

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.**

2 et 4, rue Lionel Terray

BP 308

F-92506 Rueil-Malmaison

Tél. : 01 55 47 60 00

Fax : 01 55 47 60 50

mars 2005

**INFORMATION IMPORTANTE**

**GLIVEC® (imatinib)\* :**

**Mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit**  
**sur les données précliniques de carcinogénicité**

## **GLIVEC® 100 mg - GLIVEC® 400 mg (imatinib) comprimés pelliculés.**

**FORME, PRÉSENTATION ET COMPOSITION :** Comprimés dosés à 100 mg (comprimé pelliculé jaune très foncé à brun orangé, rond, portant l'inscription « NVR » sur une face et « SA » sur l'autre (face avec barrette de rupture)) d'imatinib (sous forme de mésilate) : boîte de 60 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/aluminium. Comprimés dosés à 400 mg (comprimé pelliculé jaune très foncé à brun orangé, ovoïde, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » sur une face et « SL » sur l'autre) d'imatinib (sous forme de mésilate) : boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/aluminium. Excipients communs : Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. Pelliculage du comprimé : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172). **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Glivec® est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (Bcr-Abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. Glivec® est également indiqué dans le traitement des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. L'effet de Glivec® sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué. Glivec® est également indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques. Chez l'adulte, l'efficacité de Glivec® est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC et sur les taux de réponses objectives dans les GIST. L'expérience du traitement par Glivec® chez l'enfant atteint de LMC est très limitée (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Pour ces deux maladies, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie. **Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des LMC ou des GIST. Glivec® 100 mg : pour les doses de 400 mg et plus (voir les recommandations de doses ci-dessous), un comprimé à 400 mg (non sécable) est disponible. Glivec® 400 mg : pour les doses autres que 400 mg et 800 mg (voir les recommandations de doses ci-dessous), un comprimé sécable à 100 mg est disponible. La dose prescrite doit être administrée par voie orale, au cours d'un repas et avec un grand verre d'eau, afin de réduire le risque d'irritations gastro-intestinales au minimum. La dose journalière peut être administrée en une prise ou être répartie en 2 prises, une le matin et une le soir. Pour les patients incapables d'avaler les comprimés pelliculés, il est possible de disperser ces comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s). **Posologie dans la LMC :** - Patients en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/j. La phase chronique est définie par l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le sang < 20 %, plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l. Coût de traitement journalier : 85,25 € (1 comp à 400 mg). - Patients en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes ≥ 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang ≥ 20 %, plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/l indépendamment du traitement. Coût de traitement journalier : 128,17 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). - Patients en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La crise blastique est définie par la présence de blastes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie. Coût de traitement journalier : 128,17 € (1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié. En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée, de 400 mg à 600 mg, chez les patients en phase chronique (Coût de traitement journalier : 85,25 à 128,17 € - 1 comp à 400 mg à 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg), ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en deux prises de 400 mg par jour) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique, dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, perte de la réponse hématologique obtenue auparavant (Coût de traitement journalier : 128,17 à 170,50 € - 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg à 2 comp à 400 mg). Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose étant donné la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses. Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). Les doses journalières recommandées chez l'enfant sont de 260 mg/m<sup>2</sup> dans la LMC en phase chronique et de 340 mg/m<sup>2</sup> dans la LMC en phase avancée. Cependant, la dose journalière totale chez l'enfant ne doit pas être supérieure aux doses équivalentes chez l'adulte, c'est-à-dire respectivement 400 et 600 mg. Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (cf. Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 3 ans. **Posologie dans les GIST :** - Patients atteints de GIST malignes non résecables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j. Coût de traitement journalier : 85,25 € (1 comp à 400 mg). Il existe des données limitées concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Coût de traitement journalier : 85,25 à 128,17 € (1 comp à 400 mg à 1 comp à 400 mg + 2 comp à 100 mg). Il n'y a pas actuellement de données disponibles permettant de recommander une dose spécifique en fonction de la résection gastro-intestinale antérieure chez des patients atteints de GIST (cf. Propriétés pharmacocinétiques). La majorité des patients (98 %) inclus dans l'étude clinique avaient eu une résection auparavant. Pour tous les patients de l'étude, la première administration de Glivec® a eu lieu au moins deux semaines après la résection ; toutefois on ne peut pas faire d'autre recommandation supplémentaire sur la base de cette étude. Durée du traitement : dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par Glivec® a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié. **Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables chez les patients atteints de LMC ou de GIST : Effets indésirables extra-hématologiques.** En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec® doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement. En cas d'élévation de la bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) fournie par le laboratoire d'analyses, ou des transaminases > 5 fois la LSN, Glivec® doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux < 1,5 fois la LSN et des transaminases à un taux < 2,5 fois la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 260 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour ou de 340 à 260 mg/m<sup>2</sup>/jour. **Effets indésirables hématologiques.** En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement conformément au tableau ci-après.

## Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytémie

LMC en phase chronique et GIST (dose initiale 400 mg <sup>①</sup> )	PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Arrêter Glivec® jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Reprendre le traitement par Glivec® à la dose de 400 mg <sup>①</sup> . 3. En cas de récurrence soit PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec® à la dose de 300 mg <sup>②</sup> .
LMC en phase accélérée ou crise blastique (dose initiale 600 mg <sup>③</sup> )	④PN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire). 2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec® à 400 mg <sup>②</sup> . 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg <sup>②</sup> . 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec® jusqu'à ce que PN ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l et plaquettes ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, puis reprendre le traitement à 300 mg <sup>②</sup> .
PN = Polynucléaires Neutrophiles - ① ou 260 mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant - ② ou 200 mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant - ③ ou 340 mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant - ④ survenant après au moins 1 mois de traitement		

Enfant : On ne dispose pas de données chez l'enfant de moins de 3 ans. L'expérience avec Glivec® chez l'enfant atteint de LMC est limitée à 14 patients ayant une LMC en phase chronique et 4 patients ayant une LMC en crise blastique. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'utilisation de Glivec® chez l'enfant ou l'adolescent atteint de GIST. Insuffisance hépatique : aucune étude clinique n'ayant été conduite chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique, aucune recommandation ne peut être donnée concernant l'ajustement de la posologie dans cette situation particulière. Cependant, l'imatinib étant principalement métabolisé par le foie, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition à Glivec® en cas d'altération de la fonction hépatique. Par conséquent, Glivec® devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables). Insuffisance rénale : aucune étude clinique n'a été conduite chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (les patients avec une créatininémie supérieure à 2 fois la limite supérieure normale étaient exclus des études). Cependant, l'imatinib et ses métabolites n'étant pas excrétés par le rein de façon significative et la clairance rénale de l'imatinib étant négligeable, une diminution de la clairance totale n'est pas attendue chez les patients ayant une insuffisance rénale. Toutefois, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Patients âgés : la pharmacocinétique de l'imatinib n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge chez les patients adultes inclus dans les études cliniques dont plus de 20 % étaient âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise pour ces patients. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : Lorsque Glivec® est co-administré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou *hypericum perforatum* (millepertuis)], peut réduire significativement l'exposition systémique à Glivec® et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Glivec® doit être pris avec des aliments et un grand verre d'eau pour diminuer le risque d'irritations gastro-intestinales. Le métabolisme de Glivec® est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Il n'existe pas actuellement d'études cliniques conduites chez des patients présentant une atteinte des fonctions rénale ou hépatique. Glivec® ne devra être utilisé chez un patient ayant une insuffisance hépatique sévère qu'après une évaluation détaillée du rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées (cf. Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique. Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite) ont été décrits chez environ 1 à 2 % des patients traités. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque. Dans l'étude clinique menée dans les GIST, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées (cf. Effets indésirables). Sur la base des données disponibles, aucun facteur (ex. taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, prédisposant les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre des deux types d'hémorragies. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients. **Analyses biologiques** : Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec® de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite, selon les recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration. La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Glivec® et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein (13 %) et bien que la clairance de la créatinine diminue avec l'âge, l'âge n'altère pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques de Glivec®. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib** : Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC (Aire sous la courbe) ont respectivement été augmentées de 26 % et 40 %) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque Glivec® est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4. **Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib** : Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de

l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, *hypericum perforatum* (millepertuis)] pourraient donc réduire significativement l'exposition systémique à Glivec®, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg de Glivec®, a entraîné une diminution de  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>(0-24)</sub> d'au moins 54 % et 74 %, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée. **Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec®** : L'imatinib augmente la valeur moyenne de la  $C_{max}$  et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Glivec® doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine ou pimozide). Par ailleurs, Glivec® peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire les statines, etc.). La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire. *In vitro*, Glivec® inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'exposition systémique aux substrats du CYP2D6 est donc potentiellement augmentée lorsque Glivec® est co-administré. Par précaution, en l'absence d'étude clinique, la prudence est donc recommandée. **Grossesse et allaitement** : Grossesse : Il n'existe pas de données spécifiques sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction (cf. Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel pour le fœtus est inconnu. Glivec® ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement. Allaitement : Chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec® ne devraient pas allaiter. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Bien qu'aucun rapport spécifique n'ait été établi, les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines. **Effets indésirables** : Les patients atteints de LMC à un stade avancé ou de GIST malignes peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien de causalité à Glivec® des événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la co-administration de nombreux médicaments. Au cours des études cliniques dans la LMC, l'arrêt du traitement dû à des effets indésirables imputables au médicament n'a été observé que chez 1 % des patients en phase chronique, 2 % des patients en phase accélérée et 5 % des patients en crise blastique. Dans les GIST, le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 3 % des patients. Les effets indésirables ont été comparables chez les patients atteints de LMC et les patients atteints de GIST, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique GIST, 7 (5 %) patients ont présenté des saignements de grade 3 / 4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastro-intestinaux (3 patients), saignements intra-tumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les saignements gastro-intestinaux et intra-tumoraux peuvent être sérieux et dans certains cas fatals. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10$  %) pouvant être imputables au traitement par Glivec® dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec®. Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par la suppression temporaire de Glivec® et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population. **Les effets indésirables** : Les effets indésirables, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous : ils sont classés par organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $> 1/10$ ), fréquent ( $> 1/100, \leq 1/10$ ), peu fréquent ( $> 1/1\ 000, \leq 1/100$ ), rare  $\leq 1/1\ 000$ .

