

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX
PATIENTS**

PrAPO-IMATINIB

Comprimés de mésylate d'imatinib

Imatinib à 100 mg et à 400 mg

Inhibiteur de la protéine-kinase

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

**DATE DE RÉVISION :
20 avril 2018**

Numéro de contrôle : 215048

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	30
SURDOSE	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ÉTUDES CLINIQUES	44
TOXICOLOGIE	57
RÉFÉRENCES	66
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	70

Pr APO-IMATINIB
Comprimés de mésylate d'imatinib

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 100 mg et 400 mg	crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) est indiqué chez l'adulte porteur du chromosome Philadelphie après un diagnostic récent de leucémie myéloïde chronique (LMC Ph+) en phase chronique.

L'efficacité clinique pour le traitement de la LMC nouvellement diagnostiquée s'appuie sur les taux de survie sans progression et de réponse hématologique et cytogénétique (marqueurs de substitution) obtenus lors d'une étude comparative à répartition aléatoire de longue durée, taux qui, estime-t-on, ont une valeur prévisionnelle raisonnable relativement aux bienfaits cliniques.

- APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) est indiqué chez l'enfant porteur du chromosome Philadelphie après un diagnostic récent de leucémie myéloïde chronique (LMC Ph+) en phase chronique.

L'efficacité clinique pour le traitement de la LMC nouvellement diagnostiquée s'appuie sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique (marqueurs de substitution) obtenus lors d'une étude non comparative de courte durée durant laquelle la majorité des patients ont abandonné le traitement à l'étude pour subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

- APO-IMATINIB est aussi indiqué chez l'adulte porteur du chromosome Philadelphie atteint de leucémie myéloïde chronique (LMC) en crise blastique, en phase accélérée ou en phase chronique (en cas d'échec thérapeutique sous interféron alpha).

L'efficacité clinique pour le traitement de la LMC chez l'adulte porteur du chromosome Philadelphie atteint de leucémie myéloïde chronique (LMC) en crise blastique, en phase accélérée ou en phase chronique (en cas d'échec thérapeutique sous interféron alpha) se fonde sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique (paramètres de substitution), qui se sont maintenus pendant au moins 2 ans.

- APO-IMATINIB est également indiqué en monothérapie en phase d'induction chez l'adulte porteur du chromosome Philadelphie après un diagnostic récent de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA Ph+).

L'efficacité clinique d' APO-IMATINIB en monothérapie en phase d'induction chez l'adulte porteur du chromosome Philadelphie après un diagnostic récent de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA Ph+) se fonde sur les taux de réponse hématologique (paramètres de substitution).

- APO-IMATINIB est également indiqué en monothérapie chez l'adulte atteint de LLA Ph+ réfractaire ou en rechute.

L'efficacité clinique d' APO-IMATINIB en monothérapie, chez l'adulte atteint de LLA Ph+ réfractaire ou en rechute, se fonde sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique (paramètres de substitution).

- APO-IMATINIB est également indiqué chez l'adulte atteint de syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP) associé à un réarrangement du gène du PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*).

L'efficacité clinique d' APO-IMATINIB chez l'adulte atteint de syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP) associé à un réarrangement du gène du PDGFR se fonde sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique (paramètres de substitution).

- APO-IMATINIB est également indiqué chez l'adulte atteint d'un sous-type agressif de mastocytose systémique (MSA ou MSAAHCNM¹) sans mutation D816V de c-Kit. Si l'état mutationnel de c-Kit est inconnu ou non disponible chez un patient atteint de MSA ou de MSAAHCNM¹, on peut envisager un traitement par APO-IMATINIB en cas de réponse insuffisante aux autres traitements.

L'efficacité clinique d' APO-IMATINIB chez l'adulte atteint d'un sous-type agressif de mastocytose systémique (MSA ou MSAAHCNM¹) sans mutation D816V de c-Kit, et chez l'adulte atteint de MSA ou de MSAAHCNM¹ dont le statut mutationnel de c-Kit est inconnu ou non disponible, en cas de réponse insuffisante aux autres traitements, se fonde sur les taux de réponse hématologique (paramètres de substitution).

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

- APO-IMATINIB est également indiqué chez l'adulte atteint d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE), en association avec un réarrangement de type FIP1L1-PDGFR α .

L'efficacité clinique d'APO-IMATINIB chez l'adulte atteint d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE), en association avec un réarrangement de type FIP1L1-PDGFR α , se fonde sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique (paramètres de substitution).

