MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrACH-IMATINIB

Comprimés de mésylate d'imatinib

Voie orale

Imatinib à 100 mg et à 400 mg (Mésylate d'imatinib)

Inhibiteur de la protéine-kinase

(Code ATC : L01EA01)

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, suite 704
Kirkland, QC H9H 5B9
Canada

Date d'approbation initiale :
le 29 juillet 2019

Date de révision :
JUN 05, 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 307123

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil muscosquelettique	2022-12
1 INDICATIONS	2023-11
1 INDICATIONS, 1.2 Gériatrie	2023-11
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-11
4.2 Dose recommandée et modification posologique	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique	2023-11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	2023-11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	2023-11
10.1 Mode d'action	2023-11
14 ESSAIS CLINIQUES, 14.1 Essais cliniques par indication	2023-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7.1.1 Grossesse	2026-06
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 9.4 Interactions médicament-médicament	2026-06
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 9.6 Interactions médicament-plante médicinale	2026-06

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Pédiatrie 6

1.2 Gériatrie 6

2 CONTRE-INDICATIONS 6

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7
4.1 Considérations posologiques 7
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique 7
4.5 Dose oubliée 12
5 SURDOSE 12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13
7.1 Populations particulières 22
7.1.1 Grossesse 22
7.1.2 Allaitement 22
7.1.3 Enfants et adolescents 23
7.1.4 Personnes âgées 23
8 EFFETS INDÉSIRABLES 23
8.1 Aperçu des effets indésirables 23
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 24
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants et adolescents 37
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 38
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 41
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 42
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 42
9.3 Interactions médicament-comportement 42
9.4 Interactions médicament-médicament 43
9.5 Interactions médicament-aliment 48
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 48
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 48
10.1 Mode d'action 48
10.2 Pharmacodynamie 48
10.3 Pharmacocinétique 50
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 54

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT 54
PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 55
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 55
14 ÉTUDES CLINIQUES 55
14.1 Études cliniques par indication 55
14.2 Études de biodisponibilité comparative 73
15 MICROBIOLOGIE 74
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 74
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 78
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S 79

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- Dans le traitement des patients adultes porteurs du chromosome 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 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 Philadelphie qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA Ph+), comme agent seul en phase d'induction de la thérapie (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 PDGFR (*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]), 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 ACH-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-PDGFRα (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 chez les patients adultes(voir 14 ESSAIS CLINIQUES).
- Dans le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récidive 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 (< 18 ans) : Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans le traitement des enfants porteurs du chromosome Philadelphie qui ont récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de 2 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.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 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 déclée 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'ACH-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, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

3 ENCADRÉ SUR LESMISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

ACH-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 dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand).

Les effets indésirables importants énumérés ci-dessous sont survenus pendant les essais cliniques sur le 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, Appareil et cardiovasculaire).
- Des cas de rhabdomyolyse ont été rarement observés (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).
- 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, Généralités).
- Une insuffisance hépatique (fatale dans certains cas) peut survenir (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).
- Une perforation gastro-intestinale (fatale dans certains cas) peut survenir (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ACH-IMATINIB doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et/ou des sarcomes.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale pendant le repas et avec un grand verre d'eau afin de minimiser 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 redissoutes et 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 ACH-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 examens laboratoire).

Exposition au fer

Si la posologie d'ACH-IMATINIB s'élève à 800 mg/jour, le patient adulte doit prendre le comprimé à 400 mg 2 fois par jour afin de réduire l'exposition au fer.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée

Leucémie myéloïde chronique

La posologie recommandée d'ACH-IMATINIB s'établit à 400 mg/jour chez les patients adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC ainsi que chez ceux qui sont atteints de LMC en phase chronique. Elle est de 600 mg/jour en cas de LMC en phase d'accélération ou en crise blastique chez les adultes. La posologie recommandée d'ACH-IMATINIB chez les enfants ayant récemment reçu un diagnostic de LMC Ph+ s'établit à 340 mg/m^2/jour (arrondie au 100 mg près, et d'un maximum de 600 mg).

En présence de LMC, on peut considérer de porter la dose de 400 mg/jour à 600 mg/jour ou à 800 mg/jour pendant la phase chronique chez les adultes, ou celle de 600 mg à 800 mg (en 2 prises de 400 mg/jour) chez les patients adultes en phase d'accélération ou en crise blastique en l'absence d'effet indésirable grave, ou encore de neutropénie ou de thrombocytopénie grave non liée à la leucémie dans les situations suivantes : évolution de la maladie (à n'importe quel moment); impossibilité d'obtenir une réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement; impossibilité d'obtenir une réponse cytogénétique après 12 mois de traitement; ou incapacité de maintenir 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 tests 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 dose recommandée d'ACH-IMATINIB s'établit à 600 mg/jour lorsqu'administré comme agent seul en phase d'induction de la thérapie chez les patients adultes qui ont récemment reçu un diagnostic de LLA Ph+, ou chez les patients adultes atteints de LLA Ph+ réfractaire ou en rechute.

Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP)

La dose recommandée d'ACH-IMATINIB est de 400 mg/jour chez les patients atteints de SMD/SMP.

Sous-types agressifs de mastocytose systémique (MSA et MSAAHCNM)

La dose recommandée d'ACH-IMATINIB est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de MSA ou de MSAAHCNM lorsque la mutation somatique D816V de c-Kit n'est pas décelable ou lorsque l'état mutationnel de c-Kit n'est pas connu 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 transcrit 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 dose recommandée d'ACH-IMATINIB est de 100 mg/jour chez les patients atteints de

SHE/LCE.

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

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

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

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

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

La dose recommandée d'ACH-IMATINIB est de 400 mg/jour ou de 600 mg/jour chez l'adulte atteint de tumeurs stromales gastro-intestinale 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 m à 600 mg ou à 800 mg/jour chez les patients adultes en l'absence d'effets indésirable si les évaluations révèlent une réponse insuffisante au traitement.

Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales

La dose recommandée d'ACH-IMATINIB s'établit à 400 mg/jour pour le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque intermédiaire à élevé de récidive à la suite d'une résection complète de tumeurs stromales gastro-intestinales exprimant Kit (CD117). Le mésylate d'imatinib a été administré pendant un an au cours de l'essai clinique. La durée optimale du traitement par mésylate d'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 de réaction indésirable grave au médicament ne touchant pas le système hématologique (comme une hépatotoxicité grave ou une rétention liquidienne marquée), il faut interrompre le traitement par ACH-IMATINIB jusqu'à la disparition du problème. On peut reprendre le traitement par la suite selon le cas, suivant la gravité de l'effet indésirable en cause.

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 l'adulte, on peut ensuite reprendre l'administration d'ACH-IMATINIB à dose quotidienne réduite (p. ex., de 400 à 300 mg/jour ou 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/m^2/jour à 260 mg/m^2/jour.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré doivent recevoir la dose minimale efficace, soit 400 mg par jour, alors que les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave doivent amorcer 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 ne sont pas excrétés par le rein en quantité significative. Il a toutefois été établi que l'exposition à l'imatinib est jusqu'à 2 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 de mésylate d'imatinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut ainsi faire preuve de prudence lorsqu'on administre le mésylate d'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, Fonction rénale). 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. L'effet du mésylate d'imatinib n'ayant pas été évalué chez les patients présentant une altération de la fonction rénale grave (ClCr : < 20 mL/min) ou traités par hémodialyse, de ce fait, aucune recommandation ne peut être formulée quant à l'administration de l'imatinib chez ces patients.

Pédiatrie

Chez l'enfant, la dose est fonction de la surface corporelle (mg/m^2). 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 Essais cliniques par indication, Cas nouvellement diagnostiqués de leucémie myéloïde chronique chez l'enfant et 10.3 Pharmacocinétique, Enfants et adolescents). On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de 2 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.

Réactions indésirables au médicament de nature hématologique

En présence de neutropénie ou de thrombocytopénie 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 thrombocytopénie

MSA ou MSAAHCNM en association avec une éosinophilie et SHE/LCE s'accompagnant du transcrit de fusion FIP1L1-DGFRα (dose de départ 100 mg)	NAN < 1,0 x 10^9/L et/ou num. plaquettaire < 50 x 10^9/L	1. Suspendre le traitement jusqu'à ce que le NAN[3] soit 1,5 x 10^9/L et la num. plaquettaire[3] 75 x 10^9/L. 2. Reprendre le traitement à la dose antérieure (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave au médicament).
LMC en phase chronique (dose de départ : 400 mg) SMD/SMP, SHE/LCE (à une dose de 400 mg) ou tumeurs stromales gastro-intestinales (dose de départ: 400 mg ou 600 mg)	NAN* < 1,0 x 10^9/L et/ou num. plaquettaire < 50 x 10^9/L	1. Suspendre le traitement jusqu'à ce que le NAN[3] soit 1,5 x 10^9/L et la num. plaquettaire[3] 75 x 10^9/L. 2. Reprendre le traitement à raison de la dose de départ de 400 ou de 600 mg (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave au médicament). 3. Si le NAN retombe sous les 1,0 x 10^9/L et/ou que la num. plaquettaire redescend sous les 50 x 10^9/L, suspendre le traitement tel qu'on le décrit à l'étape 1 ci-dessus pour le reprendre ensuite à une dose réduite (soit 300 mg si la dose de départ était de 400 mg, ou 400 mg si la dose de départ était de 600 mg).
LMC en phase chronique chez l'enfant, diagnostic récent (posologie : 340 mg/m^2/jour)	NAN < 1,0 x 10^9/L et/ou num. plaquettaire < 50 x 10^9/L	1. Suspendre le traitement jusqu'à ce que le NAN[3] soit 1,5 x 10^9/L et la num. plaquettaire[3] 75 x 10^9/L. 2. Reprendre le traitement à la dose antérieure (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave au médicament). 3. Si le NAN retombe sous les 1,0 x 10^9/L et/ou que la num. plaquettaire redescend sous les 50 x 10^9/L, suspendre le traitement tel qu'on le décrit à l'étape 1 ci-dessus pour le reprendre ensuite à une dose réduite (soit 260 mg/m^2/jour).
LMC en phase d'accélération et en crise blastique et LLA Ph+ (dose de départ : 600 mg)	[1]NAN < 0,5 x 10^9/L et/ou num. plaquettaire < 10 x 10^9/L	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 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 jusqu'à ce que le NAN soit ≥ 1 x 10^9/L et la num. plaquettaire ≥ 20 x 10^9/L, puis reprendre le traitement à raison de 300 mg.
DFSP (à une dose de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10^9/L et/ou	1. Suspendre le traitement jusqu'à ce que le NAN[3] soit 1,5 x 10^9/L et la num. plaquettaire[3] 75 x

	num. plaquettaire < 50 x 10^9/L	10^9/L. 2. Reprendre le traitement avec ACH-IMATINIB à 600 mg. 3. Si le NAN retombe sous les 1,0 x 10^9/L et/ou que la num. plaquettaire redescend sous les 50 x 10^9/L, suspendre le traitement 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 1 mois de traitement

4.5 Dose oubliée

Si le patient omet de prendre une dose, il ne doit pas prendre la dose manquante pour rattraper son oubli, mais prendre la prochaine dose suivant l'horaire prescrit.

5 SURDOSE

Il y a peu d'expérience de l'emploi de doses supérieures aux doses thérapeutiques. Des cas isolés de surdosage de mésylate d'imatinib ont été signalés sous forme de rapports spontanés ou dans la littérature. L'issue généralement rapportée dans ces cas a été l'amélioration ou le rétablissement. 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 1200 à 1600 mg (durée variant entre 1 et 10 jours) : nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, érythème, œdème, enflure, fatigue, spasmes musculaires, thrombocytopénie, pancytopénie, douleur abdominale, céphalées, diminution de l'appétit et hausse des taux de bilirubine et de transaminases hépatiques. Dose variant de 1800 à 3200 mg (maximum de 3200 mg par jour pendant 6 jours) : faiblesse, myalgie, hausse du taux de CPK et de bilirubine, douleurs gastro-intestinales. Dose unique de 6400 mg : on rapporte dans la littérature le cas d'un patient ayant présenté des nausées, des vomissements, une douleur abdominale, une pyrexie, une enflure de la face, une diminution du nombre de neutrophiles et une augmentation des taux de transaminases.

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

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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 100 mg et à 400 mg	Silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol et talc.

Forme posologique

ACH-IMATINIB 100 mg : Comprimés pelliculés jaune foncé à orange brunâtre, de forme ronde, biconvexes, portant l'inscription "FG" et "1" de part et d'autre de la ligne de rupture d'un côté et uni de l'autre.

ACH-IMATINIB 400 mg : Comprimés pelliculés jaune foncé à orange brunâtre, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription "FG" et "2" de part et d'autre de la ligne de rupture d'un côté et uni de l'autre.

Emballage

Les comprimés ACH-IMATINIB dosés à 100 mg et 400 mg sont offerts en bouteilles HDPE de 30, 90 et 500 comprimés.

Les comprimés ACH-IMATINIB dosés à 100 mg sont aussi offerts en boîtes de 3 et 12 plaquettes alvéolées contenant 10 comprimés chacune.

Les comprimés ACH-IMATINIB dosés à 400 mg sont offerts en boîtes de 3 et 6 plaquettes alvéolées contenant 10 comprimés chacune.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Généralités

Rétention liquidienne et œdème

L'administration du mésylate d'imatinib est souvent associée à un œdème et, parfois, à une rétention liquidienne grave (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les 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, et 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 à des doses plus fortes d'imatinib. Un œdème superficiel grave a été signalé chez 1,5 % des patients traités par le mésylate d'imatinib qui avaient récemment reçu un diagnostic de LMC et chez 2,1 à 5,8 % des autres patients adultes atteints de LMC qui recevaient le mésylate d'imatinib. De plus, d'autres cas de rétention liquidienne grave (épanchement pleural ou péricardique, œdème pulmonaire et ascite) ont été signalés chez 1,3 % des patients traités par le mésylate d'imatinib qui avaient récemment reçu un diagnostic de LMC et chez 1,7 à 6,2 % des autres patients adultes atteints de LMC qui recevaient le mésylate d'imatinib.

Hémorragies

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 malines, 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'antre 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 ACH-IMATINIB. Au besoin, on pourrait envisager de mettre fin au traitement par ACH-IMATINIB. Le diagnostic d'ectasie vasculaire de l'antre 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 dans les 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 thrombocytopénie en raison de maladies sous-jacentes 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 variait 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 thrombocytopénie. 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 inexpliqués. 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 d'ACH-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. La toxicité la plus grave, notée chez le chien, comprenait une 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 observés après la mise en marché). 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 considérées 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 examens de laboratoire).

Appareil cardiovasculaire

On a signalé des cas d'insuffisance cardiaque sévère et de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche 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 maladie coronarienne antérieure, ils ont reçu ultérieurement un diagnostic d'insuffisance cardiaque. 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'insuffisance cardiaque. 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 ACH-IMATINIB.