#### **Infektions et infestations :**

**Peu fréquent** Septicémie, pneumonie, herpès simplex, zona, infection des voies respiratoires supérieures, gastroentérites

#### **Troubles du système sanguin et lymphatique :**

**Très fréquent** Neutropénie, thrombopénie, anémie

**Fréquent** Neutropénie fébrile

**Peu fréquent** Pancytopenie, dépression médullaire

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

**Fréquent** Anorexie

**Peu fréquent** Déshydratation, hyperuricémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, goutte, hypophosphatémie

**Rare** Hyperkaliémie, hyponatrémie

#### **Troubles psychiatriques :**

**Peu fréquent** Dépression, anxiété, diminution de la libido

**Rare** Confusion

#### **Troubles du système nerveux :**

**Très fréquent** Céphalées

**Fréquent** Sensations vertigineuses, troubles du goût, paresthésies, insomnie

**Peu fréquent** Hémorragie cérébrale, syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, somnolence, migraine, troubles de la mémoire

**Rare** Œdème cérébral, hypertension intracrânienne, convulsion

#### **Troubles oculaires :**

**Fréquent** Conjonctivite, sécrétions lacrymales augmentées, vue trouble

**Peu fréquent** Irritation oculaire, hémorragie conjonctivale, yeux secs, œdème orbitaire

**Rare** Œdème maculaire, œdème papillaire, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré, glaucome

#### **Troubles de l'oreille et du conduit auditif :**

**Peu fréquent** Vertiges, acouphènes

#### **Troubles cardiaques :**

**Peu fréquent** Insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, tachycardie

**Rare** Épanchement péricardique, péricardite

#### **Troubles vasculaires :**

**Peu fréquent** Hématome, hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, extrémités froides

**Rare** Thrombose, embolie

<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>		<b>Rare</b>	Angioedème, éruption vésiculaire, syndrome de Stevens-Johnson
<b>Fréquent</b>	Épistaxis, dyspnée,	<b>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os :</b>	
<b>Peu fréquent</b>	Épanchement pleural, toux, douleur pharyngolaryngée	<b>Très fréquent</b>	Spasmes et crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les arthralgies
<b>Rare</b>	Fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle	<b>Fréquent</b>	Gonflement des articulations
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>		<b>Peu fréquent</b>	Sciatique, raideur articulaire et musculaire
<b>Très fréquent</b>	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsies, douleur abdominale	<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	
<b>Fréquent</b>	Ballonnements, flatulences, constipation, reflux gastro-oesophagien, mucite	<b>Peu fréquent</b>	Insuffisance rénale, douleur rénale, pollakiurie, hématurie
<b>Peu fréquent</b>	Hémorragie gastro-intestinale, méléna, ascite, ulcère gastrique, gastrite, érucation, sécheresse de la bouche	<b>Troubles des organes de reproduction et des seins :</b>	
<b>Rare</b>	Colite, ileus, obstruction intestinale, pancréatite	<b>Peu fréquent</b>	Gynécomastie, gonflement des seins, œdème du scrotum, ménorragie, douleur des mamelons, troubles sexuels
<b>Troubles hépato-biliaires :</b>		<b>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :</b>	
<b>Fréquent</b>	Élévation des enzymes hépatiques	<b>Très fréquent</b>	Rétention hydrique et œdème, fatigue
<b>Peu fréquent</b>	Ictère, hépatite, hyperbilirubinémie	<b>Fréquent</b>	Pyrexie, faiblesse, raideur
<b>Rare</b>	Insuffisance hépatique	<b>Peu fréquent</b>	Malaise, hémorragie
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</b>		<b>Rare</b>	Anasarque, hémorragie tumorale, nécrose tumorale
<b>Très fréquent</b>	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash	<b>Investigations :</b>	
<b>Fréquent</b>	Œdème de la face, œdème des paupières, prurit, érythème, peau sèche, alopecie, sueurs nocturnes	<b>Fréquent</b>	Prise de poids
<b>Peu fréquent</b>	Pétéchies, contusion, hypersudation, urticaire, ongles cassants, réaction de photosensibilité, purpura, hypotrichose, chéilite, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, psoriasis, dermatite exfoliative, éruption bulleuse	<b>Peu fréquent</b>	Augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, perte de poids, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lactico-déshydrogénase

**Anomalies biologiques :** *Paramètres hématologiques :* Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses  $\geq 750$  mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN  $< 1,0 \times 10^9/l$  ; taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/l$ ) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 58-62 % pour les neutropénies et 42-58 % pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (14 % de neutropénie et 7 % de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN  $< 0,5 \times 10^9/l$  ; plaquettes  $< 10 \times 10^9/l$ ) ont été observées chez 2 % et  $< 1$  % des patients respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec®, mais peuvent dans de rares cas conduire à une interruption définitive du traitement. Chez les patients atteints de GIST, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 3,4 % et 0,7 % des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intra-tumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement 4,1 % et 3,4 % chez des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7 % des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite. *Paramètres biochimiques :* Des augmentations importantes des transaminases ou de la bilirubine ont été peu fréquentes (chez moins de 4 % des patients) et ont été habituellement contrôlées par une réduction ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 0,5 % des patients. Il y a eu des cas d'hépatite cytolitique et cholestatique et de défaillance hépatique, dont certains avec une issue fatale. **Surdosage :** L'expérience avec des doses supérieures à 800 mg est limitée. En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié. Un patient en crise blastique myéloïde ayant pris, par inadvertance, Glivec® à la dose de 1 200 mg pendant 6 jours a présenté une élévation de la créatininémie de grade 1, une ascite, une élévation des transaminases hépatiques de grade 2 et une élévation de la bilirubine de grade 3. Le traitement a été interrompu temporairement et toutes les anomalies se sont normalisées en 1 semaine. Le traitement a pu être repris à la dose de 400 mg sans récurrence des problèmes. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase. Code ATC : L01XX28. L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives. *In vivo*, le produit présente une activité anti-tumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales Bcr-Abl positives. L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du *kit*. **Études cliniques dans la leucémie myéloïde chronique :** L'efficacité de Glivec® est basée sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales. Il n'existe pas actuellement d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une prolongation de la durée de vie. Trois grandes études ouvertes internationales de phase II, non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase avancée, crise blastique ou phase accélérée, ainsi que chez des patients atteints d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une vaste étude randomisée ouverte, multicentrique, internationale de phase III a été menée chez des patients présentant une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I. Dans toutes les études cliniques, 38-40 % des patients avaient  $\geq 60$  ans et 10-12 % des patients avaient  $\geq 70$  ans. *Phase chronique nouvellement diagnostiquée :* Cette étude de phase III a comparé l'administration de Glivec® en monothérapie à une association d'interféron-alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients présentant une absence de réponse [absence de réponse hématologique complète (RHC) à 6 mois, augmentation des leucocytes, absence de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à 24 mois], une perte de la réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement ont été autorisés à permuter dans l'autre groupe de traitement. Dans le groupe recevant Glivec®, les patients ont été traités par 400 mg/jour. Dans le groupe recevant IFN, les patients ont reçu

une dose cible d'IFN de 5 MU/m<sup>2</sup>/jour par voie sous-cutanée, en association à une dose sous-cutanée d'Ara-C de 20 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 10 jours/mois. Au total, 1106 patients ont été randomisés, soit 553 patients par groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 51 ans (extrêmes : 18-70 ans) dont 21,9 % des patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes étaient composés de 59 % d'hommes et 41 % de femmes, de 89,9 % de Blancs et 4,7 % de Noirs. Le suivi médian de tous les patients était respectivement de 14 et 13 mois dans les groupes traités par Glivec® et par l'IFN. Dans cette étude, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité est la survie sans progression de la maladie. La progression était définie comme l'un des événements suivants : évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCyM, ou, chez les patients n'obtenant pas une RHC, augmentation des leucocytes malgré une prise en charge thérapeutique adaptée. La réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, le délai avant apparition d'une phase accélérée ou d'une crise blastique et la survie sont les principaux paramètres d'évaluation secondaires. Le Tableau 1 présente les données relatives aux types de réponses. Avec les données de suivi actuellement disponibles, le taux estimé de patients

(Meilleurs taux de réponse)	Glivec® (n = 553)	IFN + Ara-C (n = 553)
<b>Réponse hématologique</b>		
Taux de RHC n (%)	522 (94,4 %)*	302 (54,6 %)*
[95 % IC]	[92,1 %, 96,2 %]	[50,4 %, 58,8 %]
<b>Réponse cytogénétique</b>		
Réponse majeure n (%)	457 (82,6 %)*	112 (20,3 %)*
[95 % IC]	[79,2 %, 85,7 %]	[17,0 %, 23,8 %]
RCy complète n (%)	375 (67,8 %)*	41 (7,4 %)*
RCy partielle n (%)	82 (14,8 %)	71 (12,8 %)

\*p < 0,001, Fischer's exact test

**Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devaient être confirmées après ≥ 4 semaines) :**  
Leucocytes < 10 x 10<sup>9</sup>/l, plaquettes < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20 %, aucun envahissement extramédullaire.