- APO-IMATINIB est également indiqué chez l'adulte atteint de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable, en rechute et/ou métastatique.

L'efficacité clinique d'APO-IMATINIB chez l'adulte atteint de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable, en rechute et/ou métastatique se fonde sur les taux de réponse objective (paramètres de substitution).

CONTRE-INDICATIONS

APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à l'imatinib ou à tout ingrédient de la préparation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- On a signalé des cas d'insuffisance cardiaque congestive grave et de diminution importante de la fraction d'éjection du ventricule gauche (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
- On a signalé de rares cas de rhabdomyolyse (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance).
- Des hémorragies graves peuvent se produire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragies).
- Une rétention liquidienne peut survenir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rétention liquidienne et œdème).
- Une insuffisance hépatique (parfois mortelle) peut apparaître (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas).
- Une perforation gastro-intestinale (parfois mortelle) peut se produire (voir MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

APO-IMATINIB ne devrait être administré que sous la supervision d'un médecin expert en chimiothérapie et en traitement des cancers hématologiques et le dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand).

Généralités

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

Des accidents de la route ont été rapportés chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. On recommande la prudence aux patients qui conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines (voir Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance et Interactions avec le mode de vie).

Syndrome de lyse tumorale : On a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale parfois mortels chez les patients ayant reçu le mésylate d'imatinib (voir Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance). Les patients sous chimiothérapie ou radiothérapie concomitante, qui présentent initialement des tumeurs dont la vitesse de prolifération est élevée (p. ex., la LMC en crise blastique), une tumeur solide de grande taille (tumeur volumineuse), une altération de la fonction rénale ou une élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH) sont exposés à un risque accru de syndrome de lyse tumorale. Des mesures préventives, y compris la correction d'une déshydratation significative sur le plan clinique et le traitement de taux élevés d'acide urique, devraient être envisagées chez les patients exposés à un risque accru de syndrome de lyse tumorale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et Surveillance et épreuves de laboratoire).

Cancérogénicité et mutagenèse

Une étude préclinique de carcinogénicité de 2 ans, chez le rat, a relevé : adénome et carcinome rénal, papillome de la vessie et de l'urètre, papillome et carcinome des glandes préputiale et clitoridienne, adénocarcinome de l'intestin grêle, adénome parathyroïdien, tumeur bénigne et maligne de la médulla surrénalienne, et papillome et carcinome de la portion non glandulaire de l'estomac (voir TOXICOLOGIE).

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

La portée chez l'humain des anomalies relevées dans l'étude de carcinogénicité chez le rat est inconnue. L'analyse des données d'innocuité des essais cliniques, ou provenant de signalements spontanés d'événements indésirables, n'a pas montré d'augmentation globale de l'incidence des affections malignes chez les patients traités par le mésylate d'imatinib, comparativement à la population générale.

Il convient cependant de noter que les événements indésirables sont significativement sous-déclarés chez les patients atteints d'un cancer et qu'une grande proportion de patients traités par le mésylate d'imatinib ont fait l'objet d'un suivi limité. L'analyse finale du potentiel

d'accroissement de l'incidence des affections malignes secondaires chez les patients traités par le mésylate d'imatinib n'a donc pu être réalisée.

Appareil cardiovasculaire

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave et de diminution importante de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ont été signalés chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. Bien que plusieurs de ces patients présentaient des troubles préexistants, notamment de l'hypertension, du diabète et une maladie coronarienne antérieure, ils ont reçu ultérieurement un diagnostic d'ICC. Les patients atteints d'une cardiopathie ou ayant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés de près; les patients présentant des symptômes ou des signes d'ICC doivent être évalués et traités. Chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie et chez les personnes âgées, on recommande d'évaluer la FEVG avant d'instaurer un traitement par APO-IMATINIB.

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

Système endocrinien et métabolisme

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

Rétention liquidienne et œdème

Le mésylate d'imatinib est souvent associé à un œdème et, parfois, à une importante rétention liquidienne (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Tableaux 1 et 2**). On a signalé des cas de rétention liquidienne/d'œdème, tous grades confondus, chez jusqu'à 61,7 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et chez jusqu'à 76,2 % des patients atteints d'autres formes de LMC dans l'ensemble des essais cliniques. Il faut donc peser régulièrement les patients et surveiller l'apparition de signes et symptômes de rétention liquidienne, lesquels peuvent survenir même après des mois de traitement. Tout gain de poids rapide et inattendu doit faire l'objet d'une évaluation approfondie et d'un traitement approprié. La probabilité d'œdème s'est révélée

plus élevée avec des doses plus fortes de mésylate d'imatinib. On a signalé un œdème superficiel grave chez 1,5 % des patients traités par le mésylate d'imatinib atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et chez de 2,1 à 5,8 % des autres adultes atteints de LMC traités par le mésylate d'imatinib. De plus, on a signalé d'autres types de rétention liquidienne grave (épanchement pleural ou péricardique, œdème pulmonaire et ascite) chez 1,3 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée traités par le mésylate d'imatinib et chez de 1,7 à 6,2 % des autres adultes atteints de LMC traités par le mésylate d'imatinib.