On a signalé chez des patients présentant un syndrome hyperéosinophilique (HES) avec une infiltration dissimulée ou connue de cellule 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 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. Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) et la mastocytose systémique (MS) pourraient être associés à des taux élevés 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 MSAAHCNM 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 ACH-IMATINIB et en cesser l'emploi au bout de 1 à 2 semaines.

Appareil cutané

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 le mésylate d'imatinib ont présenté un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Syndrome *DRESS*); ce dernier, 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 interrompu, mais est réapparu chaque fois que celui-ci a été repris. La survenue du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse requière l'interruption, et voir l'arrêt définitif du traitement.

Appareil digestif

L'emploi du mésylate d'imatinib entraîne parfois l'irritation des voies digestives. Il faut prendre ACH-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.

Appareil musculosquelettique

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 observés après la commercialisation).

Appareil respiratoire

Manifestations pulmonaires

De rares cas de fibrose pulmonaire et de pneumonie interstitielle ont été signalés chez des patients ayant reçu du 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.

Cancérogenèse 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, signalées au cours des études précliniques sur le pouvoir cancérogène, incluaient la cardiomyopathie.

On ne connaît pas la signification pour l'être humain de ces observations faites dans le cadre d'une étude sur le pouvoir cancérogène chez le rat. Une analyse des données sur l'innocuité clinique lors des essais cliniques et de rapports de déclaration spontanée des manifestations indésirables n'a pas démontré d'accroissement de la fréquence globale des affections malignes chez les patients traités par le mésylate d'imatinib par comparaison à la population générale.

Il convient cependant de noter que les effets indésirables sont significativement sous-déclarés chez les patients atteints de 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.

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 observés après la commercialisation et 9.3 Interactions

médicament-comportement).

Fonction rénale

Chez le singe traité pendant 2 semaines, on a observé des signes de toxicité rénale, dont la minéralisation focale et la dilatation des tubes urinifères, et une néphrose tubulaire. Une élévation du taux d'azote uréique du sang et de la créatinine a été relevée 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 le comportement 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 d'une élévation du taux plasmatique de l'alpha-glycoprotéine acide, une protéine qui se lie au mésylate d'imatinib, mise en évidence chez ces patients atteints d'insuffisance rénale. 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 ACH-IMATINIB à des patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale). Étant donné que l'on dispose de données insuffisantes sur l'effet du mésylate d'imatinib chez les patients présentant une altération de la fonction rénale grave ou traités par dialyse, on ne peut formuler de recommandations quant au traitement de ces patients par ACH-IMATINIB. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale doivent être surveillés; tout patient présentant des signes ou des symptômes évoquant une insuffisance rénale doit être évalué et traité en conséquence.

Le traitement à long terme au moyen du mésylate d'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 m^2 (N = 1279) à 93,5 mL/min/1,73 m^2 après 6 mois (N = 1213), à 92,8 mL/min/1,73 m^2 après 1 an (N = 1161) et à 85,5 mL/min/1,73 m^2 au bout de 5 ans (N = 585). Par conséquent, il convient d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement par l'imatinib et de façon ponctuelle durant celui-ci.

Fonctions hépatique, biliaire et 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 du mésylate d'imatinib peut entraîner des manifestations, parfois sévères, de toxicité hépatique (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les 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 (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique). Une surveillance étroite s'impose en présence 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 reste cruciale, étant donné que la toxicité et la tolérabilité du médicament à long terme n'ont pas encore 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 dans les essais cliniques).

Une hépatotoxicité chez certains patients traités par le mésylate d'imatinib a été observée. 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, et 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.

Santé reproductive

Fertilité

Le facteur de croissance des cellules souches et les gènes *c-Kit* sont connus pour jouer 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, la littérature médicale fait état de données cliniques révélant une importante oligospermie après l'utilisation du mésylate d'imatinib 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). Par conséquent, le médecin doit informer ses patients à cet effet et les conseiller de façon adéquate.

Surveillance et examens 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'insuffisance cardiaque. 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 ACH-IMATINIB (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Il faut effectuer un hémogramme chez les patients traités par ACH-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, Système sanguin et lymphatique et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réactions 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, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et 4.2 Dose recommandée et ajustement 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 thyréostimuline (TSH) chez les patients ayant subi une thyroïdectomie et prenant de la lévothyroxine pendant un traitement par ACH-IMATINIB (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien 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 ACH-IMATINIB (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 4.1 Considérations posologiques, Syndrome de lyse tumorale (SLT)).

On recommande fortement que la croissance des enfants traités par ACH-IMATINIB soit étroitement surveillée (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

Pendant le traitement par ACH-IMATINIB, il faut régulièrement surveiller les 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. De plus, 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), de l'étude 03001 de phase I (N = 143), sur la détermination de la dose, 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 l'évolution 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 ajustement posologique, Leucémie myéloïde chronique (LMC)).

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 (voir 7.1.1 Grossesse).

Système endocrinien 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 importe donc d'assurer une surveillance étroite du taux de thyréostimuline (TSH) chez ces patients.

Système 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 ACH-IMATINIB, on doit faire subir un test aux patients pour écarter toute infection par le VHB. Les patients qui prennent actuellement ACH-IMATINIB doivent subir un test initial pour qu'on identifie les 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 ACH-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.

Système sanguin et lymphatique

Toxicité hématologique

L'emploi du mésylate d'imatinib est souvent lié à la neutropénie ou à la thrombocytopénie (voir 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives). Il faut effectuer un hémogramme 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). 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 thrombocytopénie (16%) et d'anémie (14%). Ces manifestations surviennent généralement au cours des premiers mois de traitement (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réactions indésirables au médicament de nature hématologique).

L'emploi d'imatinib sur une longue période a également entraîné l'augmentation de la fréquence des infections à germes 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'être humain, les cas de lymphopénies, tous grades confondus, ont été signalés chez 0,3% des patients).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il ne faut pas administrer ACH-IMATINIB à la femme enceinte.

ACH-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 du mésylate d'imatinib chez la femme enceinte.

Les patientes qui sont enceintes doivent en informer leur médecin. Toute femme enceinte qui reçoit ACH-IMATINIB doit être avertie du risque auquel le traitement peut exposer le fœtus.

Il faut conseiller à la femme apte à procréer qui reçoit ACH-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.

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 ACH-IMATINIB.

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, Toxicité pour la reproduction et le développement). Des rapports produits après la commercialisation font état d'avortements spontanés lors de traitements par le mésylate d'imatinib et d'anomalies congénitales chez les nourrissons nés de mère ayant pris du mésylate d'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 ACH-IMATINIB et pendant au moins 15 jours après la fin de celui-ci.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de 2 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 démontré des retards de croissance chez des enfants et des préadolescents qui recevaient du 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 ACH-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 d'emploi 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 musculosquelettiques survenant à l'arrêt du traitement à long terme par l'imatinib, avec une fréquence élevée de 18 à 46 % des 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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation 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 surviennent chez la majorité des patients à un moment donné; cependant, la plupart de ces effets sont légers ou modérés. Lors des essais cliniques menés chez l'adulte, l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables reliés au médicament n'est survenu que chez 2,4 % des patients atteints de LMC récemment diagnostiquée, chez 5 % des patients atteints de LMC en phase chronique après l'échec du traitement par l'interféron alfa et chez 8 et 9 % des participants respectivement atteints de LMC en phase d'accélération et en crise blastique.

Les effets indésirables le plus souvent liés au traitement 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 (voir Tableaux 3 et 4 pour connaître les effets indésirables éprouvés respectivement par les patients atteints de LMC récemment diagnostiquée et les patients atteints des 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 (voir 4.2 POsologie recommandée et ajustement posologique, Leucémie myéloïde chronique (LMC)).

D'autres effets indésirables tels que l'épanchement pleural, l'ascite, l'œdème pulmonaire et le gain pondéral rapide accompagné ou non d'œdème superficiel peuvent être regroupés collectivement dans la catégorie « autres formes de rétention liquidienne ». Ces effets ont généralement cédé à l'interruption temporaire du traitement par le mésylate d'imatinib et/ou à l'administration de diurétiques et/ou d'autres mesures de soutien appropriées. Quelques-uns de ces effets 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 et Ara-C** **n** = 533 (%)	**Mésylate d'imatinib** **n** = 551 (%)	**IFN et Ara-C,** **n** = 533 (%)
Tous effets indésirables confondus	**99,1**	**99,6**	**57,2**	**77,3**
Troubles de l'appareil digestif				
Nausées	49,5	61,5	1,3	5,1
Diarrhée	45,4	43,3	3,3	3,2
Douleurs abdominales	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 d'ordre général et troubles touchant le point d'administration				
Rétention liquidienne	61,7	11,1	2,5	0,9
- Œdème superficiel	59,9	9,6	1,5	0,4
- Autre forme 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 (y compris 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				
Crampes musculaires	49,2	11,8	2,2	0,2
Douleurs musculosquelettiques	47,0	44,8	5,4	8,6
Arthralgie	31,4	38,1	2,5	7,7

Myalgie	24,1	38,8	1,5	8,3
Douleurs osseuses	11,3	15,6	1,6	3,4
Troubles du système nerveux				
Céphalées	37,0	43,3	0,5	3,8
Étourdissements	19,4	24,4	0,9	3,8
Troubles psychiatriques				
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
Douleurs pharyngolaryngées	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
Sudation accrue	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
- digestive	1,6	1,1	0,5	0,2
- 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)

Effet indésirable (terme retenu)	**Crise blastique n = 260 (%)**		**Phase d'accélération n = 235 (%)**		**Phase chronique, échec du tt 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 de l'appareil digestif						
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 d'ordre général et troubles touchant le point d'administration						

Rétention liquidienne[¥]	72	11	76	6	69	4
- Œdème superficiel [¥]	66	6	74	3	67	2
- Autre forme 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 (y compris l'insuffisance hépatique)	10	5	12	6	6	3
Infections et infestations						
Rhinopharyngites	10	0	17	0	22	0,2
Pneumonie non précise	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
Grippe	0,8	0,4	6	0	11	0,2
Paramètres biologiques						
Gain de poids	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 tissu conjonctif						
Douleurs musculosquelettiques[¥]	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						
Céphalées	27	5	32	2	36	0,6
Étourdissements	12	0,4	13	0	16	0,2
Troubles psychiatriques						
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						
Hémorragie[¥]	53	19	49	11	30	2
- du SNC[¥]	9	7	3	3	2	1
- digestive[¥]	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 réactions indésirables observées dans la LLA Ph+ étaient semblables à celles observées dans la LMC. Les effets indésirables non hématologiques liés au traitement 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 sévères et pouvaient être traités par l'administration de diurétiques, 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+)).

Syndromes 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, observés chez plus de 1 patient et plus de 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 retenu	**N = 7** **n (%)**
Nausées	4 (57,1)
Diarrhée	3 (42,9)
Anémie	2 (28,6)
Fatigue	2 (28,6)
Crampes musculaires	3 (42,9)
Arthralgies	2 (28,6)
Œdème périorbitaire	2 (28,6)

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

Tous les patients atteints de MSA ont ressenti au moins 1 effet indésirable à un moment ou à un autre. La diarrhée, les nausées, l'ascite, les crampes musculaires, la dyspnée, la fatigue, l'œdème périphérique, l'anémie, le prurit, les éruptions cutanées et les infections des voies respiratoires inférieures ont été les effets indésirables le plus souvent signalés. Aucun des 5 patients atteints de MSA ayant pris part à l'étude B2225 n'a cessé la prise du mésylate d'imatinib en raison d'effets 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, Appareil cardiovasculaire). Tous les patients ont éprouvé au moins 1 effet indésirable, le plus souvent de nature gastro-intestinale, cutanée ou musculosquelettique. 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, observés chez plus de 10 % des patients atteints de DFSP ayant pris part à l'étude B2225, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude

Terme retenu	**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)
Éruptions cutanées	3 (25,0)
Fatigue	5 (41,7)
Œdème périphérique	4 (33,3)
Pyrexie	2 (16,7)

Œdème oculaire	4 (33,3)
Sécrétions lacrymales accrues	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 les plus fréquemment 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 400 mg ou de 600 mg.

Tableau 7 Effets indésirables 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-intstinales, malignes, inopérables et/ou métastatiques[1]

	Toutes les doses (n=147) 600 mg n=73 400 mg n = 74	
	Tous grades confondus (%)	**Grades 3 ou 4** (%)
Terme retenu		
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	19,7	5,4
Troubles oculaires		
Production accrue de larmes	17,0	0
Troubles de l'appareil digestif		
Nausées	68,7	4,8
Diarrhée	64,6	4,8
Douleurs abdominales	57,1	8,8
Vomissements	36,7	4,1
Flatulence	32,0	0
Dyspepsie	15,0	0

Constipation	10,2	0,7
Troubles d'ordre général et troubles touchant le		
N'importe quelle retention liquidienne	80,3	9,5
OEdème liquidien	78,9	5,4
Autre forme 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 tissue conjonctif		
Crampes musculaires	52,4	0
Douleurs musculosquelettiques	33,3	3,4
Dorsalgie	24,5	0
Douleurs articulaires	12,9	0,7
Troubles du système nerveux		
Céphalées	36,1	0
Étourdissements	11,6	0
Éléments anormaux		
Selles molles	10,9	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	18,4	0,7
Anxiété	8,8	0
Troubles respiratoires		
Douleurs pharyngolaryngées	9,5	0
Troubles de la peau et des tissues sous-cutanés		
Éruptions cutanées et termes semblables	45,6	3,4
Procédures chirugicales et médicales		
Intervention chirugicale	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'hémo9globine, 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 métastatique, 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**	
	Mésylate d'imatinib (n=337)	**Placebo (n=345)**	**Mésylate d'imatinib (n=337)**	**Placebo (n=345)**
Terme retenu	**%**	**%**	**%**	**%**
Troubles des systems sanguine et lymphatique				
Leucopénie	5,0	2,6	0,3	0
Troubles oculaires				
Production accrue de larmes	9,8	3,8	0	0
Vision trouble	5,0	2,3	0	0
Troubles de l'appareil digestif				
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
Flatulence	8,9	9,6	0	0
Douleurs abdominals hautes	6,2	6,4	0,3	0
Stomatite	5,0	1,7	0,6	0
Troubles d'ordre générak et troubles toucant le point d'administration				
Fatigue	57,0	40,9	2,1	1,2
OEdème périphérique	26,7	14,8	0,3	0
OEdème facial	6,8	1,2	0,3	0
Troubles hépatibiliaires				
Hausse du taux d'ALAT	16,6	13,0	2,7	0

	Tous grades confondus		Grade 3 et plus	
	Mésylate d'imatinib (n=337)	**Placebo (n=345)**	**Mésylate d'imatinib (n=337)**	**Placebo (n=345)**
Terme retenu	**%**	**%**	**%**	**%**
Hausses du taux d'ASAT	12,2	7,5	2,1	0
Paramètres biologiques				
Baisse de l'hémoglobinémie	46,9	27,0	0,6	0
Gain de poids	16,9	11,6	0,3	0
Baisse 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 de poids	10,1	5,2	0	0
Hausse du taux sanguine de phosphatases alcalines	6,5	7,5	0	0
Baisse 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 tissue 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
Douleurs dans les membres	7,4	7,2	0,3	0
Troubles du système nerveux				
Céphalées	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
Dysgeusie	6,5	2,9	0	0
Neuropathie périphérique	5,9	6,4	0	0
Troubles respiratoires				
Toux	11,0	11,3	0	0
Infection des vois respiratoires supérieures	5,0	3,5	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
OEdème 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

	Tous grades confondus		Grade 3 et plus	
	Mésylate d'imatinib (n=337)	**Placebo (n=345)**	**Mésylate d'imatinib (n=337)**	**Placebo (n=345)**
Terme retenu	**%**	**%**	**%**	**%**
Sécheresse de la peau	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 (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100), rares (≥ 1/10 000, < 1/1000) 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 vasomotrices[1]

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, hypertension[1], hématome[1], hypotension[1], froideur périphérique[1], phénomène de Raynaud[1]

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, alopécie, réaction de photosensibilité

Peu fréquents : rash pustuleux, sudation accrue, 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, hématémèse, chéilite, dysphagie, pancréatite

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

Troubles d'ordre général et troubles touchant le 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

Troubles métaboliques et nutritionnels

Fréquents : anorexie, perte de poids

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

Rares : hyperkaliémie, hypomagnésémie

Musculosquelettique

Fréquents : enflure des articulations

Peu fréquents : raideur des articulations et des muscles

Rares : faiblesse musculaire, arthrite

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : paresthésie, altération du goût, hypoesthésie

Peu fréquents : dépression[2], 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

Troubles de l'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 accélérée 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 orbital, 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 accélérée et LMC en crise blastique]).