**Critères de réponse cytogénétique :**  
complète (0 % de métaphases Ph+), partielle (1-35 %), mineure (36-65 %) ou minime (66-95 %). Une réponse majeure (0-35 %) associe les réponses complètes ou partielles.

sans évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique à 12 mois est significativement plus élevé avec Glivec® par rapport à l'IFN (98,5 % versus 93,1 %, p < 0,001). Le taux estimé de survie sans progression à 12 mois était de 97,2 % avec Glivec®, contre 80,3 % dans le groupe témoin. Il y a eu respectivement 11 et 20 décès rapportés dans les groupes Glivec® et IFN (différence non significative). *Phase chronique, échec de l'interféron* : 532 patients ont été traités avec une dose initiale de 400 mg. Les patients ont été répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient précédemment reçu un traitement par l'IFN à des doses ≥ 25 x10<sup>6</sup>UI/semaine pendant une durée médiane de 14 mois et étaient tous en phase chronique tardive, avec un diagnostic établi depuis une durée médiane

**Tableau 1 - Réponses observées dans l'étude portant sur les LMC de diagnostic récent**

de 32 mois. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (réponses complètes plus réponses partielles : 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse). Dans cette étude, 60 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la réponse étant complète chez 42 % (confirmée 30 %) des patients (Tableau 2). Une réponse complète hématologique a été observée chez 93 % des patients. *Phase accélérée* : L'étude a inclus 235 patients en phase accélérée. Les 77 premiers patients ont commencé le traitement à 400 mg. Par la suite, le protocole a été amendé pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients suivants ont commencé le traitement à 600 mg. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme une réponse complète hématologique, ou bien une disparition des signes de leucémie (c'est-à-dire : disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas de réponse complète), ou encore un retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 70 % des patients (Tableau 2). Fait important, 25 % des patients ont également

**Tableau 2 - Réponses dans les études LMC**

	Étude 0110 Phase chronique, échec IFN (n = 532)	Étude 0109 Phase accélérée (n = 235)	Étude 0102 Crise blastique myéloïde (n = 260)
	% des patients (IC 95 %)		
<b>Réponse hématologique</b> <sup>①</sup>	93 % (91 - 95,4)	70 % (63,5 - 75,1)	31 % (25,2 - 36,8)
Réponse complète hématologique (RCH)	93 %	39 %	7 %
Absence de signe de leucémie (ASL)	Sans objet	12 %	5 %
Retour à la phase chronique (RPC)	Sans objet	20 %	18 %
<b>Réponse cytogénétique majeure</b> <sup>②</sup>	60 % (55,8 - 64,3)	25 % (19,7 - 31,2)	15 % (11,2 - 20,4)
Complète	42 %	18 %	7 %
(Confirmée <sup>③</sup> ) [IC 95 %]	(30 %) [26 - 34]	(4 %) [2,1 - 7,7]	(1,5 %) [0,4 - 3,9]
Partielle	19 %	7 %	8 %

<sup>①</sup> **Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après ≥ 4 semaines)**

RCH : Étude 0110 [GB < 10 x 10<sup>9</sup>/l, plaquettes < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire] ; dans les études 0102 et 0109 [PN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, plaquettes ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, absence de cellules blastiques dans le sang, présence de blastes dans la MO < 5 %, absence d'atteinte extramédullaire].

ASL : Mêmes critères que pour RCH mais PN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (uniquement pour les études 0102 et 0109).

RPC : < 15 % de blastes dans la MO et le SP, < 30 % blastes + promyélocytes dans la MO et le SP, < 20 % basophiles dans le SP, absence d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109).

**MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique**

<sup>②</sup> **Critères de réponse cytogénétique** : Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : Complète (0 % métaphases Ph+), partielle (1-35 %).

<sup>③</sup> Réponse complète cytogénétique confirmée par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de moelle osseuse.

présenté une réponse cytogénétique majeure, qui a été complète chez 18 % des patients (confirmée 13 %). Pour les patients ayant reçu une dose de 600 mg, le taux de survie sans progression à 12 mois a été estimé à 67 % et la survie globale à 79 %. **Crise blastique myéloïde** : 260 patients en crise blastique myéloïde ont été inclus. 95 patients (37 %) avaient reçu une chimiothérapie ("patients prétraités") comme traitement antérieur d'une phase accélérée ou d'une crise blastique alors que 165 (63 %) n'en avaient pas reçu ("patients non prétraités"). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg. Le protocole a ensuite été amendé pour permettre une posologie plus élevée, et les 223 patients suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie, soit un retour en phase chronique de la LMC, selon les mêmes critères que ceux de l'étude menée chez des patients en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraités et 22 % chez les patients prétraités). Le taux de réponse a également été

**Tableau 3 - Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST)**

Meilleure réponse	Toutes doses (n = 147)	
	400 mg (n = 73)	600 mg (n = 74)
	n (%)	
Réponse complète	0	
Réponse partielle	59 (40,1)	
Stabilisation de la maladie	61 (41,5)	
Progression de la maladie	18 (12,2)	
Non évaluable	7 (4,8)	
Inconnu	2 (1,4)	

supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport aux patients traités par 400 mg (16 %,  $p = 0,0220$ ). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités. **Crise blastique lymphoïde** : un nombre limité de patients ont été inclus dans les études de phase I ( $n = 10$ ). Le taux de réponse hématologique était de 70 % sur une durée de 2 à 3 mois. **Patients pédiatriques** : Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique ( $n = 11$ ) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ ( $n = 15$ ), ont été recrutés dans une étude de phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73 % d'une polychimiothérapie. L'âge médian était de 12 ans (extrêmes : 3 à 17 ans). Parmi les patients atteints de LMC en phase chronique,

27 % étaient âgés de 3 à 12 ans et 60 % des patients en phase aiguë étaient âgés de 3 à 12 ans. Les doses de Glivec® administrées étaient de 260 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 5$ ), 340 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 9$ ), 440 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 7$ ) et 570 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 5$ ). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77 %. Huit autres enfants (3 LMC, 4 leucémies aiguës, 1 LMC en crise lymphoblastique) ont été traités dans une autre étude de phase I : trois patients ont reçu une dose de 173 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour, quatre patients ont reçu une dose d'environ 260 mg/m<sup>2</sup>/jour et un patient a reçu une dose de 360 mg/m<sup>2</sup>/jour. Deux patients sur les trois atteints de LMC en phase chronique ont obtenu une réponse cytogénétique complète. Parmi les 34 patients au total, aucun résultat de tolérance spécifique n'a été retrouvé comparativement aux études menées chez l'adulte. **Études cliniques dans les GIST** : Une étude de Phase II, internationale, randomisée, en ouvert et non contrôlée a été conduite chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 400 mg soit 600 mg de Glivec® par jour par voie orale pour une durée pouvant atteindre 24 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et avaient un diagnostic pathologique de GIST malignes Kit-positives, non résecables et/ou métastatiques. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps antiKit par (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1:100 ; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe peroxidase-biotine-avidine après marquage de l'antigène. Le critère principal d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Les tumeurs devaient être mesurables pour au moins un site de la maladie et la caractérisation de la réponse était basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (SWOG). Les résultats sont présentés dans le Tableau 3. Aucune différence des taux de réponses n'a été observée entre les deux groupes de dose. Un nombre important de patients présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire. L'analyse ultérieure des 61 patients avec une stabilisation de la maladie a montré que 19 patients avaient une réduction > 25 % (mais < 50 %) de la maladie mesurable et 28 patients une réponse partielle non encore confirmée à la date d'arrêt du recueil des données. Avec un suivi médian actuel de 7 mois (7 jours à 13 mois), aucun cas de progression de la maladie n'a été observé chez les patients ayant répondu au traitement. Parmi les 12 patients qui n'avaient pas obtenu une réponse et pour lesquels la dose a été augmentée de 400 mg à 600 mg du fait de la progression de la maladie, deux patients ont eu ultérieurement une stabilisation de la maladie. **Propriétés pharmacocinétiques** : **Paramètres pharmacocinétiques de Glivec®** : La pharmacocinétique de Glivec® a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1 000 mg. Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre. **Absorption** : La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib est de 98 %. Il existe une forte variabilité inter-patient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la C<sub>max</sub> et prolongation de 1,5 h de t<sub>max</sub>), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudiée. **Distribution** : A des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études *in vitro* ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines. **Métabolisme** : Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente *in vitro* une activité similaire à l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolite n'atteint que 16 % de l'ASC de l'imatinib. L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65 % du taux circulant de radioactivité [ASC(0-48 h)]. Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs. Les tests *in vitro* montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement co-administrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V) seuls l'érythromycine (IC<sub>50</sub> 50 µM) et le fluconazole (IC<sub>50</sub> 118 µM) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative. *In vitro*, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de Ki de 27, 7,5 et 7,9 respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2 - 4 µmol/l. Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits co-administrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluoro-uracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (K<sub>i</sub> = 34,7). Cette valeur de Ki est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de co-administration de l'imatinib avec le 5-fluoro-uracile ou le paclitaxel. **Élimination** : Après administration

d'une dose orale d'imatinib marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites.

**Pharmacocinétique plasmatique** : Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, mais son accumulation, à l'état d'équilibre, est augmentée d'un facteur de 1,5 à 2,5.

**Pharmacocinétique chez des patients atteints de GIST** : Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/jour) chez des patients atteints de LMC. Sur la base d'une analyse préliminaire de pharmacocinétique de population de patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de globules blancs et bilirubine) qui présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl/f) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl/f. Toutefois, ces associations n'étaient pas suffisantes pour justifier un ajustement des doses. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et à une diminution du métabolisme.

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

**Pharmacocinétique chez l'enfant** : Comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans une étude de phase I. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m<sup>2</sup>/jour a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'ASC<sub>(0-24)</sub> à J8 et J1 pour une dose de 340 mg/m<sup>2</sup>/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

**Altération des fonctions organiques** : L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. L'exposition systémique de l'imatinib est susceptible d'augmenter en cas d'altération de la fonction hépatique. Glivec® doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf. Posologie et mode d'administration, et cf. Précautions d'emploi).