Appareil digestif

*Hémorragie : Voir **Hémorragies** ci-dessous.*

Le mésylate d'imatinib peut irriter le tube digestif. APO-IMATINIB doit être pris avec des aliments et un grand verre d'eau afin de réduire le plus possible l'irritation. On a signalé de rares cas de perforation gastro-intestinale, parfois mortelle.

Hématologie

Toxicité hématologique : Le mésylate d'imatinib est souvent associé à une neutropénie ou à une thrombocytopenie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Tableaux 6 à 8). Un hémogramme doit être effectué toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les 2 semaines pendant le deuxième mois, puis périodiquement par la suite si l'état clinique le justifie (p. ex., tous les 2 ou 3 mois). L'incidence de ces cytopénies dépend du stade de la LMC et elle est plus fréquente pendant la phase accélérée ou la crise blastique que pendant la phase chronique. Les toxicités les plus fréquentes chez les enfants atteints de LMC sont les cytopénies de grade 3 ou 4, dont la neutropénie (31 %), la thrombocytopenie (16 %) et l'anémie (14 %). Ces manifestations surviennent généralement au cours des premiers mois de traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a observé une incidence accrue des infections opportunistes lors d'une étude à long terme de 39 semaines menée sur l'imatinib chez le singe. Le paludisme, normalement supprimé chez ces animaux, était aggravé avec le traitement par l'imatinib. On a signalé des cas de lymphopénie chez l'animal (tout comme chez l'humain, où des cas de lymphopénie, tous grades confondus, ont été observés chez 0,3 % des patients).

Hémorragies

Dans l'ensemble des essais cliniques, des cas d'hémorragies, tous grades confondus, ont été signalés chez jusqu'à 28,9 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée et chez jusqu'à 53 % des autres patients atteints de LMC.

Dans l'essai sur les nouveaux cas de LMC, 1,8 % des patients ont présenté une hémorragie de grade 3 ou 4.

L'estasie vasculaire antrale gastrique (GAVE), une cause rare d'hémorragies digestives, a été signalée dans le cadre de la pharmacovigilance chez les patients atteints de LMC, de LLA ou d'autres maladies. On doit donc surveiller les patients pour déceler des symptômes gastro-intestinaux au début et au cours du traitement par le mésylate d'imatinib. Au besoin, l'interruption du traitement par le mésylate d'imatinib peut être envisagée. Le temps écoulé avant

un diagnostic de GAVE a souvent été d'environ 1 an d'exposition, mais il a été variable (de 6 jours à 7 ans) après le début du traitement par le mésylate d'imatinib (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas d'hématome sous-dural ont été signalés conjointement avec l'administration d'imatinib chez des patients qui présentaient d'autres facteurs ayant pu contribuer à pareille manifestation, dont l'âge (p. ex., > 50 à 55 ans), une thrombocytopénie en raison de l'affection maligne sous-jacente ou de la prise concomitante de plusieurs agents chimiothérapeutiques, un traitement concomitant par des agents augmentant le risque de saignement, et des antécédents de ponction lombaire ou de traumatisme crânien. Dans les essais cliniques, l'incidence des hématomes sous-duraux variait de 0 à 2,4 %.

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : On a signalé des cas d'hépatite cytolytique ou cholostatique ainsi que d'insuffisance hépatique, parfois mortels. Un patient, qui prenait régulièrement de l'acétaminophène comme antipyrrétique en plus du mésylate d'imatinib, est mort d'une insuffisance hépatique aiguë (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatotoxicité : APO-IMATINIB peut produire une toxicité hépatique parfois grave (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Tableaux 1 et 2). La fonction hépatique (transaminases, bilirubine et phosphatase alcaline) doit être vérifiée avant le début du traitement, puis tous les mois par la suite ou aussi souvent que l'état clinique le justifie. En cas d'anomalie des valeurs de laboratoire, il faut suspendre le traitement ou réduire la dose d'APO-IMATINIB (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Toute atteinte hépatique impose une surveillance étroite. Bien que les résultats de l'analyse pharmacocinétique aient montré une variabilité considérable d'un sujet à un autre, l'exposition moyenne à l'imatinib n'a pas varié de manière significative entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (d'après la SSC normalisée en fonction de la dose) et les patients dont la fonction hépatique est normale. L'exposition à l'imatinib et à son métabolite actif, le CGP74588, augmente chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. La surveillance de la fonction hépatique demeure cruciale, la toxicité et la tolérabilité à long terme n'ayant pas été établies (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