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

Cancers secondaires 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 sans 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 : ratio 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 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants et adolescents

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 les adultes. Les nausées et les vomissements étaient les effets indésirables les plus courants 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 % vs 1,1 %), de l'hyperglycémie (19,6 % vs 2,9 %), de l'hypoglycémie (21,6 % vs 1,5 %), de l'hypophosphatémie (19,6 % vs 3,3 %), de l'hypoalbuminémie (13,7 % vs 0,2 %) et de l'hyponatrémie (13,7 % vs 0,2 %) a été significativement plus élevée chez les enfants que chez les patients adultes.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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

Les cytopénies, en particulier la neutropénie et la thrombocytopénie, 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 dans les cas des patients atteints des autres formes de LMC (Tableaux 10 et 11). La fréquence de neutropénie de grade 3 ou 4 (NAN < 1,0 x 10^9/L) et de thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 50 x 10^9/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 thrombocytopénie, Tableau 11) que durant la phase chronique de la LMC (27 % pour la neutropénie et 21 % pour la thrombocytopénie). Chez les sujets atteints de LMC à la phase chronique, on a observé une neutropénie de grade 4 (NAN < 0,5 x 10^9/L) et une thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 10 x 10^9/L) chez 9 % et moins de 1 % des patients, respectivement. La durée médiane de ces épisodes de neutropénie et de thrombocytopénie 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).

De graves élévations du taux de transaminases ou de bilirubine ont été observées chez moins de 5 % des patients atteints de LMC et ont habituellement répondu à une réduction de la dose ou à une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes a été d'environ 1 semaine). Le traitement a dû être interrompu définitivement en raison d'anomalies des épreuves de la fonction hépatique chez moins de 1,0 % des patients atteints de LMC. On a dénombré des cas de nécrose hépatique et d'hépatite cholestatique ainsi que d'insuffisance hépatique, dont certains ont connu une issue fatale (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 et 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
thrombocytopénie*	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 des phosphatases alcalines	0,2	0	0,8	0
élévation des taux d'ASAT / ALAT	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 autres essais cliniques sur la LMC

	Crise blastique n = 260 (%)		Phase d'accélération n = 235 (%)		Phase chronique, échec du tt par l'IFN n = 532 (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Paramètre hématologique						
neutropénie	16	48	23	36	27	9
thrombocytopénie	30	33	32	13	21	< 1
anémie	42	11	34	7	6	1
Paramètre biochimique						
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 des phosphatases alcalines	4,6	0	5,5	0,4	0,2	0
élévation du taux d'ASAT	1,9	0	3	0	2,3	0
élévation du taux d'ALAT	2,3	0,4	4,3	0	2,1	0

Grades en fonction des CTC (*Common Toxicity Criteria*) : neutropénie (grade 3 ≥ 0,5 - 1,0 x 10^9/L), grade 4 < 0,5 x 10^9/L), thrombocytopénie (grade 3 ≥ 10 - 50 x 10^9/L, grade 4 < 10 x 10^9/L), anémie (hémoglobine ≥ 65 - 80 g/L, grade 4 < 65 g/L), élévation de la créatininémie (grade 3 > 3 - 6 x la limite supérieure de la normale (LSN), grade 4 > 6 x LSN), élévation de la bilirubinémie (grade 3 > 3 - 10 x LSN, grade 4 > 10 x LSN), élévation du taux des phosphatases alcalines (grade 3 > 5 - 20 x LSN, grade 4 > 20 x LSN), élévation du taux d'ASAT ou d'ALAT (grade 3 > 5 - 20 x LSN, grade 4 > 20 x 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

	N = 12	
Grades (en fonction des CTC)	**Grade 3**	**Grade 4**
Paramètres hématologiques		
- Anémie	17 %	0 %
- Thrombocytopénie	17 %	0 %
- Neutropénie	0 %	8 %
Paramètres biochimiques		
- Élévation de la créatininémie	0 %	8 %

Grades en fonction des CTC : neutropénie (grade 3 ≥ 0,5 - 1,0 x 10^9/L, grade 4 < 0,5 x 10^9/L), thrombocytopénie (grade 3 ≥ 10 - 50 x 10^9/L, grade 4 < 10 x 10^9/L), anémie (grade 3 ≥ 65 - 80 g/L, grade 4 < 65 g/L), élévation de la créatininémie (grade 3 > 3 - 6 x la limite supérieure de la normale [LSN], grade 4 > 6 x 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'ALAT (alanine-aminotransférase) (grade 3 ou 4) de 6,8 % et une augmentation du taux d'ASAT (aspartate-aminotransférase) (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 (%)		
	Valeur 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)
Thrombocytopénie	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 des phosphatases alcalines	58 (39,5)	2 (1,4)	0
Élévation du taux d'ASAT	32 (21,8)	5 (3,4)	2 (1,4)

Élévation du taux d'ALAT	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 Tous grades (1-4).

Grades en function des CTC: neutropéne (grade 1= 1,5 - < 2.0 x 10^9 /L, grade 2=1,0 - < 1,5 x 10^9 /L, grade 3 =0,5 -< 1,0 x 10^9/L, grade 4 <0,5 x 10^9/L), thrombocytopénie (grade 1 < limite inférieure de la normale [LIN] – 75,0 x 10^9/L, grade 2=50,0 - <75,0 x 10^9 /L, grade 3=10,0 - <50,0 x 10^9/L, grade 4 <10,0 x 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 x LSN, grade 2 > 1,5 – 3,0 x LSN, grade 3 > 3,0 – 6,0 x LSN, grade 4 >6.0 x 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 x LSN, grade 2 > 1,5 - 3 x LSN, grade 3 >3-10 x LSN, grade 4 >10 x LSN), élévation du taux des phosphatases alcalines (grade 1 > LSN – 2,5 x LSN, grade 2 > 2,5- 5 x LSN, grade 3 >5-20 x LSN, grade 4 >20 x LSN), ékévation du taux d'ASAT ou d'ALAT (grade 1 > LSN – 2,5 x LSN, grade 2 > 2.5 - 5.0 x LSN, grade 3 >5-20 x LSN, grade 4 >20 x LSN).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du mésylate d'imatinib et des études cliniques supplémentaires faites avec 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.

Cardiovasculaire:	Thrombose/embolie[1], péricardite, tamponnade cardiaque, choc anaphylactique[1], hématome sous-dural[1], 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'antre 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 musculosquelettiques :	Douleurs musculosquelettiques après l'abandon du traitement à long terme par le mésylate d'imatinib (incluant la myalgie, des douleurs dans les membres, de

	l'arthralgie, des douleurs osseuses) observées chez les patients atteints de LMC, ostéonécrose, rhabdomyolyse/myopathie, retard de croissance chez l'enfant
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes) :	Syndrome de lyse tumorale, fatal dans certains cas
Troubles nerveux et psychiatriques :	Œdème cérébral (incluant des cas mortels)
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 souffrant d'une maladie respiratoire avancée, d'infections graves, d'une neutropénie grave ou d'autres conditions concomitantes affections cliniques graves), pneumopathie interstitielle
Troubles des sens :	Hémorragie vitreuse

[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

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 d'ACH-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 utilisent de la machinerie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont tirés d'exposés de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles dues à l'ampleur ou à la gravité théorique de l'interaction (celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 14 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe thérapeutique	Source des données	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 (CYP3A4)	EC	Chez des sujets sains qui avaient simultanément reçu le mésylate d'imatinib et une seule dose de kétoconazole (inhibiteur de l'isoenzyme 3A4), on a observé une augmentation significative de l'exposition à l'imatinib (augmentation de la C_{max} et de l'ASC moyennes de 26 et 40 % respectivement).	L'administration simultanée d'ACH-IMATINIB et d'un 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 dont l'emploi peut faire diminuer le taux plasmatique d'imatinib			
Substances qui stimulent l'activité de l'isoenzyme 3A4	EC	L'emploi simultané de telles substances (p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou millepertuis) et du mésylate d'imatinib peut se traduire par une réduction significative de l'exposition à l'ACH-IMATINIB. L'administration de rifampicine à raison de 600 mg/jour pendant 8 jours, suivie d'une seule dose de 400 mg de mésylate d'imatinib a multiplié par 3,8 (IC à 90 % : 3,5-4,3) la clairance de la dose orale d'imatinib chez 14 volontaires sains. L'administration de rifampicine a également abaissé les valeurs moyennes de la C_{max}, de l'$ASC_{0\text{-}24\,h}$ et de l'$ASC_{0\text{-}\infty}$ de 54, 68 et 74 % respectivement comparativement à un traitement	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.

		sans rifampicine. 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.	
Médicaments dont le taux plasmatique peut être altéré par l'emploi d'ACH-IMATINIB			
Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4, comme : Cyclosporine, antifongiques imidazolés, antibiotiques de la famille des macrolides, métronidazole	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.
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, antagonistes calciques, cyclophosphamide, cyclosporine, doxorubicine, épipodophyllotoxines, glucocorticoïdes, ifosphamide, antifongiques imidazolés, antibiotiques de la famille des macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine), inhibiteurs de la pompe à protons, acide rétinoïque, rifampicine, antagonistes de la sérotonine (5-HT_3), vinca-alcaloïdes	EC/T	Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées. 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 de mésylate d'imatinib et de simvastatine. Cette observation permet de penser que le mésylate d'imatinib inhibe l'isoenzyme 3A4. Des études *in vitro* 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 mcM, 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.	Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments de cette classe. L'emploi simultané d'ACH-IMATINIB et de substrats de l'isoenzyme 3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (p. ex. cyclosporine, pimozide) exige la prudence (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
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 *in vitro* 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 (K_i) de 27, 7,5 et 8 mcM, 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. *In vitro*, le mésylate d'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P_{450} en concentration comparable à celle qui inhibe l'isoenzyme 3A4. 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 %.	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 l'ACH-IMATINIB en association avec du métoprolol.
Médicaments biotransformés par l'isoenzyme 2C9, comme : Warfarine	T	Selon des données *in vitro*, 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.	Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments biotransformés par l'isoenzyme 2C9 (p. ex. la warfarine). 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, surtout lorsque la dose d'ACH-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	*In vitro*, le mésylate d'imatinib inhibe la voie métabolique de l'O-glucuronidation de l'acétaminophène avec une valeur de Ki de 58,5 mcmol/L. À la lumière des résultats *in vitro*, 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 du mésylate d'imatinib (400 mg par jour entre les jours 2 et 8) en présence d'une dose unique d'acétaminophène (1000 mg par jour le jour 8) chez des patients atteints de LMC n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'acétaminophène. La pharmacocinétique du 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 du 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.	La PRUDENCE est recommandée chez les patients qui prennent L'ACH-IMATINIB en concomitance avec de l'acétaminophène.

Méthotrexate	EC/T	L'imatinib pourrait retarder l'élimination du méthotrexate, en particulier lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses élevées (> 500 mg/m^2)	La prudence est recommandée lorsque l'ACH-IMATINIB est administré simultanément avec le méthotrexate.

Légende : EC = essai clinique T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a observé aucune différence cliniquement notable quant à l'absorption du 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La co-médications qui induisent le CYP3A4, comme le millepertuis (Hypericum perforatum), peuvent réduire de façon significative l'exposition au mésylate d'imatinib. Dans deux études publiées, l'administration concomitante du 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 de mésylate d'imatinib.

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); 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 incriminée 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 études 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 *bcr-abl* (cellules dépendantes des signaux du gène *bcr-abl*)	**Mécanismes indépendants du gène *bcr-abl* (gène *bcr-abl* demeure inactivé)**
Amplification du gène *bcr-abl*	Activation des voies de signalisation en aval du gène *bcr-abl*
Mutations du gène *bcr-abl* 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	Activation de voies leucémogènes sans

résistance pléiotrope	rapport avec le gène *bcr-abl*
Liaison de l'imatinib à des protéines (p. ex., α1-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 d'évolution 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

On a étudié le comportement pharmacocinétique du mésylate d'imatinib 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 %, suite à l'administration par voie orale. L'administration de mésylate 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'α1-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, a présenté à des concentrations cliniquement valables, des propriétés de liaison protéiniques similaires à l'imatinib.

Métabolisme

L'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} est la principale enzyme responsable du métabolisme de l'imatinib. D'autres isoenzymes, dont le 1A2, le 2D6, le 2C9 et le 2C19, jouent un rôle mineur dans le métabolisme de cet agent.

Le principal métabolite actif présent dans la circulation chez l'être humain est un dérivé N-déméthylé de la pipérazine, produit surtout par l'isoenzyme 3A4. *In vitro*, ce métabolite s'est révélé d'une efficacité comparable à celle du composé d'origine. 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 protéinique sérique du métabolite CGP74588 N-déméthylé s'est révélée être comparable à celle du composé d'origine tant chez les volontaires sains que chez les patients atteints de LMC, et ce malgré une variabilité de la

distribution sanguine et de la liaison protéinique parmi les patients atteints de LMC. Il s'est avéré que certains patients atteints de LMC avaient une fraction libre des deux composés significativement élevée, résultant en un recaptage plus élevé de ces deux composants par les cellules sanguines.