**Données de sécurité précliniques** : Le profil de tolérance préclinique de l'imatinib a été évalué chez le rat, le chien, le singe et le lapin. Des études de toxicité à doses multiples ont mis en évidence des modifications hématologiques légères à modérées chez le rat, le chien et le singe, avec des modifications de la moelle osseuse chez le rat et le chien. Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, triglycérides, protéines totales et albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie de rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant deux semaines, avec une élévation des enzymes hépatiques, une nécrose hépato-cellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires. Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant deux semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de l'urée sanguine (BUN) et de la créatinine a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses > 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres urinaires et sanguins. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib. Dans une étude de 39 semaines chez le singe, aucune NOAEL a été établie à la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant approximativement à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'homme basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées chez ces animaux. L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes *in vitro* (test d'AMES), dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'AMES. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris. Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 j avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/j, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales > 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte foetale post-implantation significative et un nombre de fœtus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat, un écoulement vaginal rouge a été observé dans le groupe sous 45 mg/kg/jour au 14-15<sup>ème</sup> jour de gestation. À la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F<sub>1</sub>, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation précoce était légèrement plus faible. La fertilité de la descendance F<sub>1</sub> n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions foetales et une diminution du nombre de fœtus viables étaient observés à 45 mg/kg/jour. La dose non toxique pour les mères et la génération F<sub>1</sub> était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg). L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogénèse, à des doses ≥ 100 mg/kg, approximativement équivalentes à la dose clinique maximale de 800 mg/kg, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont : une exencéphalie, une encéphalocèle, une réduction/absence de l'os frontal et une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤ 30 mg/kg. Des études de carcinogénicité sont en cours.

**DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : À conserver à une température ne dépassant pas +30°C. À conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité. Liste I. Médicament à prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues. EU/1/01/198/008 (2003) : 60 comprimés pelliculés dosés à 100 mg ; CIP : 362 247.5. Prix : 1287,55 €. EU/1/01/198/010 (2003) : 30 comprimés pelliculés dosés à 400 mg ; CIP : 362 249.8. Prix : 2557,53 €. Remb. Séc. Soc. à 100 % et agréé Collect. Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - ROYAUME-UNI. Exploitant : **Novartis Pharma S.A.S.** 2 et 4, rue Lionel-Terray - 92500 Rueil-Malmaison - Tél.: 01.55.47.60.00. Information médicale : Tél.: 01.55.47.66.00. idm.fr@pharma.novartis.com

## **GLIVEC® 100 mg (imatinib) gélules.**

**FORME, PRÉSENTATION ET COMPOSITION :** Gélules dosées à 100 mg (gélule opaque orange à gris orangé, portant l'inscription NVR SI) d'imatinib (sous forme de mésilate) : boîte de 120 gélules sous plaquettes thermoformées en PVC/aluminium. Excipients : Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. Enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171). Encre d'impression : oxyde de fer rouge (E172), gomme laque, lécithine de soja.

**DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Glivec® est indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (Bcr-Abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. Glivec® est également indiqué dans le traitement des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. L'effet de Glivec® sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué. Glivec® est également indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques. Chez l'adulte, l'efficacité de Glivec® est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC et sur les taux de réponses objectives dans les GIST. L'expérience du traitement par Glivec® chez l'enfant atteint de LMC est très limitée (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Pour ces deux maladies, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie.

**Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des LMC ou des GIST. La dose prescrite doit être administrée par voie orale, en une prise par jour, avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas. Pour les patients (enfants) incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dilué dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme. Dans la mesure où les études menées chez l'animal ont montré des effets toxiques sur la reproduction et que le risque potentiel chez le fœtus humain est inconnu, il est recommandé aux femmes en âge de procréer qui ouvrent les gélules d'en manipuler le contenu avec précaution et d'éviter tout contact avec la peau ou les yeux, ainsi que toute inhalation (cf. Grossesse et allaitement). Il convient de se laver les mains immédiatement après avoir manipulé les gélules ouvertes.

**Posologie dans la LMC :** - Patients en phase chronique de LMC : la posologie recommandée est de 400 mg/j. La phase chronique est définie par l'ensemble des critères suivants : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles dans le sang < 20 %, plaquettes > 100 x 10<sup>9</sup>/l. Coût de traitement journalier : 85,25 euros. - Patients en phase accélérée : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La phase accélérée est définie par la présence d'un des critères suivants : blastes ≥ 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (à condition que blastes < 30 %), basophiles dans le sang ≥ 20 %, plaquettes < 100 x 10<sup>9</sup>/l indépendamment du traitement. Coût de traitement journalier : 127,88 euros.

- Patients en crise blastique : la posologie recommandée est de 600 mg/j. La crise blastique est définie par la présence de blastes ≥ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou un envahissement extramédullaire autre qu'une hépatosplénomégalie. Coût de traitement journalier : 127,88 euros. Durée du traitement : dans les études cliniques, le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié. En l'absence d'effets indésirables sévères et de neutropénie ou de thrombopénie sévères non imputables à la leucémie, une augmentation de la dose peut être envisagée, de 400 mg à 600 mg, chez les patients en phase chronique, (Coût de traitement journalier : de 85,25 à 127,88 euros) ou de 600 mg à un maximum de 800 mg (en deux prises de 400 mg par jour) chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique, dans les circonstances suivantes : évolution de la maladie (à tout moment), absence de réponse hématologique satisfaisante après un minimum de 3 mois de traitement, perte de la réponse hématologique obtenue auparavant. (Coût de traitement journalier : 127,88 à 170,50 euros). Les patients devront être surveillés étroitement après augmentation de la dose étant donnée la possibilité d'une incidence accrue des effets indésirables à plus fortes doses. Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). Les doses journalières recommandées chez l'enfant sont de 260 mg/m<sup>2</sup> dans la LMC en phase chronique et de 340 mg/m<sup>2</sup> dans la LMC en phase avancée. Cependant, la dose journalière totale chez l'enfant ne doit pas être supérieure aux doses équivalentes chez l'adulte, c'est-à-dire respectivement 400 et 600 mg. Le traitement peut être administré en une prise quotidienne ou bien être divisé en deux prises (une le matin et une le soir). Ces recommandations posologiques reposent actuellement sur un faible nombre d'enfants (cf. Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques). On ne dispose d'aucune donnée chez l'enfant de moins de 3 ans.

**Posologie dans les GIST :** Patients atteints de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j. Coût de traitement journalier : 85,25 euros. Il existe des données limitées concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 mg à 600 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Coût de traitement journalier : 85,25 à 127,88 euros. Il n'y a pas actuellement de données disponibles permettant de recommander une dose spécifique en fonction de la résection gastro-intestinale antérieure chez des patients atteints de GIST (cf. Propriétés pharmacocinétiques). La majorité des patients (98 %) inclus dans l'étude clinique avaient eu une résection auparavant. Pour tous les patients de l'étude, la première administration de Glivec® a eu lieu au moins deux semaines après la résection ; toutefois on ne peut pas faire d'autre recommandation supplémentaire sur la base de cette étude. Durée du traitement : dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par Glivec® a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié.

**Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables chez les patients atteints de LMC ou de GIST : Effets indésirables extra-hématologiques.** En cas de survenue d'un effet indésirable extra-hématologique sévère, le traitement par Glivec® doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Le traitement peut ensuite être repris de manière appropriée en fonction de la sévérité initiale de l'événement. En cas d'élévation de la bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) fournie par le laboratoire d'analyses ou des transaminases > 5 fois la LSN, Glivec® doit être interrompu jusqu'à un retour de la bilirubine à un taux < 1,5 fois la LSN et des transaminases à un taux < 2,5 fois la LSN. Le traitement peut alors être repris à dose réduite chez l'adulte, la dose sera diminuée de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg, et chez l'enfant la dose sera diminuée de 260 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour ou de 340 à 260 mg/m<sup>2</sup>/jour.

**Effets indésirables hématologiques.** En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement conformément au tableau ci-après. Enfant : On ne dispose pas de données chez l'enfant de moins de 3 ans. L'expérience avec Glivec® chez l'enfant atteint de LMC est limitée à 14 patients ayant une LMC en phase chronique et 4 patients ayant une LMC en crise blastique. Insuffisance hépatique : aucune étude clinique n'ayant été conduite chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique, aucune recommandation ne peut être donnée concernant l'ajustement de la posologie dans cette situation particulière. Cependant, l'imatinib étant principalement métabolisé par le foie, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition à Glivec® en cas d'altération de la fonction hépatique. Par conséquent, Glivec® devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables). Insuffisance rénale : aucune étude clinique n'a été conduite chez des patients présentant une altération de la fonction rénale (les patients avec une créatininémie supérieure à 2 fois la

## Ajustements de posologie en cas de neutropénie et de thrombocytémie

LMC en phase chronique et GIST (dose initiale 400 mg <sup>①</sup> )	PN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Arrêter Glivec® jusqu'à ce que PN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Reprendre le traitement par Glivec® à la dose de 400 mg<sup>①</sup>.</li> <li>3. En cas de récurrence soit PN &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l et/ou plaquettes &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, répéter l'étape 1 puis reprendre Glivec® à la dose de 300 mg<sup>②</sup>.</li> </ol>
LMC en phase accélérée ou crise blastique (dose initiale 600 mg <sup>③</sup> )	④PN < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l et/ou plaquettes < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vérifier si la cytopénie est imputable à la leucémie (ponction ou biopsie médullaire).</li> <li>2. Si la cytopénie n'est pas imputable à la leucémie, diminuer la dose de Glivec® à 400 mg<sup>④</sup>. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, diminuer encore la dose à 300 mg<sup>④</sup>. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas imputable à la leucémie, arrêter Glivec® jusqu'à ce que PN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l, puis reprendre le traitement à 300 mg<sup>④</sup>.</li> </ol>
PN = Polynucléaires Neutrophiles - ① ou 260 mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant - ② ou 200 mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant - ③ ou 340 mg/m <sup>2</sup> chez l'enfant - ④ survenant après au moins 1 mois de traitement		

limite supérieure normale étaient exclus des études). Cependant, l'imatinib et ses métabolites n'étant pas excrétés par le rein de façon significative et la clairance rénale de l'imatinib étant négligeable, une diminution de la clairance totale n'est pas attendue chez les patients ayant une insuffisance rénale. Toutefois, la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Patients âgés : la pharmacocinétique de l'imatinib n'a pas été spécifiquement étudiée chez le sujet âgé. Aucune différence significative de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge chez les patients adultes inclus dans les études cliniques dont plus de 20 % étaient âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est requise pour ces patients. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : Lorsque Glivec® est co-administré avec d'autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, ou *hypericum perforatum* (millepertuis)], peut réduire significativement l'exposition systémique au Glivec® et augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Glivec® doit être pris avec des aliments et un grand verre d'eau pour diminuer le risque d'irritations gastro-intestinales. Le métabolisme de Glivec® est principalement hépatique, et seulement 13 % de l'excrétion est rénale. Il n'existe pas actuellement d'études cliniques conduites chez des patients présentant une atteinte des fonctions rénale ou hépatique. Glivec® ne devra être utilisé chez un patient ayant une insuffisance hépatique sévère qu'après une évaluation détaillée du rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées (cf. Posologie et mode d'administration et Effets indésirables). Il est à noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques qui pourraient entraîner une insuffisance hépatique. Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite) ont été décrits chez environ 1 à 2 % des patients traités. Il est donc fortement recommandé de peser régulièrement les patients. Une prise de poids rapide et inattendue devra faire l'objet d'un examen plus approfondi et, si nécessaire, l'instauration d'un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques devront être entreprises. Dans les études cliniques, l'incidence de ces effets indésirables était augmentée chez les patients âgés ainsi que chez ceux ayant des antécédents cardiaques. La prudence est donc recommandée chez des patients présentant un dysfonctionnement cardiaque. Dans l'étude clinique menée dans les GIST, des hémorragies gastro-intestinales et intratumorales ont été rapportées (cf. Effets indésirables). Sur la base des données disponibles, aucun facteur (ex. taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) n'a été identifié, prédisposant les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de développer l'un ou l'autre des deux types d'hémorragies. Puisqu'une augmentation de la vascularisation et une propension aux saignements font partie de la nature et l'évolution clinique de la maladie, des modalités standardisées de suivi et de prise en charge des hémorragies devront être adoptées pour tous les patients. **Analyses biologiques** : Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : le traitement par Glivec® de patients atteints de LMC a été associé à une neutropénie ou une thrombopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est vraisemblablement liée au stade de la maladie traitée : elles ont été plus fréquemment retrouvées chez les patients en phase accélérée ou en crise blastique que chez ceux en phase chronique de la LMC. Le traitement peut alors être interrompu ou la dose réduite, selon les recommandations de la rubrique Posologie et mode d'administration. La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Glivec® et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein (13 %) et bien que la clairance de la créatinine diminue avec l'âge, l'âge n'altère pas de façon significative les paramètres pharmacocinétiques de Glivec®. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : **Médicaments pouvant modifier les concentrations plasmatiques d'imatinib** : **Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib** : Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine) pourraient diminuer le métabolisme d'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib. Une augmentation significative de l'exposition systémique à l'imatinib (la valeur moyenne de la C<sub>max</sub> et de l'ASC (Aire sous la courbe) ont respectivement été augmentées de 26 % et 40 %) a été observée chez des volontaires sains lors de l'administration d'une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). La prudence est requise lorsque Glivec® est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4. **Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'imatinib** : Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 [par exemple : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, *hypericum perforatum* (millepertuis)] pourraient donc réduire significativement l'exposition systémique au Glivec®, et potentiellement augmenter le risque d'échec thérapeutique. Un traitement préalable par 600 mg de rifampicine à doses multiples suivies d'une dose unique de 400 mg de Glivec®, a entraîné une diminution de C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>(0-24)</sub> d'au moins 54 % et 74 %, par rapport à leurs valeurs respectives sans traitement par rifampicine. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée. **Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par Glivec®** : L'imatinib augmente la valeur moyenne de la C<sub>max</sub> et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4), respectivement 2 fois et 3,5 fois, indiquant ainsi une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Glivec® doit donc être associé avec prudence à des substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple : ciclosporine ou pimozide). Par ailleurs, Glivec® peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA

réductase, c'est-à-dire les statines, etc.). La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire. *In vitro*, Glivec® inhibe l'activité de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450 à des concentrations similaires à celles affectant l'activité du CYP3A4. L'exposition systémique aux substrats du CYP2D6 est donc potentiellement augmentée lorsque Glivec® est co-administré. Par précaution, en l'absence d'étude clinique, la prudence est donc recommandée.

**Grossesse et allaitement :** Grossesse : Il n'existe pas de données spécifiques sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction (cf. Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel pour le fœtus est inconnu. Glivec® ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être conseillée pendant le traitement. Allaitement : Chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. Par précaution, en l'absence de données cliniques, les femmes traitées par Glivec® ne devraient pas allaiter.

**Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Bien qu'aucun rapport spécifique n'ait été établi, les patients devront être informés qu'ils peuvent voir survenir des effets indésirables tels que sensations vertigineuses, troubles visuels au cours du traitement par l'imatinib. La prudence est donc recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines.

**Effets indésirables :** Les patients atteints de LMC à un stade avancé ou de GIST malignes peuvent présenter des affections intercurrentes. Ces affections peuvent rendre difficile l'évaluation du lien de causalité à Glivec® des événements indésirables en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression ou à la co-administration de nombreux médicaments. Au cours des études cliniques dans la LMC, l'arrêt du traitement dû à des effets indésirables imputables au médicament n'a été observé que chez 1 % des patients en phase chronique, 2 % des patients en phase accélérée et 5 % des patients en crise blastique. Dans les GIST, le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables imputables au médicament chez 3 % des patients. Les effets indésirables ont été comparables chez les patients atteints de LMC et les patients atteints de GIST, à deux exceptions près. Il y a eu plus de myélosuppressions observées chez les patients atteints de LMC que chez ceux atteints de GIST, ce qui est probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude clinique GIST, 7 (5 %) patients ont présenté des saignements de grade 3 / 4 selon la classification CTC (Common Toxicity Criteria) : saignements gastro-intestinaux (3 patients), saignements intra-tumoraux (3 patients), les deux types (1 patient). La localisation de la tumeur gastro-intestinale peut avoir été à l'origine des saignements gastro-intestinaux (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Les saignements gastro-intestinaux et intra-tumoraux peuvent être sérieux et dans certains cas fatals. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$ ) pouvant être imputables au traitement par Glivec® dans les deux indications ont été des nausées modérées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, fatigue, myalgies, crampes musculaires et rash. Des œdèmes superficiels ont été très fréquemment observés dans toutes les études cliniques et décrits principalement comme des œdèmes périorbitaux ou des membres inférieurs. Toutefois, ces œdèmes ont été rarement sévères et ont pu être contrôlés par des diurétiques, d'autres mesures symptomatiques ou en réduisant la dose de Glivec®. Divers effets indésirables tels qu'épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide avec ou sans œdème superficiel ont été décrits dans le cadre de rétention hydrique. Ces effets peuvent habituellement être contrôlés par la suspension temporaire du Glivec® et par l'utilisation de diurétiques et d'autres traitements symptomatiques appropriés. Cependant, certains de ces effets peuvent être graves voire mettre en jeu le pronostic vital : plusieurs patients en crise blastique sont décédés avec un tableau clinique complexe associant un épanchement pleural, une insuffisance cardiaque congestive et une insuffisance rénale. Les études cliniques menées chez l'enfant n'ont pas révélé de données de tolérance particulière à cette population. **Les effets indésirables**, en dehors des cas isolés, sont repris ci-dessous : ils sont classés par organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $> 1/10$ ), fréquent ( $> 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), peu fréquent ( $> 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), rare ( $\leq 1/1000$ ).