Lors d'une étude de phase I, l'administration d'une dose quotidienne a entraîné une accumulation de 4 à 7 fois du métabolite CGP74588 à l'état d'équilibre, qui était plus importante que celle du composé d'origine (voir la section Comportement pharmacocinétique de l'imatinib dans le plasma ci-après). 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), la portion restante étant des métabolites.

Chez des volontaires sains qui avaient reçu de l'imatinib par voie orale, la demi-vie ($t_{1/2}$) d'environ 18 heures incite à penser 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 entraîné de modification du comportement pharmacocinétique de l'imatinib, et 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.

L'influence du poids corporel sur l'élimination de l'imatinib est telle que l'on peut s'attendre à une clairance moyenne de 8,5 L/h si le patient pèse 50 kg, et de 11,8 L/h s'il pèse 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 le comportement pharmacocinétique de l'imatinib.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** Au total, 31 enfants atteints de LMC en phase chronique (n = 15) ou en crise blastique (n = 4) ou encore de leucémie aiguë (n = 12) ont participé à un essai de phase I comportant une augmentation de la dose. Cet essai n'a pas permis de déterminer la dose efficace chez l'enfant. Les sujets qui y ont pris part avaient suivi de lourds traitements au préalable; 45 % d'entre eux avaient reçu une greffe de moelle osseuse tandis que 68 % avaient reçu 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 (éventail 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 seulement 2 avaient franchi le cap des 18 ans. Ces sujets ont reçu le mésylate d'imatinib à des doses de 260 mg/m^2/jour (n = 6), de 340 mg/m^2/jour (n = 11), de 440 mg/m^2/jour (n = 8) et de 570 mg/m^2/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 des doses de 260 et de 340 mg/m^2/jour, l'exposition à l'imatinib a été similaire à celle des adultes traités à des doses de 400 et de 600 mg, respectivement, bien que cette conclusion soit fondée sur un échantillon restreint. À la dose de 340 mg/m^2/jour, l'aire sous la courbe en 24 heures ($ASC_{0\text{-}24\ h}$) au 8e jour témoignait d'une accumulation du médicament 1,7 fois plus élevée qu'au premier jour après une administration répétée d'une dose quotidienne unique. Tout comme chez l'adulte, les paramètres pharmacocinétiques différaient considérablement d'un sujet à un autre et le coefficient de variation de l'$ASC_{0\text{-}24\ h}$, se situait entre 21 % (260 mg/m^2/jour) et 68 % (570 mg/m^2/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 mcg*h/mL) que chez les patients de 12 à < 20 ans (34,6 mcg*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 d'$ASC_{(0\text{-}24\ h)}$ observées chez l'adulte, soit entre 24,8 et 39,7 mcg*h/mL, moyennant des doses quotidiennes de 400 mg et de 600 mg, respectivement.

- **Personnes âgées :** D'après les résultats d'une analyse démographique du comportement pharmacocinétique, l'âge du patient influence légèrement le volume de distribution de l'imatinib (augmentation de 12 % chez le patient âgé 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. Il y avait une tendance à l'augmentation de l'exposition au médicament chez les patients souffrant 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 par jour chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger, 400 mg par jour en présence d'une affection modérée et 300 mg par jour chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave.

Au cours de l'étude, 29 % des patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave ont présenté des effets indésirables graves à 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 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique).

Tableau 16 Classification du dysfonctionnement hépatique

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

LSN = limite supérieure de la normale fixée par l'établissement
ASAT = aspartate-aminotransférase

- **Insuffisance rénale :** L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par le rein en quantité significative.
  Lors d'une étude menée auprès de patients présentant divers degrés d'atteinte rénale (légère, modérée ou grave – voir 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 entre 1,5 et 2 fois plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale était normale, ce qui correspondait à une élévation du taux plasmatique de l'alpha-glycoprotéine acide, une protéine à laquelle l'imatinib se lie fortement. Il a été observé qu'il existait un lien entre la fréquence d'effets indésirables graves et la présence d'une atteinte rénale (p = 0,0096). Lors de cette étude, les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ont reçu une dose quotidienne de 800 mg, et une dose quotidienne de 600 mg a été administrée chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée. Compte tenu du nombre restreint de patients admis, l'emploi de la dose de 800 mg n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. De même, seulement 2 patients ayant une atteinte rénale grave ont participé à l'étude, au cours de laquelle ils ont reçu une faible dose (100 mg) du médicament; et aucune dose plus élevée n'a été administrée chez ces patients. Aucun patient hémodialysé n'a été admis à l'étude. Étant donné que l'on dispose de données insuffisantes sur l'effet du mésylate d'imatinib chez les patients présentant une altération rénale grave ou traités par hémodialyse, aucune recommandation ne peut être formulée quant à l'administration de l'imatinib chez ces patients. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le mésylate d'imatinib à des patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée et il faut 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 pourra 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 sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES; 4.2 Posologie recommandée et

ajustement posologique, Insuffisance rénale; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénal).

Tableau 17 Classification des degrés d'atteinte rénale

Insuffisance rénale	Exploration fonctionnelle rénale
Légère	ClCr = 40-59 mL/min
Modérée	ClCr = 20-39 mL/min
Grave	ClCr = < 20 mL/min

ClCr = Clairance de la créatinine

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

- Garder ACH-IMATINIB à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Protéger les comprimés de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune exigence particulière.

PARTIE 2 : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

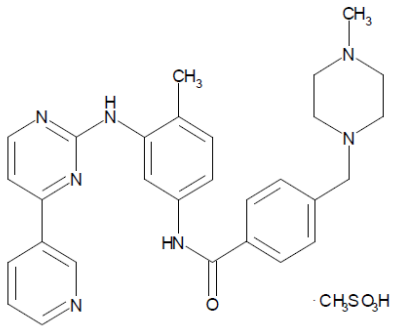
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse: 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 : $C_{29}H_{31}N_7O$. CH_4SO_3,, 589,7 g/mol



Structure :

Propriétés physicochimiques :

- Description : Poudre blanche ou blanchâtre pouvant être teintée de brun ou de jaune
- Solubilité : Très soluble ou librement soluble dans l'eau et les solutions aqueuses de faible pH. La solubilité diminue à mesure que le pH du tampon aqueux augmente (éventail de 5,5 à 8,0); insoluble à pH élevé (8,0).
- pH : Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est d'environ 5,5.
- Point de fusion : 210-220 °C (sous forme cristalline bêta)
- pKa : 7,8; 3,8 et 3,3
- Coefficient de distribution : > 100 (n-octanol/solution tampon phosphate pH 6,8 moyen à 37 ± 1 °C) Log D = 3,5

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Leucémie myéloïde chronique

Cas nouvellement diagnostiqués (adultes)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

On a mené un essai multinational et multicentrique ouvert de phase III à répartition aléatoire, auquel ont pris part des adultes chez qui un diagnostic de LMC avait récemment été posé. Cet essai visait à comparer le mésylate d'imatinib à un traitement d'association par l'interféron alfa et la cytarabine (IFN + Ara-C). Les patients démontrant une absence de réponse (absence de réponse hématologique complète [RHC] après 6 mois, augmentation du nombre de globules blancs ou absence de réponse cytogénétique majeure [RCM] après 24 mois), ou qui ont cessé d'y répondre (perte de la RHC ou de la RCM), ou encore qui présentaient une grave intolérance au traitement ont été autorisés à passer dans l'autre groupe de traitement.

Les sujets du groupe mésylate d'imatinib ont reçu 400 mg/jour. Des augmentations de la dose de 400 à 600 mg par jour, puis de 600 à 800 mg par jour étaient permises. Les sujets bénéficiant du traitement d'association INF + Ara-C ont reçu une dose cible d'IFN de 5 MU/m^2/jour par voie sous-cutanée. Ils ont aussi reçu de la cytarabine (Ara-C) par voie sous-cutanée à raison de 20 mg/m^2/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 à des conditions de base. Le nombre médian de globules blancs est passé de 90 x 10^9/L au moment du diagnostic à 19 x 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 x 10^9/L.

Au total, 1 106 patients provenant de 177 centres dans 16 pays ont été répartis de façon aléatoire entre les 2 groupes de traitement (soit 553 dans chaque groupe). Les 2 groupes présentaient sensiblement les mêmes caractéristiques au départ. L'âge médian des sujets était de 51 ans (éventail de 18 à 70 ans), et 21,9 % des participants étaient âgés de 60 ans ou plus. L'échantillon se composait à 59 % d'hommes et à 41 % de femmes; 89,9 % des sujets 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 a été de 82 mois dans le groupe recevant du 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 recevant du mésylate d'imatinib après répartition aléatoire, poursuivaient toujours le traitement de première intention. Dû au fait que ces patients ont abandonné le traitement ou sont passés dans l'autre groupe de traitement, seulement 2% des patients chez qui le sort avait assigné le traitement d'association par l'IFN et l'Ara-C poursuivaient toujours le traitement de première intention. Le retrait du consentement (13,7 %) était le motif d'abandon du traitement de première intention invoqué le plus souvent dans le groupe recevant l'IFN et l'Ara-C. Parmi les patients passés au 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 %), l'évolution 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

La survie sans évolution constituait le principal paramètre d'efficacité de cet essai. L'évolution était définie par la survenue de l'une ou l'autre des manifestations suivantes : évolution de la maladie vers la phase d'accélération ou la crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCM, ou augmentation du nombre de globules blancs malgré un traitement approprié chez les patients n'obtenant pas de RHC. Les principaux paramètres secondaires étaient la RCM, la RHC, l'évaluation de la maladie résiduelle minimale (réponse moléculaire), le délai avant la survenue de la phase d'accélération ou de la crise blastique, la survie et la 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 hématologique[1]		
Complète – n (%)	534 (96,6)*	313 (56,6)*
[IC à 95 %]	[de 94,7 à 97,9]	[de 52,4 à 60,8]
Réponse cytogénétique[2]		
Réponse cytogénétique Majeure – n (%)	472 (85.4)*	93 (16,8)*
[IC à 95 %]	[82.1, 88.2]	[de 13,8 à 20,2]
Non confirmée[3]	490 (88,6)*	129 (23,3)*
Réponse cytogénétique Complète – n (%)	413 (74.7)*	36 (6.5)
[IC à 95 %]	[70.8, 78.3]	[4.6, 8.9]
Non confirmée[3]	456 (82.5)*	64 (11.6)*
Réponse moléculaire[4]		
Majeure après 12 mois (%)	40	2*
Majeure après 24 mois (%)	54*	s.o.[5]

**p* < 0,001; méthode exacte de Fisher

[1] **Critères de la réponse hématologique** (confirmation de toutes les réponses après ≥ 4 semaines) **:** Num. leucocytaire < 10 x 10^9/L, num. plaquettaire < 450 x 10^9/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 (1-35 %)).

[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, seulement 2 patients avec échantillons.

Pour l'analyse des résultats du traitement à long terme, les patients qui avaient reçu le mésylate d'imatinib après répartition aléatoire ont été comparés à ceux chez qui le sort avait assigné le traitement d'association par l'IFN et l'Ara-C. Les patients qui étaient passés dans l'autre groupe de traitement avant la survenue d'une évolution de la maladie n'ont pas été dénombrés au moment de la permutation, et les manifestations observées chez ces patients après le changement ont été attribuées au traitement préalablement assigné lors de la répartition aléatoire.

Au terme d'un suivi de 7 ans, 93 (16,8 %) des sujets du groupe mésylate d'imatinib avaient connu une évolution de la maladie s'étant manifestée de l'une des façons suivantes : évolution 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 d'évolution 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 : évolution 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 évolution de la maladie à 84 mois s'est établi à 81,2 % (IC à 95 % : 78-85) dans le groupe mésylate d'imatinib et à 60,6 % (IC à 95 % : 56-65) dans le groupe IFN et Ara-C ($p < 0{,}001$) (Figure 1).

La proportion estimée des patients chez qui la maladie n'a pas évolué vers la phase d'accélération ou la crise blastique après 84 mois était significativement plus élevée dans le groupe mésylate d'imatinib que dans le groupe IFN et Ara-C (92,5 % [IC à 95 % : 90-95] *versus* 85,1 % [IC à 95 % : 82-89]; $p < 0{,}001$, respectivement) (Figure 2).

Figure 1 Délai avant l'évolution (Principe de l'analyse en intention de traiter)

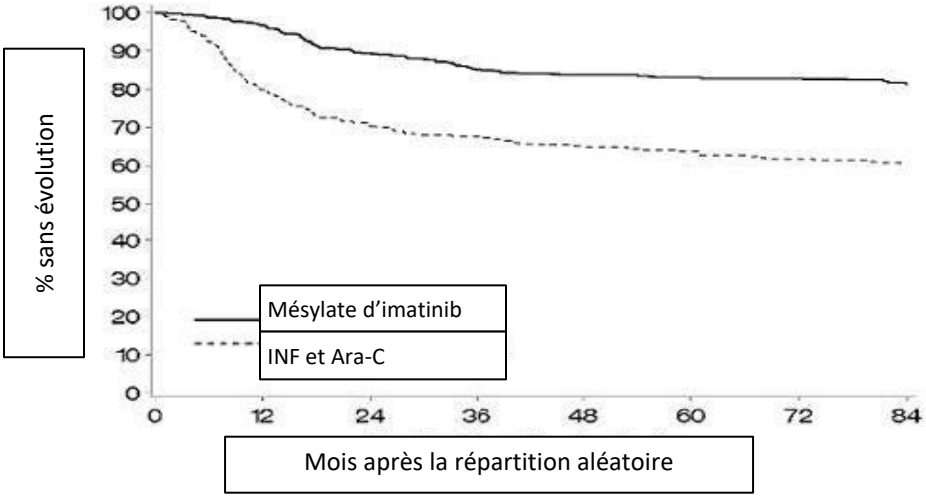
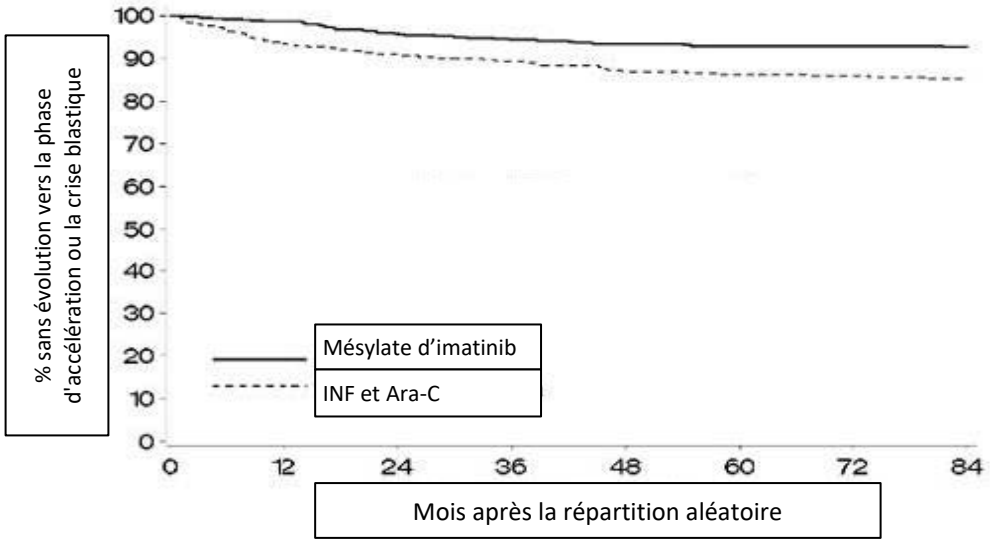


Figure 2 Délai avant l'évolution vers la phase d'accélération ou la crise blastique (Principe de l'analyse en intention de traiter)



Au total, 71 (12,8 %) et 85 (15,4 %) patients sont décédés dans les groupes mésylate d'imatinib et IFN + Ara-C, respectivement. Après 84 mois, la survie globale estimée était de 86,4 % (IC à 95 % : 83-90) versus 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 de l'absence d'évolution de la maladie après 60 mois était de 95 % chez les patients ayant obtenu une réponse cytogénétique complète accompagnée d'une réponse moléculaire majeure (diminution d'au moins 3 logs des transcrits *bcr-abl*, mesurée selon l'épreuve quantitative de transcriptase inverse-amplification en chaîne par polymérase [RT-PCR]) après 12 mois, comparativement à 89 % chez les patients ayant obtenu une réponse cytogénétique complète, mais sans une réponse moléculaire majeure, et à 70 % chez les patients ne présentant pas de réponse cytogénétique complète à ce point d'évaluation ($p < 0,001$).