<b>Infections et infestations :</b>		<b>Troubles cardiaques :</b>	
<b>Peu fréquent</b>	Septicémie, pneumonie, herpès simplex, zona, infection des voies respiratoires supérieures, gastroentérites	<b>Peu fréquent</b>	Insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, tachycardie
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique :</b>		<b>Rare</b>	Épanchement péricardique, péricardite
<b>Très fréquent</b>	Neutropénie, thrombopénie, anémie	<b>Troubles vasculaires :</b>	
<b>Fréquent</b>	Neutropénie fébrile	<b>Peu fréquent</b>	Hématome, hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, extrémités froides
<b>Peu fréquent</b>	Pancytopenie, dépression médullaire	<b>Rare</b>	Thrombose, embolie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>		<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	
<b>Fréquent</b>	Anorexie	<b>Fréquent</b>	Épistaxis, dyspnée,
<b>Peu fréquent</b>	Déshydratation, hyperuricémie, hypokaliémie, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, goutte, hypophosphatémie	<b>Peu fréquent</b>	Épanchement pleural, toux, douleur pharyngolaryngée
<b>Rare</b>	Hyperkaliémie, hyponatrémie	<b>Rare</b>	Fibrose pulmonaire, pneumonie interstitielle
<b>Troubles psychiatriques :</b>		<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	
<b>Peu fréquent</b>	Dépression, anxiété, diminution de la libido	<b>Très fréquent</b>	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsies, douleur abdominale
<b>Rare</b>	Confusion	<b>Fréquent</b>	Ballonnements, flatulences, constipation, reflux gastro-oesophagien, mucite
<b>Troubles du système nerveux :</b>		<b>Peu fréquent</b>	Hémorragie gastro-intestinale, méléna, ascite, ulcère gastrique, gastrite, éructation, sécheresse de la bouche
<b>Très fréquent</b>	Céphalées	<b>Rare</b>	Colite, ileus, obstruction intestinale, pancréatite
<b>Fréquent</b>	Sensations vertigineuses, troubles du goût, paresthésies, insomnie	<b>Troubles hépato-biliaires :</b>	
<b>Peu fréquent</b>	Hémorragie cérébrale, syncope, neuropathie périphérique, hypoesthésie, somnolence, migraine, troubles de la mémoire	<b>Fréquent</b>	Élévation des enzymes hépatiques
<b>Rare</b>	Œdème cérébral, hypertension intracrânienne, convulsion	<b>Peu fréquent</b>	Ictère, hépatite, hyperbilirubinémie
<b>Troubles oculaires :</b>		<b>Rare</b>	Insuffisance hépatique
<b>Fréquent</b>	Conjonctivite, sécrétions lacrymales augmentées, vue trouble	<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</b>	
<b>Peu fréquent</b>	Irritation oculaire, hémorragie conjonctivale, yeux secs, œdème orbitaire	<b>Très fréquent</b>	Œdème périorbitaire, dermatite/eczéma/rash
<b>Rare</b>	Œdème maculaire, œdème papillaire, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré, glaucome	<b>Fréquent</b>	Œdème de la face, œdème des paupières, prurit, érythème, peau sèche, alopecie, sueurs nocturnes
<b>Troubles de l'oreille et du conduit auditif :</b>		<b>Peu fréquent</b>	Pétéchies, contusion, hypersudation, urticaire, ongles cassants, réaction de photosensibilité, purpura, hypotrichose, chéilite, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, psoriasis, dermatite exfoliative, éruption bulleuse
<b>Peu fréquent</b>	Vertiges, acouphènes	<b>Rare</b>	Angioedème, éruption vésiculaire, syndrome de Stevens-Johnson

<b>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os :</b>		<b>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :</b>	
<b>Très fréquent</b>	Spasmes et crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques incluant les arthralgies	<b>Très fréquent</b>	Rétention hydrique et œdème, fatigue
<b>Fréquent</b>	Gonflement des articulations	<b>Fréquent</b>	Pyrexie, faiblesse, raideur
<b>Peu fréquent</b>	Sciatiq ue, raideur articulaire et musculaire	<b>Peu fréquent</b>	Malaise, hémorragie
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>		<b>Rare</b>	Anasarque, hémorragie tumorale, nécrose tumorale
<b>Peu fréquent</b>	Insuffisance rénale, douleur rénale, pollakiurie, hématurie	<b>Investigations :</b>	
<b>Troubles des organes de reproduction et des seins :</b>		<b>Fréquent</b>	Prise de poids
<b>Peu fréquent</b>	Gynécomastie, gonflement des seins, œdème du scrotum, ménorragie, douleur des mamelons, troubles sexuels	<b>Peu fréquent</b>	Augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, perte de poids, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la lactico déshydrogénase

**Anomalies biologiques :** *Paramètres hématologiques :* Dans les LMC, des cytopénies, en particulier des neutropénies et des thrombopénies, ont été régulièrement rapportées dans toutes les études cliniques avec une fréquence plus élevée aux fortes doses  $\geq 750$  mg (étude de phase I). Cependant, la survenue des cytopénies dépendait aussi nettement du stade de la maladie : la fréquence des neutropénies et des thrombopénies de grade 3 ou 4 (PN  $< 1,0 \times 10^9/l$  ; taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/l$ ) étant 4 à 6 fois plus élevée dans les LMC en crise blastique ou en phase accélérée (respectivement 58-62 % pour les neutropénies et 42-58 % pour les thrombopénies) que dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées (14 % de neutropénie et 7 % de thrombopénie). Dans les LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquées, les neutropénies et les thrombopénies de grade 4 (PN  $< 0,5 \times 10^9/l$  ; plaquettes  $< 10 \times 10^9/l$ ) ont été observées chez 2 % et  $< 1$  % des patients respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie est habituellement de l'ordre de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines pour les épisodes de thrombopénie. Ces événements peuvent être habituellement contrôlés soit par une réduction de la dose soit par une interruption du traitement par Glivec®, mais peuvent dans de rares cas conduire à une interruption définitive du traitement. Chez les patients atteints de GIST, une anémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 3,4 % et 0,7 % des patients. Ces cas d'anémies pouvaient être liés à un saignement gastro-intestinal ou intra-tumoral, au moins chez certains de ces patients. Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement 4,1 % et 3,4 % chez des patients et une thrombopénie de grade 3 chez 0,7 % des patients. Aucun patient n'a développé de thrombopénie de grade 4. Des diminutions du nombre de leucocytes et de neutrophiles ont principalement été observées au cours des six premières semaines du traitement, les valeurs demeurant relativement stables par la suite. *Paramètres biochimiques :* Des augmentations importantes des transaminases ou de la bilirubine ont été peu fréquentes (chez moins de 4 % des patients) et ont été habituellement contrôlées par une réduction ou une interruption du traitement (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été interrompu définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 0,5 % des patients. Il y a eu des cas d'hépatite cytolytique et cholestatique et de défaillance hépatique, dont certains avec une issue fatale, y compris chez un patient sous dose élevée de paracétamol.

**Surdosage :** L'expérience avec des doses supérieures à 800 mg est limitée. En cas de surdosage, le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié. Un patient en crise blastique myéloïde ayant pris, par inadvertance, Glivec® à la dose de 1200 mg pendant 6 jours a présenté une élévation de la créatininémie de grade 1, une ascite, une élévation des transaminases hépatiques de grade 2 et une élévation de la bilirubine de grade 3. Le traitement a été interrompu temporairement et toutes les anomalies se sont normalisées en 1 semaine. Le traitement a pu être repris à la dose de 400 mg sans récurrence des problèmes. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de protéine-tyrosine kinase. Code ATC : L01XX28. L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire *in vitro* et *in vivo*. Le produit inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chromosome Philadelphie positives. *In vivo*, le produit présente une activité anti-tumorale lorsqu'il est administré en monothérapie chez l'animal porteur de cellules tumorales Bcr-Abl positives. L'imatinib est également un inhibiteur des tyrosine kinases du récepteur du PDGF (platelet-derived growth factor), PDGF-R et du SCF (stem cell factor) c-Kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit une apoptose des cellules de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), qui expriment une mutation activatrice du *kit*.

**Études cliniques dans la leucémie myéloïde chronique :** L'efficacité de Glivec® est basée sur les taux de réponses cytogénétiques et hématologiques globales. Il n'existe pas actuellement d'étude contrôlée démontrant un bénéfice clinique tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie ou une prolongation de la durée de vie. Trois grandes études ouvertes internationales de phase II, non contrôlées, ont été menées chez des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase avancée, crise blastique ou phase accélérée, ainsi que chez des patients atteints d'autres leucémies Ph+ ou de LMC en phase chronique en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN). Une vaste étude randomisée ouverte, multicentrique, internationale de phase III a été menée chez des patients présentant une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. De plus, des enfants ont été traités dans deux études de phase I. Dans toutes les études cliniques, 38-40 % des patients avaient  $\geq 60$  ans et 10-12 % des patients avaient  $\geq 70$  ans. *Phase chronique nouvellement diagnostiquée :* Cette étude de phase III a comparé l'administration de Glivec® en monothérapie à une association d'interféron-alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients présentant une absence de réponse [absence de réponse hématologique complète (RHC) à 6 mois, augmentation des leucocytes, absence de réponse cytogénétique majeure (RCyM) à 24 mois], une perte de la réponse (perte de la RHC ou de la RCyM) ou une intolérance sévère au traitement ont été autorisés à permuter dans l'autre groupe de traitement. Dans le groupe recevant Glivec®, les patients ont été traités par 400 mg/jour. Dans le groupe recevant IFN, les patients ont reçu une dose cible d'IFN de 5 MU/m<sup>2</sup>/jour par voie sous-cutanée, en association à une dose sous-cutanée d'Ara-C de 20 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 10 jours/mois. Au total, 1106 patients ont été randomisés, soit 553 patients par groupe de traitement. Les caractéristiques initiales étaient bien équilibrées dans les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 51 ans (extrêmes : 18-70 ans) dont 21,9 % des patients âgés de 60 ans ou plus. Les groupes étaient composés de 59 % d'hommes et 41 % de femmes, de 89,9 % de blancs et 4,7 % de noirs. Le suivi médian de tous les patients était respectivement de 14 et 13 mois dans les groupes traités par Glivec® et par l'IFN. Dans cette étude, le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité est la survie sans progression de la maladie. La progression était définie comme l'un des événements suivants : évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCyM, ou, chez les patients n'obtenant pas une RHC, augmentation des leucocytes malgré une prise en charge thérapeutique adaptée. La réponse cytogénétique majeure, la réponse hématologique, le délai avant apparition d'une phase accélérée ou d'une crise blastique et la survie sont les principaux paramètres d'évaluation secondaires. Le Tableau 1 présente les données relatives aux types de réponses. Avec les données de suivi actuellement disponibles, le taux estimé de patients sans évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique

**Tableau 1 - Réponses observées dans l'étude portant sur les LMC de diagnostic récent**

(Meilleurs taux de réponse)	Glivec® (n = 553)	IFN + Ara-C (n = 553)
<b>Réponse hématologique</b>		
Taux de RHC n (%)	522 (94,4 %)*	302 (54,6 %)*
[95 % IC]	[92,1 %, 96,2 %]	[50,4 %, 58,8 %]
<b>Réponse cytogénétique</b>		
Réponse majeure n (%)	457 (82,6 %)*	112 (20,3 %)*
[95 % IC]	[79,2 %, 85,7 %]	[17,0 %, 23,8 %]
RCy complète n (%)	375 (67,8 %)*	41 (7,4 %)*
RCy partielle n (%)	82 (14,8 %)	71 (12,8 %)

\*p < 0,001, Fischer's exact test  
**Critères de réponse hématologique (toutes les réponses devaient être confirmées après ≥ 4 semaines) :**  
 Leucocytes < 10 x 10<sup>9</sup>/l, plaquettes < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, aucun blaste ni promyélocyte dans le sang, basophiles < 20 %, aucun envahissement extramédullaire.  
**Critères de réponse cytogénétique :**  
 complète (0 % de métaphases Ph+), partielle (1-35 %), mineure (36-65 %) ou minime (66-95 %). Une réponse majeure (0-35 %) associe les réponses complètes ou partielles.

à 12 mois est significativement plus élevé avec Glivec® par rapport à l'IFN (98,5 % versus 93,1 %, p < 0,001). Le taux estimé de survie sans progression à 12 mois était de 97,2 % avec Glivec®, contre 80,3 % dans le groupe témoin. Il y a eu respectivement 11 et 20 décès rapportés dans les groupes Glivec® et IFN (différence non significative). *Phase chronique, échec de l'interféron* : 532 patients ont été traités avec une dose initiale de 400 mg. Les patients ont été répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avaient précédemment reçu un traitement par l'IFN à des doses ≥ 25 x 10<sup>6</sup>UI/semaine pendant une durée médiane de 14 mois et étaient tous en phase chronique tardive, avec un diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois. Le critère principal d'efficacité de l'étude était le

taux de réponse cytogénétique majeure (réponses complètes plus réponses partielles : 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse). Dans cette étude, 60 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la réponse étant complète chez 42 % (confirmée 30 %) des patients (Tableau 2).

**Tableau 2 - Réponses dans les études LMC**

	Étude 0110 Phase chronique, échec IFN (n = 532)	Étude 0109 Phase accélérée (n = 235)	Étude 0102 Crise blastique myéloïde (n = 260)
	% des patients (IC 95 %)		
<b>Réponse hématologique</b> <sup>①</sup>	93 % (91 - 95,4)	70 % (63,5 - 75,1)	31 % (25,2 - 36,8)
Réponse complète hématologique (RCH)	93 %	39 %	7 %
Absence de signe de leucémie (ASL)	Sans objet	12 %	5 %
Retour à la phase chronique (RPC)	Sans objet	20 %	18 %
<b>Réponse cytogénétique majeure</b> <sup>②</sup>	60 % (55,8 - 64,3)	25 % (19,7 - 31,2)	15 % (11,2 - 20,4)
Complète	42 %	18 %	7 %
(Confirmée <sup>③</sup> ) [IC 95 %]	(30 %) [26 - 34]	(4 %) [2,1 - 7,7]	(1,5 %) [0,4 - 3,9]
Partielle	19 %	7 %	8 %

**① Critères de réponse hématologique (toutes les réponses étaient à confirmer après ≥ 4 semaines)**

RCH : Étude 0110 [GB < 10 x 10<sup>9</sup>/l, plaquettes < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myélocytes + métamyélocytes < 5 % dans le sang, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, absence d'atteinte extramédullaire] ; dans les études 0102 et 0109 [PN ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, plaquettes ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, absence de cellules blastiques dans le sang, présence de blastes dans la MO < 5 %, absence d'atteinte extramédullaire].  
 ASL : Mêmes critères que pour RCH mais PN ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l et plaquettes ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (uniquement pour les études 0102 et 0109).  
 RPC : < 15 % de blastes dans la MO et le SP, < 30 % blastes + promyélocytes dans la MO et le SP, < 20 % basophiles dans le SP, absence d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie (uniquement pour les études 0102 et 0109).

**MO = moelle osseuse, SP = sang périphérique**

**② Critères de réponse cytogénétique :** Une réponse majeure englobe les réponses complètes et partielles : Complète (0 % métaphases Ph+), partielle (1-35 %).

**③ Réponse complète cytogénétique confirmée** par une seconde évaluation cytogénétique de la moelle osseuse réalisée au moins un mois après l'étude initiale de moelle osseuse.

Une réponse complète hématologique a été observée chez 93 % des patients. *Phase accélérée* : L'étude a inclus 235 patients en phase accélérée. Les 77 premiers patients ont commencé le traitement à 400 mg. Par la suite, le protocole a été amendé pour autoriser une posologie plus élevée et les 158 patients suivants ont commencé le traitement à 600 mg. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme une réponse complète hématologique, ou bien une disparition des signes de leucémie (c'est-à-dire : disparition des blastes de la moelle osseuse et du sang, mais sans la récupération hématologique périphérique totale observée dans le cas de réponse complète), ou encore un retour en phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 70 % des patients (Tableau 2). Fait important, 25 % des patients ont également présenté une réponse cytogénétique majeure, qui a été complète chez 18 % des patients (confirmée 13 %). Pour les patients ayant reçu une dose de 600 mg, le taux de survie sans progression à 12 mois a été estimé à 67 % et la survie globale à 79 %. *Crise blastique myéloïde* : 260 patients en crise blastique myéloïde ont été inclus. 95 patients (37 %) avaient reçu une chimiothérapie ("patients prétraités") comme traitement antérieur d'une phase accélérée ou d'une crise blastique alors que 165 (63 %) n'en avaient pas reçu ("patients non prétraités"). Les 37 premiers patients ont débuté le traitement à 400 mg. Le protocole a ensuite été amendé pour permettre une posologie plus élevée, et les 223 patients suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse hématologique, défini comme soit une réponse complète hématologique, soit une disparition des signes de leucémie, soit un retour en phase chronique de la LMC, selon les mêmes critères que ceux de l'étude menée chez des patients en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non prétraités et 22 % chez les patients

**Tableau 3 - Meilleure réponse tumorale dans l'essai STIB2222 (GIST)**

Meilleure réponse	Toutes doses (n = 147)	
	400 mg (n = 73)	600 mg (n = 74)
	n (%)	
Réponse complète	0	
Réponse partielle	59 (40,1)	
Stabilisation de la maladie	61 (41,5)	
Progression de la maladie	18 (12,2)	
Non évaluable	7 (4,8)	
Inconnu	2 (1,4)	

prétraités). Le taux de réponse a également été supérieur chez les patients traités par 600 mg (33 %) par rapport aux patients traités par 400 mg (16 %,  $p = 0,0220$ ). L'estimation actuelle de la médiane de survie des patients non prétraités est de 7,7 mois, contre 4,7 mois chez les patients prétraités. *Crise blastique lymphoïde* : un nombre limité de patients ont été inclus dans les études de phase I ( $n = 10$ ). Le taux de réponse hématologique était de 70 % sur une durée de 2 à 3 mois. *Patients pédiatriques* : Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique ( $n = 11$ ) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ ( $n = 15$ ), ont été recrutés dans une étude de phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46 % avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73 % d'une polychimiothérapie. L'âge médian était de 12 ans (extrêmes : 3 à 17 ans). Parmi les patients atteints de LMC en