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 qui avaient augmenté leur dose en raison d'une absence de RHC après 3 mois, ont atteint une RHC par la suite. Chez les 55 patients qui n'ont pas accru leur dose, 44 (80 %) ont également obtenu une RHC. Six (50 %) des 12 patients dont l'évaluation indiquait une perte de RCM ou de RCC, ont obtenu une RCM après une augmentation de la dose, et 12 (48 %) des 25 patients qui n'ont pas augmenté leur dose ont également atteint une RCM. Onze patients ayant obtenu une RHC après 3 mois et une RCM après 12 mois avec une dose de 400 mg par jour ont eu une perte confirmée (en moins de 4 semaines) de leur réponse cytogénétique. Parmi ces 11 patients, 4 patients ont augmenté leur dose jusqu'à 800 mg par jour, et 2 d'entre eux ont obtenu de nouveau une réponse cytogénétique (l'une partielle, et l'autre complète, cette dernière ayant également été associée à une réponse moléculaire), alors que des 7 patients qui n'ont pas augmenté leur dose, seulement 1 patient a recouvert une réponse cytogénétique complète. La proportion de certains effets indésirables a été plus élevée chez les 40 patients qui avaient

augmenté leur dose à 800 mg par jour, comparativement à la population de patients observée avant l'augmentation de la dose (n = 551). Ces effets indésirables plus fréquents incluaient les hémorragies gastro-intestinales, la conjonctivite, la hausse du taux de transaminases ou de bilirubine, des toxicités hématologiques (principalement l'anémie et la thrombocytopénie) et les infections des voies respiratoires supérieures. D'autres effets indésirables à une fréquence inférieure ou égale ont été signalés.

On s'est servi de l'échelle validée d'évaluation fonctionnelle FACT-BRM (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Biological Response Modifiers)* pour mesurer la qualité de vie. 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 sur la qualité de vie ont révélé que le bien-être physique, fonctionnel et émotionnel des patients sous le mésylate d'imatinib a été préservé durant le traitement.

Cas nouvellement diagnostiqués de leucémie myéloïde chronique chez l'enfant

On a admis 51 enfants qui venaient de recevoir un diagnostic de LMC en phase chronique et n'avaient jamais été traités à un essai multicentrique ouvert de phase II réalisé au sein d'un seul groupe de patients. Les sujets ont reçu du mésylate d'imatinib à raison de 340 mg/m^2/jour, sans interruption en l'absence de dose limite de toxicité. Le traitement par le mésylate d'imatinib procure 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, on a observé une réponse cytogénétique partielle (RCP) dans 15 % des cas, ce qui donne un taux de réponse cytogénétique majeure (RCM) de 87 %. La RCC s'est manifestée en 3 à 10 mois chez la majorité des patients l'ayant obtenue; évalué selon la méthode de Kaplan-Meier, le délai médian de réponse s'est établi à 5,6 mois. On a procédé à la mesure quantitative (épreuve RT-PCR) des transcrits bcr-abl chez 15 des patients ayant obtenu une RCC; 6 (40 %) d'entre eux ont atteint une réponse moléculaire majeure (dont 5, une réponse complète). Les patients étaient autorisés à abandonner le traitement à l'étude au profit d'une 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; 5 d'entre eux l'ont reçue pendant l'étude, par suite de l'évolution de leur tumeur et 1 sixième s'est retiré de l'étude au cours de la première semaine de traitement, pour recevoir une greffe environ 4 mois plus tard. Chez les 25 autres, la greffe a été a effectuée après l'abandon du traitement à l'étude, dont la durée médiane a été de 9 (4 à 24) cycles de 28 jours. Parmi ces derniers, 13 (52 %) affichaient une RCC et 5 (20 %), une RCP à la fin du traitement à l'étude.

Leucémie myéloïde chronique évoluée et en fin de phase chronique

On a mené 3 vastes essais multinationaux de phase II ouverts et non contrôlés, auxquels participaient des patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) atteints de LMC en phase avancée, blastique ou d'accélération, de LMC en crise myéloblastique ou de LMC en

phase chronique réfractaires ou intolérants au traitement par l'interféron alfa (IFN). Environ 45 % des patients étaient de sexe féminin et 6 %, de race noire. Dans les études cliniques, de 38 à 40 % des participants avaient 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 avaient reçu l'IFN en doses égales ou supérieures à 25 x 10^6 UI/semaine pendant une période médiane de 14 mois et tous étaient atteints de LMC en fin de phase chronique dont le diagnostic remontait à 32 mois (valeur 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 s'est établie à 29 mois avec 81 % des patients qui ont été traités durant au moins 24 mois (durée maximale de 31,5 mois). Les résultats relatifs à l'efficacité sont rapportés dans le Tableau 16. Pendant cet essai, on a observé une RCM chez 65 % des patients; qui a été confirmée chez 59 % des sujets. On a obtenu une RCC chez 48 % des patients; qui a été confirmée chez 38 % des sujets.

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 s'est établie à 18 mois avec 45 % des patients qui ont été traités durant au moins 24 mois (durée maximale de 35 mois). On a obtenu une réponse hématologique confirmée chez 72 % des patients (Tableau 16). Fait à remarquer, une RCM a également été obtenue chez 27 % des patients; cette RCM a été confirmée chez 21 % des sujets. On a observé et confirmé l'obtention d'une RCC chez 20 % et 16 % des patients respectivement. Chez les patients qui recevaient la dose de 600 mg, les évaluations de la survie sans évolution et de la survie globale 24 mois après le début de l'essai s'établissaient respectivement à 50 % et 66 %. 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 x 10^9/L, que la proportion de cellules sanguines immatures ait été ou non inférieure à 15 % et que l'hémoglobinémie ait été ou non égale ou supérieure à 10 g/L.

Crise myéloblastique
On a admis 260 patients atteints de LMC en crise myéloblastique, dont 165 (63 %) avaient fait l'objet d'une chimiothérapie visant la phase d'accélération ou la crise blastique (« patients ayant déjà été traités »). Les 95 autres patients (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 taux de réponse hématologique, défini soit par l'obtention d'une réponse hématologique complète, l'absence de signes de leucémie ou le retour à la phase chronique à partir des mêmes critères considérés pendant l'essai qui portait sur la phase d'accélération, constituait le principal paramètre 17 d'efficacité. La durée médiane du traitement s'est établie à 4 mois avec 21 % des patients qui ont été traités durant au moins 12 mois, et 10 %, durant au moins 24 mois (durée maximale de 35 mois). Une réponse hématologique a été observée chez 31 % des patients (chez 36 % des patients jamais traités auparavant et 22 % des patients ayant déjà été traités).

Tableau 19 Réponse pendant les autres essais cliniques sur la LMC

	Phase chronique échec du tt par l'IFN (n = 532) 400 mg	**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 hématologique[1]	**95 (de 92,3 à 96,3)**	**72 (de 65,3 à 69,2)**	**31 (de 25,2 à 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 majeure[2]			
Non confirmée	65 (de 60,2 à 68,5)	27 (de 21,7 à 33, 4)	15 (de 11,2 à 20,4)
Confirmée	59 (de 54,9 à 63,4)	21 (de 16,2 à 27,1)	7 (de 4,5 à 11,2)
Réponse cytogénétique complète[3]			
Non confirmée	48 %	20 %	7 %
Confirmée[3]	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 x 10^9/L, num. plaquettaire < 450 x 10^9/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 x 10^9/L, num. plaquettaire ≥ 100 x 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 x 10^9/L et num. plaquettaire ≥ 20 x 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 de la réponse hématologique a été de 1 mois.

On a évalué 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 2 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 était évaluée à 90,8 % [plage de 88,3 à 93,2].

Dans les cas de LMC en phase d'accélération, la durée médiane de la réponse hématologique s'est établie à 28,8 mois chez les patients qui avaient reçu la dose initiale de 600 mg (à 16,5 mois après la prise de 400 mg, p = 0,0035). La RCM est demeurée soutenue durant 2 ans après son obtention chez quelque 63,8 % des patients. La survie médiane a été de 20,9 mois [plage de 13,1 à 34,4] chez les patients traités à raison de 400 mg, et elle n'a pas encore été atteinte pour être calculée chez ceux qui avaient reçu la dose de 600 mg (p = 0,0097). Quelque 46,2 % [plage de 34,7 à 57,7] et 65,8 % [plage de 58,4 à 73,3] des patients qui avaient respectivement reçu 400 et 600 mg de mésylate d'imatinib étaient toujours en vie après 2 ans de traitement (p = 0,0088).

Dans les cas de LMC en crise blastique, la durée médiane de la réponse hématologique a été évaluée à 10 mois. Cette réponse s'est maintenue durant 2 ans après son obtention initiale chez environ 27,2 % [plage de 16,8 à 37,7] des patients. La survie médiane s'est établie à 6,9 mois [plage de 5,8 à 8,6], et environ 18,3 % [plage de 13,4 à 23,3] de tous les patients en crise blastique étaient toujours vivants 2 ans après le début de l'étude.

Leucémie lymphoblastique aiguë

LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée

Le mésylate d'imatinib, lorsqu'administré comme agent seul lors de la phase d'induction au cours d'un essai comparatif mené auprès de 55 patients âgés de 55 ans et plus ayant récemment reçu un diagnostic de LLA Ph+ (ADE10), a montré un taux de rémission hématologique complète significativement supérieur comparé à l'induction chimiothérapeutique (96,3 % vs 50 %; p = 0,0001).

Tableau 20 Effet du mésylate d'imatinib chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LLA Ph+ (600 mg/jour)

Étude	**ADE10[§] (étude comparative)**	
	Mésylate d'imatinib induction	CHIMIOTHÉRAPIE induction
N (patients chez qui la RHC était évaluable)	27	26
RHC (%)	96	50*
IC à 95 %	De 81 à 100	De 30 à 70
N (total)	28	27
SSM à 1 an (%)	54	
SG à 1 an (%)	54	

RHC = réponse hématologique complète
SSM = survie sans maladie
SG = survie globale
* $p < 0,01$
[§] après l'induction (La rémission complète a été attribuable au traitement d'induction dans les 2 groupes.)

Rechute de la LLA Ph+ ou LLA Ph+ réfractaire

Au cours de l'étude 0109, où le mésylate d'imatinib a été administré dans des cas de rechute de la LLA Ph+ ou de LLA Ph+ réfractaire, 43 patients ont reçu une dose initiale de 600 mg et 3 patients, une dose initiale de 400 mg.

Les résultats obtenus chez les 3 patients ayant reçu la dose initiale de 400 mg/jour ont démontré que cette dose ne suffisait pas à obtenir une réponse hématologique dans les cas de rechute de la LLA Ph+ ou de LLA Ph+ réfractaire.

Tableau 21 Effet du mésylate d'imatinib en présence d'une rechute de la LLA Ph+ ou d'une LLA Ph+ réfractaire (600 mg/jour)

	Étude de phase II (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 majeure	12 (26,1)
Réponse complète	7 (15,2)
Réponse partielle	5 (10,9)

[1]43/46 patients présentaient une rechute de LLA Ph+ ou une LLA Ph+ réfractaire.
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 s'est établie à 3,42 mois.

Le délai médian précédant l'évolution 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 ouverte, multicentrique, de phase II (étude B2225) a été menée sur le mésylate d'imatinib chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR et mettant en péril la vie du patient. Cette étude a inclus 7 patients, âgés de 20 à 86 ans, atteints de SMD/SMP et traités par le mésylate d'imatinib à 400 mg/jour. 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. À l'instar des premiers, ces patients ont tous reçu du mésylate d'imatinib à raison de 400 mg/jour, à l'exception de 3 d'entre eux, qui ont été traités par des doses inférieures. Sur les 31 patients, 14 (45 %) ont démontré 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 évaluables. Tous ces patients ont connu une réponse hématologique (complète chez 12 d'entre eux). La réponse cytogénétique, évaluée chez 11 des 14 patients, a été confirmée chez les 11 (et elle était complète chez 9 sujets). Seulement 2 (13 %) des 16 patients exempts de translocation associée au réarrangement du gène du PDGFR ont obtenu une réponse hématologique complète, et 1 seul (6 %) a affiché une réponse cytogénétique majeure. Un autre patient, qui présentait un réarrangement du gène du PDGFR et qui était en rechute moléculaire à la suite d'une greffe de moelle osseuse, a connu une réponse moléculaire. La durée médiane du traitement a été de 12,9 mois (0,8 à 26,7) chez les 7 patients ayant pris part à l'étude B2225, et de 1 semaine à plus de 18 mois chez les patients ayant répondu au traitement dont on fait état dans la littérature médicale. Les résultats sont présentés au Tableau 22.

Tableau 22 Réponse dans les SMD/SMP

	N	Réponse hématologique complète	Réponse cytogénétique
	(Nombre de patients)	**(%)**	**(%)**
Population totale	31	14 (45)	12 (39)
Chromosome t5 en cause	12	120 (83100)	10 (83)
Chromosome t4 en cause	2	2 (100)	1 (50)
Autres/sans translocation	16	2 (13)	1 (6)

Rechute moléculaire	1	NE	NE

NE : Non évaluable

Sous-types agressifs de mastocytose systémique (MSA et MSAAHCNM)

Une étude clinique multicentrique ouverte de phase II (étude B2225) a été menée en vue d'évaluer l'emploi du mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients souffrant d'affections 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 du 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 du mésylate d'imatinib à des doses de 100 à 400 mg/jour. Sur les 30 patients, 10 (33 %) ont obtenu 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 souffrant de MSA traités à l'aide du mésylate d'imatinib ont été évaluées à partir des rapports et des résultats de l'étude B2225. Sur ces 21 patients, 8 se caractérisaient par la présence du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRα (ou d'une délétion de CHIC2). Une telle anomalie cytogénétique se remarque le plus souvent chez 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). Des 16 patients chez qui les anomalies cytogénétiques n'étaient pas connues ou décelables, 50 % ont obtenu une réponse hématologique (partielle chez 7 et complète chez 1) à la suite du traitement par le mésylate d'imatinib. Sur les 4 patients porteurs de la mutation D816V de c-Kit, 1, qui était atteint à la fois de LMC et de MS, a obtenu une réponse hématologique complète grâce au mésylate d'imatinib. La majorité des patients atteints de MSA porteurs de la mutation D816V de c-Kit dont fait état la littérature médicale consultée n'est pas considérée comme sensible au mésylate d'imatinib. La durée médiane du traitement par le mésylate d'imatinib chez les 5 patients de l'étude B2225 atteints de MSA a été de 13 mois (intervalle de 1,4 à 22,3 mois), alors qu'elle a été de 1 à plus de 30 mois chez les patients ayant répondu au traitement qui sont décrits dans la littérature médicale. Dans le Tableau 23, on dresse un résumé des taux de réponse au mésylate d'imatinib dans la MSA.

Tableau 23 Réponse dans la MSA

Anomalie cytogénétique	Nombre de patients	Réponse hématologique complète	Réponse hématologique partielle
Présence du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRα (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 %)

Grant total	30	10 (33 %)	9 (30 %)
* Patient atteint à la fois de LMC et de MSA			

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

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec le mésylate d'imatinib chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR et mettant en péril la vie du patient. Dans cette étude, 14 de ces patients atteints de SHE/LCE ont été traités par le mésylate d'imatinib à la dose de 100 à 1000 mg par jour (la dose recommandée pour cette indication est de 100 à 400 mg/jour). L'âge de ces patients allait de 16 à 64 ans. Le cas de 170 autres patients atteints de SHE/LCE âgés entre 11 et 78 ans, rapportés dans 42 publications sous la forme d'observations individuelles, ont reçu du mésylate d'imatinib à une dose allant de 75 à 800 mg par jour. Les résultats sont présentés dans le Tableau 24.

Tableau 24 Réponse dans les SHE/LCE

Anomalie cytogénétique	Nombre de patients	Réponse hématologique complète	Réponse hématologique partielle
Présence du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRα	69	69 (100 %)	0 (0 %)
Absence du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFRα	56	12 (21 %)	9 (16 %)
Anomalies cytogénétiques inconnues	59	34 (58 %)	7 (12 %)
Total	184	115 (62%)	16 (9 %)

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

Une étude ouverte multicentrique de phase II (étude B2225) a été menée avec le mésylate d'imatinib chez des patients atteints de diverses maladies impliquant les tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR et mettant en péril la vie du patient. Dans cette étude, 14 de ces patients atteints de SHE/LCE ont été traités par le mésylate d'imatinib à 800 mg par jour. Le critère d'efficacité principal reposait sur les taux de réponse objective. L'âge des patients atteints de DFSP allait de 23 à 75 ans; leur maladie était métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et n'était pas considérée comme relevant d'une chirurgie d'exérèse supplémentaire au moment de l'entrée dans l'étude.

La durée médiane de traitement dans l'étude B2225 était de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois. Dans l'étude B2225, 1 des 12 patients inclus atteint de DFSP a obtenu une réponse complète (8 %), et 8 patients (66 %) ont eu une réponse partielle, dont 3 des répondeurs partiels ont été rendus indemnes de maladie par chirurgie. Les réponses au traitement sont décrites dans le Tableau 25.

Tableau 25 Réponse dans le DFSP

Réponse tumorale	Nombre de patients (N = 128) (Étude B2225)	%
Réponse complète	1	8
Réponse partielle*	8 (5 + 3)	66
Total	9	75

* 5 patients rendus indemnes de maladie par chirurgie

Le cas de 6 autres patients atteints de DFSP et traités par le mésylate d'imatinib a été rapporté sous la forme de 5 observations individuelles, leur âge allait de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes dont le cas a été rapporté dans la littérature ont été traités par le mésylate d'imatinib soit à la dose de 400 mg/jour (4 cas) soit à celle de 800 mg/jour (1 cas). Les enfants ont reçu une dose de 400 mg/m^2/jour, augmentée par la suite à 520 mg/m^2/jour. La dose approuvée chez les enfants atteints de LMC s'établit à 340 mg/m^2/jour, arrondie aux 100 mg près, et ne doit pas dépasser 600 mg. La durée médiane de traitement dans la littérature allait de 4 semaines à plus de 20 mois. Trois (50 %) des 6 patients inclus ont répondu complètement et 2 (33 %), partiellement, dont 1 des répondeurs partiels rendu indemne de maladie par chirurgie.

Tumeurs stromales gastro-intestinales malines, 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 dans le Tableau 26.

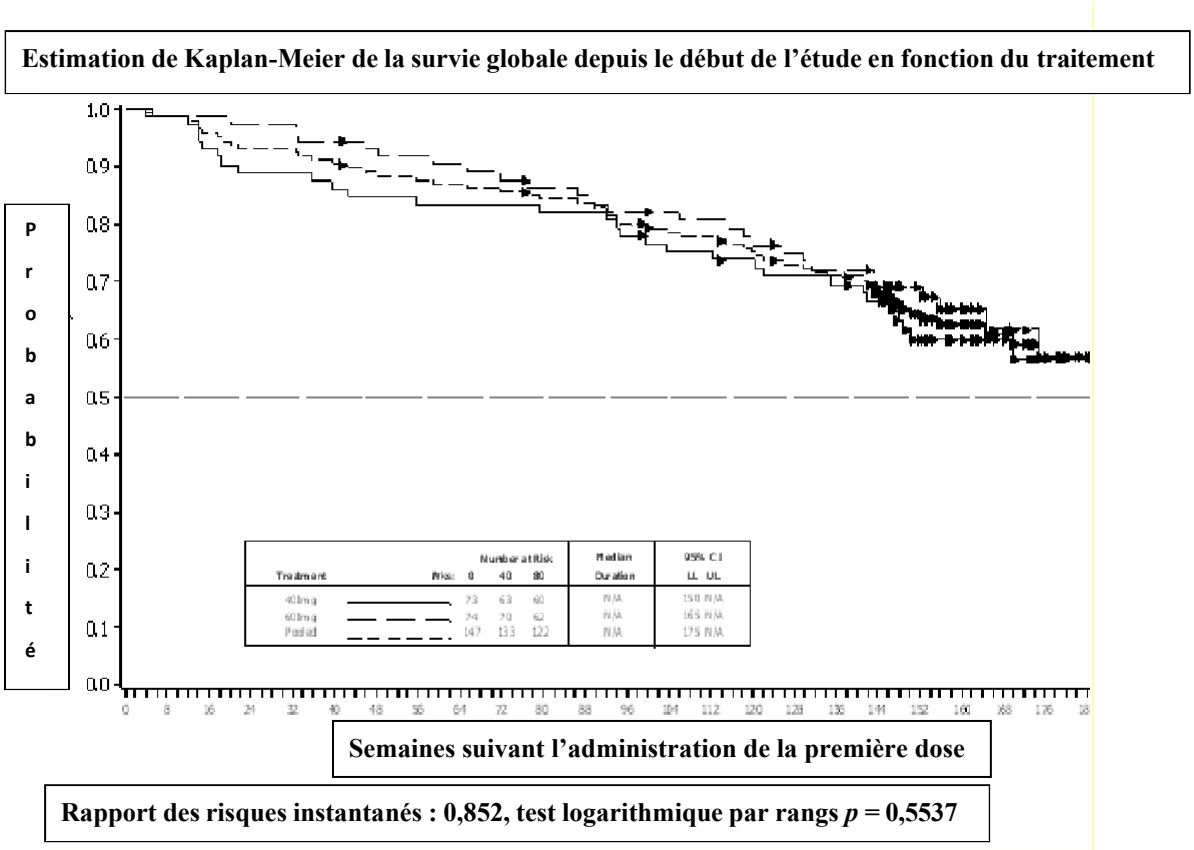
Tableau 26 Meilleure réponse tumorale Durant l'essai STIB2222 (tumeurs stromales gastro-intestinales)

Meilleure réponse	Toutes les doses (n=147) 400 mg n= 73 600 mg n=74 n (%)
Réponse complète	1(0,7)
Réponse partielle	98 (66,7)

État stable Maladie évolutive	23 (15,6)
Maladie en évolution	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 intérimaire 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 dabs 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).

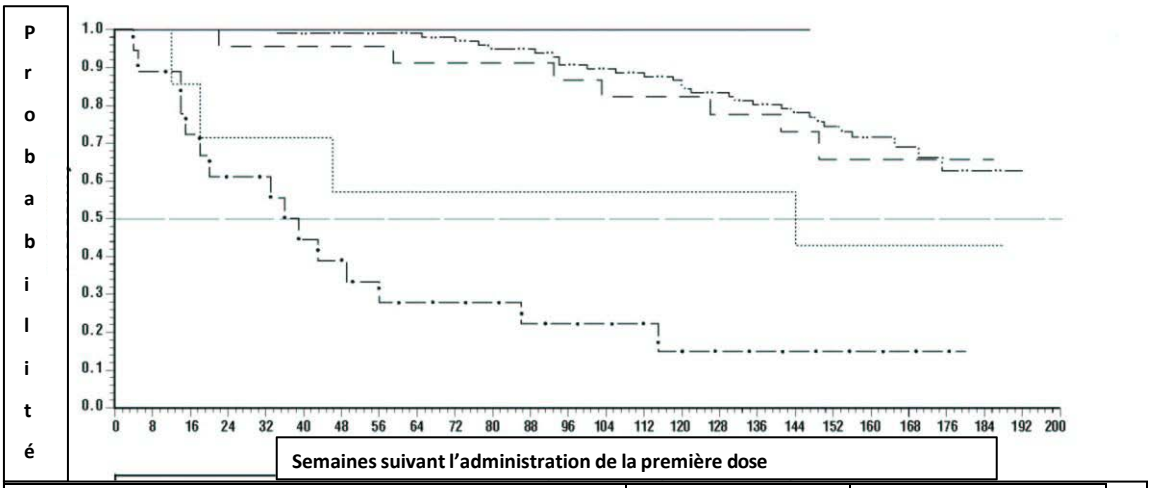
Figure 3: Estimation de Kaplan-Meier concernant la survie après 36 mois



Traitement	Nombre de patients à risque Semaines 0	40	80	Durée médiane	IC à 95 % LI	LS
400 mg	73	63	60	ND	150	ND
800 mg	74	70	62	ND	165	ND
Groupé	147	133	122	ND	175	ND

ND = Non disponible; LI : Limite inférieure; LS : Limite supérieure

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



Meilleure réponse	Nombre de patients à risque Semaines 0	40	80	Durée médiane	IC à 95 % LI	LS
RC	1	1	1	ND	ND	ND
RP	98	97	92	ND	ND	ND
MS	23	22	20	ND	149	ND
MP	18	8	5	38 sem.	18	56
Inconnue	7	5	4	144 sem.	18	ND

RC : Réponse complète; RP : Réponse partielle; MS : Maladie stable; MP : Maladie progressive; ND : Non disponible; LI : Limite inférieure; LS : Limite supérieure

Deux études à répartition aléatoire ont servi à comparer la dose initiale de 400 mg/jour du 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 du 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.

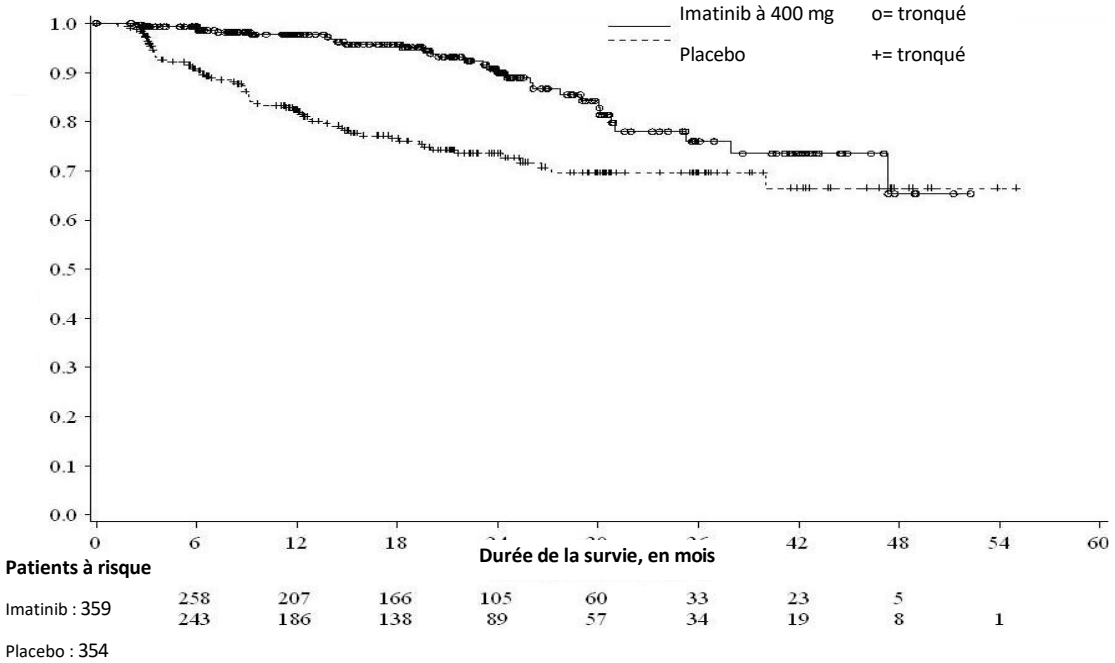
Les bienfaits cliniques de l'augmentation de la dose à 800 mg suivant une progression de la maladie demeurent incertains. Lors de 3 essais cliniques à répartition aléatoire (B2222, S0033 et EORTC), la dose quotidienne du mésylate d'imatinib a été augmentée à 800 mg chez les patients dont la maladie avait 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. Les participants avaient reçu un diagnostic histologique de tumeur stromale gastro-intestinale primaire exprimant la protéine Kit étayée par une analyse immunochimique. 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 : le 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 récidive, définie comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de la récidive ou du décès, toutes causes confondues. Au suivi médian de 14,0 mois, 30 événements à l'encontre de la survie sans récidive ont été rapportés dans le groupe du 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], test de Logrank bilatéral, $p < 0,0001$). 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 récidive



Le risque de récidive a également fait l'objet d'une rétrospective évaluation 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 avec 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 récidive 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 récidive (%)	
					12 mois	24 mois
			Mésylate d'imatinib vs. Placebo		Mésylate d'imatinib vs. Placebo	Mésylate d'imatinib vs. Placebo
NIH	Faible	29,5	0/86 vs 2/90	N.E.	100 vs 98,7	100 vs 95,5
	Intermédiaire	25,7	4/75 vs 6/78	0,59 (0,17, 2,10)	100 vs 94,8	97,8 vs 89,5
	Élevé	44,8	21/140 vs 51/127	0,29 (0,18, 0,49)	94,8 vs 64,0	80,7 vs 46,6

AFIP	Très faible	20,7	0/52 vs 2/63	N.E.	100 vs 98,1	100 vs 93,0
	Faible	25,0	2/70 vs 0/69	N.E.	100 vs 100	97,8 vs 100
	Modéré	24,6	2/70 vs 11/67	0,16 (0,03, 0,70)	97,9 vs 90,8	97,9 vs 73,3
	Élevé	29,7	16/84 vs 39/81	0,27 (0,15, 0,48)	98,7 vs 56,1	79,9 vs 41,5

[£]Période de suivi entière
N.E. = non estimé

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Sommaire des études de bioéquivalence des comprimés à 400 mg d'ACH-IMATINIB aux comprimés à 400 mg de [Pr]GLEEVEC®.