phase chronique, 27 % étaient âgés de 3 à 12 ans et 60 % des patients en phase aiguë étaient âgés de 3 à 12 ans. Les doses de Glivec® administrées étaient de 260 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 5$ ), 340 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 9$ ), 440 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 7$ ) et 570 mg/m<sup>2</sup>/jour ( $n = 5$ ). Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44 %) ont obtenu une réponse cytogénétique complète et 3 (33 %) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RCyM de 77 %. Huit autres enfants (3 LMC, 4 leucémies aiguës, 1 LMC en crise lymphoblastique) ont été traités dans une autre étude de phase I : trois patients ont reçu une dose de 173 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour, quatre patients ont reçu une dose d'environ 260 mg/m<sup>2</sup>/jour et un patient a reçu une dose de 360 mg/m<sup>2</sup>/jour. Deux patients sur les trois atteints de LMC en phase chronique ont obtenu une réponse cytogénétique complète. Parmi les 34 patients au total, aucun résultat de tolérance spécifique n'a été retrouvé comparativement aux études menées chez l'adulte. Études cliniques dans les GIST : Une étude de Phase II, internationale, randomisée, en ouvert et non contrôlée a été conduite chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables ou métastatiques. Dans cette étude, 147 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 400 mg soit 600 mg de Glivec® par jour par voie orale pour une durée pouvant atteindre 24 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et avaient un diagnostic pathologique de GIST malignes Kit-positives, non résécables et/ou métastatiques. Le dosage immunohistochimique a été réalisé en routine avec des anticorps antiKit par (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1:100 ; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) par la méthode utilisant le complexe peroxidase-biotine-avidine après marquage de l'antigène. Le critère principal d'efficacité était basé sur les taux de réponses objectives. Les tumeurs devaient être mesurables pour au moins un site de la maladie et la caractérisation de la réponse était basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (SWOG). Les résultats sont présentés dans le Tableau 3. Aucune différence des taux de réponses n'a été observée entre les deux groupes de dose. Un nombre important de patients présentaient une stabilisation de la maladie au moment de l'analyse intermédiaire. L'analyse ultérieure des 61 patients avec une stabilisation de la maladie a montré que 19 patients avaient une réduction > 25 % (mais < 50 %) de la maladie mesurable et 28 patients une réponse partielle non encore confirmée à la date d'arrêt du recueil des données. Avec un suivi médian actuel de 7 mois (7 jours à 13 mois), aucun cas de progression de la maladie n'a été observé chez les patients ayant répondu au traitement. Parmi les 12 patients qui n'avaient pas obtenu une réponse et pour lesquels la dose a été augmentée de 400 mg à 600 mg du fait de la progression de la maladie, deux patients ont eu ultérieurement une stabilisation de la maladie. **Propriétés pharmacocinétiques** : Paramètres pharmacocinétiques de Glivec® : La pharmacocinétique de Glivec® a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1000 mg. Les profils pharmacocinétiques plasmatiques ont été analysés à J1, puis à J7 ou J28, au moment où les concentrations plasmatiques ont atteint un état d'équilibre. Absorption : La biodisponibilité absolue moyenne est de 98 % pour la formulation gélule. Il existe une forte variabilité inter-patient de l'ASC de l'imatinib plasmatique après une prise orale. Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (diminution de 11 % de la C<sub>max</sub> et prolongation de 1,5 h de t<sub>max</sub>), avec une légère diminution de l'ASC (7,4 %) comparée à une prise à jeun. L'effet d'une chirurgie gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du produit n'a pas été étudiée. Distribution : A des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95 %, sur la base des études *in vitro* ; il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines. Métabolisme : Chez l'homme, le principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-déméthylé qui présente *in vitro* une activité similaire à l'imatinib. L'ASC plasmatique de ce métabolite n'atteint que 16 % de l'ASC de l'imatinib. L'imatinib et le métabolite N-déméthylé représentent au total environ 65 % du taux circulant de radioactivité [ASC(0-48 h)]. Le taux circulant de radioactivité restant correspond à un nombre de métabolites mineurs. Les tests *in vitro* montrent que le CYP3A4 est le principal enzyme du cytochrome P450 humain catalysant la biotransformation de l'imatinib. Parmi un éventail de médicaments potentiellement co-administrés (paracétamol, aciclovir, allopurinol, amphotéricine, cytarabine, érythromycine, fluconazole, hydroxyurée, norfloxacine, pénicilline V) seuls l'érythromycine (IC<sub>50</sub> 50 µM) et le fluconazole (IC<sub>50</sub> 118 µM) ont montré une inhibition du métabolisme de l'imatinib pouvant être cliniquement significative. *In vitro*, l'imatinib est un inhibiteur compétitif des substrats marqués du CYP2C9, des CYP2D6 et des CYP3A4/5 avec des valeurs de Ki de 27, 7,5 et 7,9 respectivement obtenues sur les microsomes hépatiques humains. Les concentrations plasmatiques maximales de l'imatinib sont de 2 - 4 µmol/l. Par conséquent, une inhibition du métabolisme de produits co-administrés mettant en jeu les CYP2D6 et CYP3A4/5 est possible. L'imatinib n'interfère pas avec la biotransformation du 5-fluorouracile mais inhibe le métabolisme du paclitaxel par inhibition compétitive du CYP2C8 (K<sub>i</sub> = 34,7). Cette valeur de Ki est de loin supérieure aux taux plasmatiques d'imatinib prévisibles chez les patients. Par conséquent, aucune interaction n'est attendue en cas de co-administration de l'imatinib avec le 5-fluorouracile ou le paclitaxel. Élimination : Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au <sup>14</sup>C, environ 81 % de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68 % dans les fèces et 13 % dans les urines). La forme inchangée représente 25 % de la dose (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant composé de métabolites. Pharmacocinétique plasmatique : Après administration par voie orale chez le volontaire sain, la demi-vie, d'environ 18 h, est compatible avec une prise quotidienne unique. L'augmentation de l'ASC moyenne de l'imatinib est linéaire et proportionnelle à la dose administrée à des doses orales allant de 25 à 1000 mg. Lors d'administrations répétées en prise quotidienne unique, la cinétique de l'imatinib n'est pas modifiée, mais son accumulation, à l'état d'équilibre, est augmentée d'un facteur de 1,5 à 2,5. Pharmacocinétique chez des patients atteints de GIST : Chez des patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée à la même dose (400 mg/jour) chez des patients atteints de LMC. Sur la base d'une analyse préliminaire de pharmacocinétique de population de patients atteints de GIST, on a identifié 3 variables (albumine, taux de globules blancs et bilirubine) qui

présentaient une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Des valeurs diminuées de l'albumine étaient associées à une diminution de la clairance (Cl/f) et les valeurs plus élevées du taux de globules blancs étaient associées à une réduction de la Cl/f. Toutefois, ces associations n'étaient pas suffisantes pour justifier un ajustement des doses. Dans cette population de patients, la présence de métastases hépatiques pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et à une diminution du métabolisme.

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

**Pharmacocinétique chez l'enfant** : Comme chez l'adulte, l'imatinib a été rapidement absorbé après administration orale chez le patient pédiatrique dans une étude de phase I. Chez l'enfant, l'administration de doses de 260 et 340 mg/m<sup>2</sup>/jour a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes aux doses de respectivement 400 mg et 600 mg chez l'adulte. La comparaison de l'ASC<sub>(0-24)</sub> à J8 et J1 pour une dose de 340 mg/m<sup>2</sup>/jour a révélé une accumulation de 1,7 fois après des prises uniques quotidiennes itératives.

**Altération des fonctions organiques** : L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par le rein. L'exposition systémique de l'imatinib est susceptible d'augmenter en cas d'altération de la fonction hépatique. Glivec® doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (cf. Posologie et mode d'administration, et cf. Précautions d'emploi).

**Données de sécurité précliniques** : Le profil de tolérance préclinique de l'imatinib a été évalué chez le rat, le chien, le singe et le lapin. Des études de toxicité à doses multiples ont mis en évidence des modifications hématologiques légères à modérées chez le rat, le chien et le singe, avec des modifications de la moelle osseuse chez le rat et le chien. Le foie est un organe cible chez le rat et le chien. Des augmentations faibles à modérées des transaminases et de légères diminutions des taux de cholestérol, triglycérides, protéines totales et albumine ont été observées chez les deux espèces. Aucune modification histopathologique n'a été mise en évidence sur le foie de rat. Une toxicité hépatique sévère a été observée chez des chiens traités pendant deux semaines, avec une élévation des enzymes hépatiques, une nécrose hépato-cellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une hyperplasie des canaux biliaires. Une toxicité rénale a été observée chez des singes traités pendant deux semaines, avec une minéralisation et une dilatation focales des tubules rénaux et une néphrose tubulaire. Une augmentation de la créatinine et de l'azotémie a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez les rats une hyperplasie de l'épithélium de transition dans la papille rénale et dans la vessie a été observée à des doses > 6 mg/kg dans l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres urinaires et sanguins. Une augmentation du nombre d'infections opportunistes a été observée avec le traitement chronique par l'imatinib. Dans une étude de 39 semaines chez le singe, aucune NOAEL a été établie à la plus faible dose de 15 mg/kg, correspondant approximativement à un tiers de la dose maximale de 800 mg chez l'homme basée sur la surface corporelle. Le traitement a entraîné une aggravation des infections paludéennes normalement réprimées chez ces animaux. L'imatinib n'a pas été considéré comme génotoxique dans un test sur cellules bactériennes *in vitro* (test d'AMES), dans un test sur cellules de mammifères *in vitro* (lymphome de souris) et dans un test sur micronoyaux de rat *in vivo*. Toutefois, des effets génotoxiques positifs ont été obtenus avec l'imatinib dans un test de clastogénèse (aberration chromosomique) sur cellules de mammifères *in vitro* (cellules ovariennes de hamster chinois) avec activation métabolique. Deux intermédiaires de synthèse, présents dans le produit final, sont positifs au test de mutagenèse d'AMES. L'un de ces intermédiaires était aussi positif dans le test sur le lymphome de souris. Dans une étude de fertilité, chez le rat mâle traité pendant 70 j avant accouplement, le poids des testicules et de l'épididyme et le pourcentage de mobilité des spermatozoïdes ont diminué à la dose de 60 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/j, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogénèse a aussi été observée chez le chien à des doses orales > 30 mg/kg. Chez des rats femelles traitées pendant 14 jours avant accouplement et pendant 6 jours de gestation, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes. Par contre, à la dose de 60 mg/kg, les rats femelles ont présenté une perte fœtale post-implantation significative et un nombre de fœtus vivants réduit significativement. Ceci n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et post-natal chez le rat un écoulement vaginal rouge a été observé dans le groupe sous 45 mg/kg/jour au 14-15<sup>ème</sup> jour de gestation. À la même dose, le nombre de ratons mort-nés ou décédant au cours des 4 premiers jours du post-partum était plus élevé. Dans la descendance F<sub>1</sub>, à la même dose, les poids moyens étaient réduits de la naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation prépucciale était légèrement plus faible. La fertilité de la descendance F<sub>1</sub> n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions fœtales et une diminution du nombre de fœtus viables étaient observés à 45 mg/kg/jour. La dose non toxique pour les mères et la génération F<sub>1</sub> était de 15 mg/kg/jour (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg). L'imatinib est tératogène chez les rats lorsqu'il est administré au cours de l'organogénèse, à des doses ≥ 100 mg/kg, approximativement équivalente à la dose clinique maximale de 800 mg/kg, basée sur la surface corporelle. Les effets tératogènes observés sont : une exencéphalie, une encéphalocèle, une réduction/absence de l'os frontal et une absence des os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤ 30 mg/kg. Des études de carcinogénicité sont en cours.

**DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : À conserver à une température ne dépassant pas +30 °C. À conserver dans le conditionnement primaire d'origine. Liste I : Médicament à prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues. EU/1/01/198/005 (2002) : 120 gélules dosées à 100 mg ; CIP : 358 493.5. Prix : 2 557,53 euros. Remb. Séc. Soc. à 100 % et agréé Collec. Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - ROYAUME-UNI. Exploitant : **Novartis Pharma S.A.S.** 2 et 4, rue Lionel-Terray - 92500 Rueil-Malmaison. Tél. : 01.55.47.60.00. Information médicale : Tél. : 01.55.47.66.00. idm.fr@pharma.novartis.com.