Une étude croisée de biodisponibilité à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose orale unique a été menée avec les comprimés à 400 mg d'ACH-IMATINIB (Accord Healthcare Inc.) et les comprimés à 400 mg de [Pr]GLEEVEC® (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) chez 36 hommes adultes, sains et à jeun.

Le résumé des résultats de l'imatinib des 29 sujets qui ont complétés les deux périodes de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Imatinib (1×400 mg) À partir des données mesurées Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test***	**Référence[†]**	**% du rapport des moyennes géométriques**	**90% intervalle de confiance**
AUC_T ** (ng.h/mL)	36695,74 39251,39 (39,7)	35395,99 37130,88 (32,7)	103,5	97,0 – 110,4
AUC_I (ng.h/mL)	38035,08 40549,81 (38,3)	35840,17 37801,43 (33,8)	106,0	100,2 – 112,1
C_{max} (ng/mL)	2112,92 2241,97 (37,2)	1988,09 2077,85 (30,7)	106,2	100,0 – 112,8
T_{max}[§] (h)	3,00 (1,33 – 6,02)	3,37 (2,00 – 4,50)		
$t_{½}$[€] (h)	15,98 (16,1)	15,95 (16,7)		

* Comprimés ACH-IMATINIB à 400 mg, fabriqués par Intas Pharmaceuticals Limited, Inde pour Accord Healthcare Inc.
[†] Comprimés de [Pr]GLEEVEC® à 400 mg, fabriqués par Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., achetés au Canada
[§] Exprimé en tant que médiane (min - max)
[€] Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %)
**N=23

15 MICROBIOLOGIE

S.O.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité subaiguë et chronique

Durée de l'essai (type)	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Observations
Voie orale (p.o.)				
26 semaines	Rat	p.o.	5, 15 et 50	50 mg/kg : mort de 2 mâles. Rougeur des oreilles et des pattes, strabisme, enflure des appendices et du museau, coloration sèche du périnée et du pelage, apparence de sang ou d'urine jaune foncé au fond des cages. Légère baisse du poids corporel (femelles). Baisse du nombre de neutrophiles et d'éosinophiles, de l'hématocrite, de l'hémoglobinémie, du nombre de plaquettes; augmentation du VGM*, de la TGMH* et de la CGMH* et de l'indice de distribution érythrocytaire. Élévation des taux d'ASAT, d'ALAT, de protéines totales, d'albumine, de globuline; baisse du rapport albumine/globuline, des taux de sodium, de cholestérol et de triglycérides. Augmentation du poids du cœur (f), des glandes surrénales, du foie (m), de la glande thyroïde (m) et des ovaires; baisse 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 bassinet rénal et ostéoformation en foyer. Doses ≥ 15 mg/kg : exophtalmie, coloration humide du périnée, augmentation de la fréquence de dacryohémorragie et d'écoulement pénien teinté de sang. Baisse du nombre d'érythrocytes et de plaquettes. Augmentation du poids du cœur (m) et de la rate. Myélofibrose en foyer, atrophie des cellules acineuses des glandes de Harder, augmentation du nombre de macrophages éosinophiles dans les ganglions mésentériques. Doses ≥ 5 mg/kg : salivation, présence d'une substance

				rouge dans la gueule, dacryohémorragie, augmentation de la fréquence de rhinohémorragie. La plupart des altérations avaient disparu complètement ou partiellement à la fin de la période de récupération. DSET* : 5 mg/kg.
13 semaines	Chien	p.o.	3, 10, 30 et 100 (dose de 100 réduite à 50)	Mort d'un mâle traité à raison de 100, puis de 50 mg/kg. Doses ≥ 10 mg/kg : diarrhée liée à la dose; baisse du nombre d'érythrocytes, et hypocellularité médullaire chez certains animaux; augmentation du poids des ovaires, inflammation hépatique; altérations de l'estomac et du grêle; baisse du poids de la glande thyroïde accompagnée d'atrophie folliculaire; accélération de l'hématopoïèse splénique. Doses > 30 mg/kg : vomissements liés à la dose; baisse du nombre de leucocytes, présence de marqueurs sériques d'hépatotoxicité; hyperplasie des canaux biliaires; dépôt de pigment dans divers tissus; atrophie du thymus; atrophie en foyer des acini pancréatiques; ralentissement de la spermatogenèse. Aux doses les plus fortes : baisse du poids des testicules, vacuolisation des hépatocytes et de l'épithélium des canaux biliaires; kyste du corps jaune contenant un liquide hémorragique; après la période de récupération, présence de fibrose péribiliaire. DSEO : 3 mg/kg.
39 semaines Adm. 2 f.p.j.	Singe	p.o.	15, 30, 80	Résultats obtenus après 6 mois, administration biquotidienne. Dose de 80 mg/kg : baisse du volume des fèces, diarrhée (m et f) et rougeur de la conjonctive ou des paupières, pâleur des gencives (m). Baisse de la consommation alimentaire et variation pondérale (f). Doses ≥ 30 mg/kg : Baisse de la consommation alimentaire et variation pondérale (m). Baisse du taux d'albumine. Baisse du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobinémie et de l'hématocrite, augmentation du mgV, de la TGMH et de la CGMH. Présence de *Plasmodium* (malaria). Doses ≥ 15 mg/kg : selles molles.
DSEIO : dose sans effet indésirable observé; DSEO : dose sans effet observé; DSET : dose sans effet toxique; VGM : volume globulaire moyen; TGMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine; CGMH : concentration globulaire moyenne en hémoglobine				

Génotoxicité :
On a évalué le pouvoir génotoxique de l'imatinib grâce à une batterie 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 révélé avoir des propriétés clastogènes dans le cadre de la recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques après activation métabolique, mais seulement quand il était employé en concentrations considérablement cytotoxiques.

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 ≥ 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 visés par les modifications néoplasiques étaient: le rein, la vessie, l’urètre, les glandes préputiale et clitoridienne, l’intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes 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/m^2 (selon l’ASC). Les cas d’adénomes et de carcinomes rénaux, de papillomes de la vessie et de l’urètre, 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 n’ont été observés qu’à la dose de 60 mg/kg/jour.

Les lésions histologiques non néoplasiques n’ayant pas été décelées au cours des études précliniques précédentes touchaient le système cardiovasculaire, le pancréas, les organes endocriniens et les dents. Les altérations les plus importantes incluaient l’hypertrophie et la dilatation du muscle cardiaque, entraînant des signes d’insuffisance cardiaque chez certains animaux.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

D'après les résultats des études de la toxicité pour la reproduction, l'imatinib administré en doses d'au moins 30 mg/kg a des effets tératogènes chez le rat. Il semble que la dose sans effet observé (DSEO) ait été de 10 mg/kg. Chez le rat, l'administration de doses égales ou supérieures à 30 mg/kg a occasionné des manifestations de toxicité embryofœtale et/ou des effets tératogènes (exencéphalie, encéphalocèle, absence ou réduction des os frontal, pariétal et/ou

interpariétal; protrusion de la langue liée à la dose) chez les fœtus survivants. On n'a observé aucun signe de tératogénicité chez le lapin. Bien que le poids des testicules et de l'épididyme et que le pourcentage de spermatozoïdes mobiles aient baissé chez les rats qui avaient reçu la dose de 60 mg/kg, ces effets n'ont eu aucune répercussion sur la performance de reproduction ou le nombre de rates fécondées.

On a administré par gavage des doses orales de 5, 15 et 45 mg/kg/jour de STI571 à 3 groupes de rates gestantes synchronisées (n = 24/groupe). Ces rates ont été traitées depuis le 6e jour de la gestation jusqu'au 20e jour de la lactation.

Aucun cas de mortalité n'a été enregistré chez les mères. Un écoulement vaginal teinté de sang a été observé chez les femelles ayant reçu la dose de 45 mg/kg/jour le 14 ou le 15e jour de la gestation. L'administration de cette dose s'est traduite par une légère augmentation du nombre de ratons mort-nés et une diminution du nombre de ratons viables ou appelés à mourir au cours des 4 premiers jours suivant la parturition. Chez la première génération filiale F_1, on a constaté, pour une même dose, une réduction du poids corporel moyen entre le jour de la naissance et celui du sacrifice final, ainsi qu'une légère diminution du nombre de portées satisfaisant au critère de séparation du prépuce. L'administration de la dose de 45 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fécondité de la première génération filiale F_1, mais a donné lieu à une augmentation du nombre de résorptions fœtales ainsi qu'à une réduction du nombre de fœtus viables. La dose sans effet observé (DSEO) tant pour les mères que pour la première génération filiale F_1 s'est établie à 15 mg/kg/jour (soit le quart de la dose maximale de 800 mg/jour chez l'être humain).

L'étude préclinique sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce n'a révélé aucun effet sur la fertilité, bien que le poids des testicules et de l'épididyme ainsi que le nombre de spermatozoïdes mobiles aient baissé chez les rats qui avaient reçu la dose élevée. On a pu constater au cours de l'étude préclinique sur le développement prénatal et postnatal menée chez le rat que la fertilité des individus de la première génération n'a pas non plus été affectée avec le mésylate d'imatinib.

Toxicité juvénile :

Au cours d'une étude sur la toxicologie du développement juvénile menée chez le rat ayant reçu de 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/m^2. 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/m^2. 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) traités à une dose représentant environ 2 fois l'exposition moyenne chez un enfant traité par la plus forte dose recommandée de 340 mg/m^2. Dans une autre étude, on a observé une soudure prématurée des cartilages de conjugaison chez les rats ayant reçu de l'imatinib.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. GLEEVEC® comprimés, 100 mg et 400 mg mésylate d'imatinib, numéro de contrôle 300958, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. (2026-01-15)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

PrACH-IMATINIB

Comprimés de Mésylate d'Imatinib

Ces Renseignements destinés aux patients·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ACH-IMATINIB**. Il peut s'agir de nous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être le relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ACH-IMATINIB**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

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

ACH-IMATINIB peut causer de graves effets secondaires :

- **Maladie ou problème cardiaque** qui rend votre cœur incapable de pomper assez de sang pour répondre aux besoins de votre corps, par exemple :
  - **Dysfonctionnement ventriculaire gauche**
  - **Insuffisance cardiaque congestive**
  - **Choc cardiogénique**
- **Rétention d'eau :** accumulation d'eau dans le corps
- **Effets secondaires causés par la rétention d'eau**, par exemple :
  - **Épanchement pleural :** accumulation de liquide autour des poumons
  - **Œdème pulmonaire :** accumulation de liquide dans les sacs aériens des poumons
  - **Épanchement péricardique :** accumulation de liquide autour du cœur
  - **Ascites :** accumulation de liquide dans l'abdomen
- **Rhabdomyolyse :** dégradation rapide des muscles pouvant entraîner une insuffisance rénale soudaine
- **Saignement grave**
- **Trouble hépatique, jaunisse, toxicité du foie 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 côlon, mortel dans certains cas

À quoi sert ACH-IMATINIB :

ACH-IMATINIB est utilisé pour traiter plusieurs tumeurs solides et cancers du sang chez les adultes. ACH-IMATINIB peut aussi être utilisé chez les enfants pour traiter un type particulier de cancer du sang.

Renseignez-vous auprès de votre médecin si vous ne savez pas pourquoi ACH-IMATINIB vous a été prescrit.

Comment fonctionne ACH-IMATINIB :
ACH-IMATINIB contribue à ralentir ou à arrêter la multiplication des cellules cancéreuses dans le corps.

Les ingrédients d'ACH-IMATINIB sont :

Ingrédient médicinal : mésylate d'imatinib
Ingrédients non médicinaux : silice colloïdale anhydre, crospovidone, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium et talc.

ACH-IMATINIB se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés à 100 mg et à 400 mg

N'utilisez pas ACH-IMATINIB dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'imatinib ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'ACH-IMATINIB.
- vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant que vous prenez ACH-IMATINIB ni pendant les 15 jours qui suivent votre dernière dose. Ce médicament peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé sur la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par ACH-IMATINIB.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ACH-IMATINIB, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des problèmes de cœur;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des problèmes d'estomac;
- vous avez des problèmes d'intestins;
- vous souffrez de troubles hémorragiques;
- vous avez des saignements de l'estomac, de l'intestin grêle ou du côlon;
- on vous a retiré la glande thyroïde et vous recevez une hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine. Cela pourrait causer une activité insuffisante de la thyroïde durant le traitement par ACH-IMATINIB. Votre médecin devrait surveiller vos concentrations sanguines d'hormones thyroïdiennes de près au cours de votre traitement;
- vous avez déjà eu ou pensez avoir une infection par le virus de l'hépatite B (une infection virale du foie). Durant le traitement par ACH-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 ACH-IMATINIB et durant celui-ci, votre médecin vérifiera si vous présentez les signes de cette infection.

Autres mises en garde :

Syndrome de lyse tumorale (SLT) :

- Le traitement par ACH-IMATINIB peut causer un effet secondaire grave appelé *syndrome de lyse tumorale (SLT)*. Le SLT survient généralement après le traitement d'un cancer étendu ou évoluant rapidement. Quand les cellules tumorales meurent, elles se vident de leur contenu. Des concentrations élevées de certaines substances chimiques (potassium, acide urique, phosphore) et de faibles concentrations de calcium sont ainsi libérées dans le sang, ce qui peut endommager les organes ou même causer la mort.
- Avant même de prendre ACH-IMATINIB, certaines personnes courent un risque de syndrome de lyse tumorale (SLT). Si votre médecin pense que c'est votre cas, il pourrait vous prescrire des traitements pour réduire votre risque de SLT.

Ostéonécrose :

- Quelques cas d'ostéonécrose ont été signalés, quoique peu fréquemment, chez des adultes et des enfants traités par mésylate d'imatinib. L'ostéonécrose se traduit par la destruction du tissu osseux causée par un manque d'apport sanguin. Il survient alors de minuscules fractures dans l'os, qui finit par s'effondrer.
- Cette maladie peut toucher différentes parties du corps, mais s'attaque le plus souvent à la hanche. Les autres régions qui peuvent être touchées par l'ostéonécrose comprennent la diaphyse fémorale (l'os long de la cuisse), le tibia, l'os du talon, la mâchoire et les doigts. Consultez votre professionnel de la santé sans tarder si vous éprouvez une douleur osseuse ou articulaire dans l'une ou l'autre de ces régions.
- Dans les cas graves, votre médecin déterminera si vous devez cesser de prendre ACH-IMATINIB et/ou subir des traitements chirurgicaux.

Patientes :

Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, il existe des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Le traitement par ACH-IMATINIB peut nuire à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer un test de grossesse avant de prendre ACH-IMATINIB.
- Vous devez avoir recours à une méthode de contraception très efficace pendant votre traitement par ACH-IMATINIB et pendant 15 jours après la fin de celui-ci.
- Si vous tombez enceinte ou pensez être enceinte durant votre traitement par ACH-IMATINIB, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Patients :

Si vous tentez de concevoir un enfant, informez-en votre professionnel de la santé. Celui-ci pourrait vous conseiller de ne pas commencer votre traitement par ACH-IMATINIB pendant que vous essayez de concevoir un enfant. Si vous prenez déjà ACH-IMATINIB, votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre ACH-IMATINIB avant d'essayer de concevoir un enfant.

Fertilité chez les hommes :

Le traitement par ACH-IMATINIB peut nuire à votre capacité de concevoir un enfant. Si cela vous inquiète, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

ACH-IMATINIB peut causer des problèmes de vision, des étourdissements ou de la fatigue. Avant de réaliser des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de vous sentir bien.

Surveillance et examens :

Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé pendant votre traitement par ACH-IMATINIB pour surveiller votre état de santé. Lors de ces rendez-vous, votre professionnel de la santé :

- vérifiera votre poids régulièrement.
- vérifiera la taille, dans le cas des enfants ou des adolescents en pleine croissance. ACH-IMATINIB pourrait ralentir la croissance normale chez les enfants et les adolescents.
- effectuera 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 ACH-IMATINIB et durant celui-ci.
- effectuera des analyses de sang pour vérifier le nombre de vos cellules sanguines. Ces analyses auront lieu chaque semaine pendant le premier mois, toutes les 2 semaines pendant le deuxième mois, puis 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 de médecine parallèle.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec ACH-IMATINIB :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole ou l'itraconazole
- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine ou la clarithromycine
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la fosphénytoïne ou la primidone

- Certains médicaments utilisés pour traiter les taux de cholestérol élevés, comme la simvastatine
- Certains médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux, comme le pimozide
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes cardiaques, comme le métoprolol ou un groupe de médicaments appelés *bloqueurs des canaux calciques*
- La rifampine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose (TB)
- Le millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*), un produit naturel utilisé pour traiter la dépression et d'autres problèmes de santé
- La dexaméthasone, un médicament utilisé pour traiter l'inflammation
- La cyclosporine, un médicament qui empêche le système immunitaire de rejeter un organe nouvellement greffé
- L'acétaminophène, un médicament utilisé pour soulager la douleur et réduire la fièvre. Comme l'acétaminophène fait partie des ingrédients de nombreux médicaments contre le rhume ou la grippe, il importe de bien lire les étiquettes.
- La warfarine, un médicament utilisé pour traiter et prévenir les caillots sanguins
- La lévothyroxine, si on vous a enlevé la glande thyroïde
- Le jus de pamplemousse. Ne buvez PAS de jus de pamplemousse durant le traitement par ACH-IMATINIB.
- Le méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter le cancer, la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis (une maladie chronique de la peau).

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

Comment utiliser ACH-IMATINIB :

- Prenez ACH-IMATINIB exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Il vous indiquera précisément la quantité de comprimés à prendre chaque jour et le moment de le faire.
- Prenez votre médicament par la bouche, avec des aliments et un grand verre d'eau.

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

1. Avalez ACH-IMATINIB:
   a) En entier avec un grand verre d'eau.
   b) Si le comprimé à 400 mg est trop gros pour que vous puissiez l'avaler entier :
      - Divisez-le en deux morceaux;
      - Avalez chaque morceau avec de l'eau, l'un après l'autre.
2. Si vous **ne pouvez pas avaler** un comprimé à 400 mg divisé en deux ou un comprimé à 100 mg :
   Placez le comprimé dans un verre d'eau ou de jus de pomme.
   Comprimé à 100 mg : utilisez 50 mL ou un quart de tasse de liquide.
   Comprimé à 400 mg : utilisez 200 mL ou un peu moins d'une tasse de liquide.
   - Mélangez le contenu du verre avec une cuillère jusqu'à ce que le comprimé

soit complètement dissous.
- Buvez tout le contenu du verre immédiatement.
- Rincez le verre avec un peu plus d'eau ou de jus, et buvez de nouveau le contenu du verre.
- Il ne doit rester aucune trace du comprimé dissous dans le verre.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé établira la posologie la plus appropriée pour vous. La dose varie selon votre âge (adulte ou enfant) et votre état médical.

Si votre dose quotidienne est de :

- **600 mg ou moins :** prenez le médicament une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
- **800 mg :** prenez le médicament deux fois par jour, soit un comprimé à 400 mg le matin et un autre comprimé à 400 mg le soir. Pour réduire la quantité de fer que vous ingérerez, **utilisez seulement** des comprimés à 400 mg pour composer votre dose.

Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état. Votre dose peut changer selon l'efficacité d'ACH-IMATINIB pour vous.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ACH-IMATINIB, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous avez oublié de prendre une dose OU avez vomi après avoir pris votre dernière dose, ne prenez pas une autre dose. Attendez plutôt le moment de la prochaine dose.

Effets secondaires possibles de l'utilisation ACH-IMATINIB :
Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ACH-IMATINIB. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent :

- Perte de poids, perte d'appétit, perturbation du goût, sécheresse de la bouche, lésions dans la bouche
- Brûlures d'estomac, indigestion
- Constipation, gaz, ballonnements
- 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 de la peau au soleil
- Sueurs nocturnes, rougeur du visage et d'autres régions de la peau
- Perte ou amincissement inhabituels des

cheveux
- Tension musculaire, crampes, douleur
- Douleur osseuse
- Douleur ou enflure articulaire
- Fourmillements, douleur ou engourdissements des mains, des pieds ou des jambes
- Toux
- Larmoiement, sécheresse des yeux

Si l'un des effets ci-dessus vous affecte gravement, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

ACH-IMATINIB peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines.

Les enfants qui prennent ACH-IMATINIB peuvent présenter les effets secondaires suivants plus souvent que les adultes :

- Faibles taux sanguins de calcium, de sucre, de phosphate, d'albumine et de sodium
- Taux de sucre élevé dans le sang

Votre professionnel de la santé décidera à quel moment faire des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Rétention d'eau : gain de poids rapide, enflure des mains, des chevilles, des pieds, du visage ou des paupières, ou enflure généralisée.		√	
Baisse du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse.		√	
Baisse du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes rappelant ceux de la grippe.		√	
Anémie (diminution de la quantité de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
Douleurs musculosquelettiques après l'abandon du traitement par ACH-IMATINIB : douleurs musculaires, douleurs dans les membres, douleurs dans les articulations et douleurs osseuses.		√	
Fréquent			
Épanchement pleural (accumulation de liquide autour des poumons) : douleur à la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux.			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans l'espace aérien des poumons) : difficulté à respirer qui s'aggrave en position couchée, expectoration de sang ou expectorations mousseuses sanguinolentes.			√
Épanchement péricardique (accumulation de liquide autour du cœur) : douleur à la poitrine qui est moins intense en position assise qu'en position couchée, sensation de tête légère ou perte de conscience, battements cardiaques irréguliers, rapides ou forts, respiration difficile ou douloureuse, toux.			√
Ascite (accumulation de liquide dans l'abdomen) : sensation de plénitude, douleur abdominale, essoufflement.			√
Saignement ou enflure dans le cerveau : maux de tête intenses, faiblesse ou paralysie des bras, des jambes ou du visage, difficulté à parler, perte de conscience (évanouissement), étourdissements, vision trouble et convulsions.			√
Pneumonie (infection dans les poumons) : essoufflement, respiration difficile et douloureuse, toux, respiration sifflante ou fièvre.			√
Essoufflement	√		
Douleur à la poitrine		√	
Maladie inflammatoire de l'intestin : nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fièvre.		√	
Trouble hépatique, jaunisse, toxicité du foie ou insuffisance hépatique : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur dans l'abdomen, nausées, vomissements, perte d'appétit.			√
Vomissements	√		
Diarrhée	√		
Nausées	√		
Douleur dans l'abdomen	√		
Fièvre	√		
Diminution de la production d'urine, évacuation d'urine moins fréquente.		√	
Infection des yeux (conjonctivite) **:** démangeaisons et rougeur des yeux avec		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
écoulement et enflure.			
Enflure autour des yeux ou enflure des paupières.		√	
Peu fréquent			
Saignement dans l'estomac ou les intestins : douleur grave dans l'abdomen, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, enflure de l'abdomen, étourdissements ou sensation de faiblesse, perte de conscience, essoufflement.			√
Perforation gastro-intestinale (trou dans la paroi de l'estomac ou des intestins) : douleur grave dans l'abdomen, nausées, vomissements, frissons ou fièvre.			√
Augmentation ou diminution du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		√	
Pneumopathie interstitielle (maladie se caractérisant par l'inflammation ou la cicatrisation du tissu pulmonaire) : essoufflement, fatigue, toux sèche.			√
Insuffisance respiratoire aiguë : aggravation soudaine de l'essoufflement, coloration bleutée de la peau, des lèvres et des ongles, battements cardiaques irréguliers, somnolence, perte de conscience.			√
Baisse de la tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.		√	
Perte de conscience (évanouissement)		√	
Difficulté à entendre		√	
Sang dans l'urine		√	
Dysfonctionnement ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive (faiblesse du cœur) **:** fatigue, enflure des chevilles, essoufflement, en particulier en position couchée.			√
Crise cardiaque (arrêt de la circulation sanguine dans une partie du cœur) : douleur, inconfort ou serrement soudain à la poitrine, impression d'évanouissement imminent, essoufflement, possibilité de battements cardiaques irréguliers.			√
Choc cardiogénique (cœur incapable de pomper assez de sang vers les organes du corps) :			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
respiration rapide, battements cardiaques rapides, perte de conscience, sudation, pâleur, froideur des mains ou des pieds.			
Angine de poitrine (quantité insuffisante d'oxygène dans le muscle du cœur) : douleur ou serrement à la poitrine, qui survient généralement pendant l'exercice ou un stress physique et qui est soulagé par le repos.			√
Syndrome de Raynaud : sensation d'engourdissement et de froid dans les doigts et les orteils en réaction aux températures froides ou au stress.		√	
Cellulite (infection sous la peau) : région rouge, chaude, douloureuse et enflée.		√	
Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire : rougeur ou enflure de la paume des mains ou de la plante des pieds. Vous pourriez également ressentir des picotements ou une sensation douloureuse de brûlure.		√	
Syndrome de lyse tumorale : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, urine brouillée, fatigue ou douleurs dans les articulations.			√
Ostéonécrose (dégradation et affaissement du tissu osseux) : douleur dans un os ou une articulation.		√	
Panniculite (inflammation de la couche adipeuse sous-cutanée) : bosses rouges et douloureuses sur la peau, douleur cutanée, rougissement de la peau.		√	
Rare			
Problèmes aux yeux : sang dans les yeux, difficulté à voir, vision brouillée.		√	
Fibrose pulmonaire (cicatrisation du tissu pulmonaire) : essoufflement, fatigue, toux sèche.			√
Convulsions		√	
Érythème polymorphe (réaction allergique cutanée) : plaques de peau surélevées rouges ou violettes, pouvant comporter une cloque ou une croûte en leur centre, lèvres possiblement enflées, légères démangeaisons ou sensation de brûlure.			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : éruption cutanée, rougeur de la peau, plaques de peau rouges ou violettes, pouvant comporter une cloque ou une croûte en leur centre, éruption purulente, peau qui pèle, cloques sur les lèvres, les yeux ou la peau, ou dans la bouche, démangeaisons, sensation de brûlure, symptômes rappelant ceux de la grippe, fièvre.			√
Dégradation des globules rouges : pâleur, sensation de fatigue ou d'essoufflement, urine foncée.		√	
Pemphigus : cloques sur la peau ou les muqueuses.		√	
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 (grave réaction à un médicament; votre peau et au moins un de vos organes sont touchés; vous pourriez avoir seulement certains des effets secondaires énumérés ici) : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, symptômes rappelant ceux de la grippe, coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort à la poitrine, sensation de soif, évacuation d'urine moins fréquente, diminution de la production d'urine.			√
Rhabdomyolyse (dégradation rapide des muscles) : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, urine brun foncé.		√	
Caillot dans un vaisseau sanguin : enflure, rougeur et douleur dans une partie du corps.		√	
Trouble gynécologique (problème touchant l'appareil reproducteur féminin) **:** douleur dans le bas du ventre et/ou écoulement imprévu de sang du vagin.		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Insuffisance rénale chronique (réduction de la fonction rénale).		√	
Réactivation du virus de l'hépatite B (une infection du foie active) : 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 une peau exposée au soleil; éruption cutanée rappelant un coup de soleil).		√	
Microangiopathie thrombotique (problèmes liés à la présence de caillots de sang dans les vaisseaux sanguins) : saignements, ecchymoses (« bleus »), faiblesse, confusion, fièvre, nausées, vomissements et diarrhée, insuffisance rénale aiguë.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à 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 de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver l'emballage du médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine.
- Protéger les comprimés de l'air humide. Les comprimés ne doivent pas être mouillés.
- Utiliser les comprimés avant la date de péremption figurant sur la boîte. NE PAS utiliser les comprimés après cette date.
- Si un emballage est endommagé ou a été ouvert, NE PAS utiliser les comprimés.
- Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur ACH-IMATINIB :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (https://accordhealth.ca/fr/), ou peut-être obtenu en téléphonant au 1-866-296-0354.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision : JUN 05, 2026