On a signalé une hépatotoxicité chez des patients traités par le mésylate d'imatinib, notamment

des cas de toxicité hépatique (dont l'insuffisance hépatique), tous grades confondus, chez jusqu'à 11,6 % des nouveaux cas de LMC et chez jusqu'à 12 % des autres cas de LMC dans l'ensemble des essais cliniques.

Toxicités liées au traitement de longue durée : Il est important de tenir compte des toxicités potentielles suggérées par les études animales, notamment pour *le foie, les reins, le cœur et le système immunitaire*. On a observé, dans les études portant sur l'administration de doses répétées, une toxicité hépatique chez le rat, le chien et le macaque de Buffon. La toxicité la plus grave, notée chez le chien, comprenait une élévation du taux des enzymes hépatiques, la nécrose hépatocellulaire, la nécrose et l'hyperplasie des canaux biliaires.

Immunitaire

Réactivation du virus de l'hépatite B

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

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

Fonction rénale

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'exposition plasmatique au mésylate d'imatinib est supérieure (de 1,5 à 2 fois) à celle qui a été observée chez des patients présentant une fonction rénale normale, probablement en raison de l'augmentation du taux plasmatique de l'alpha-glycoprotéine acide (AGP), une protéine qui se lie à l'imatinib. De plus, l'incidence des effets indésirables graves est fortement en corrélation avec le degré d'atteinte rénale ($p = 0,0096$). Il faut donc user de prudence en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les données sur les effets du mésylate d'imatinib chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou traités par dialyse étant

insuffisantes, on ne peut émettre de recommandations quant au traitement de ces patients par APO-IMATINIB. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale doivent être surveillés étroitement; tout patient présentant des signes ou des symptômes évoquant une insuffisance rénale doit être évalué et traité en conséquence.

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

Appareil respiratoire

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

Peau

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

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

Populations particulières

Femmes aptes à procréer

On conseille aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le traitement. Une contraception hautement efficace est une méthode contraceptive associée à un faible taux d'échec (c.-à-d. moins de 1 % par année) lorsqu'elle utilisée régulièrement et correctement (voir Grossesse).

Les femmes aptes à procréer doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse sérique ou urinaire (avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) dans la semaine précédant le début du traitement.

Femmes enceintes

Des effets tératogènes ont été observés lors des études menées chez le rat (voir TOXICOLOGIE). Aucune étude clinique n'a porté sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez la femme enceinte. Des rapports de pharmacovigilance font état d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales de nouveau-nés de femmes ayant pris du mésylate d'imatinib.

APO-IMATINIB ne doit pas être administré à des femmes enceintes. Les patientes doivent aviser leur médecin si elles sont enceintes. Si **APO-IMATINIB** est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Femmes qui allaient

Chez l'animal, l'imatinib et/ou ses métabolites sont largement excrétés dans le lait. L'imatinib et son métabolite actif peuvent tous deux passer dans le lait maternel. On a signalé deux cas d'exposition à l'imatinib durant l'allaitement. L'analyse donnait les résultats suivants : le rapport lait/plasma s'établissait à 0,5 pour l'imatinib et à 0,9 pour le métabolite. Étant donné que les effets d'une exposition du nourrisson à l'imatinib peuvent être graves, la mère traitée par **APO-IMATINIB** ne doit pas allaiter.

Hommes

On sait que le facteur de croissance des cellules souches et les gènes c-Kit jouent un rôle important dans le développement des cellules germinales. Aucune étude de recherche n'a été menée sur les effets du mésylate d'imatinib sur la fertilité masculine et la spermatogenèse. Toutefois, des données cliniques indiquant une importante oligospermie en lien avec le mésylate d'imatinib ont été publiées, de même que des données cliniques n'indiquant aucune atteinte de la fertilité masculine. On dispose également de données précliniques révélant une atteinte de la spermatogenèse sans baisse de la fertilité (voir TOXICOLOGIE). Le médecin doit donc, selon le cas, informer ses patients et les conseiller.

Enfants

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

Des études de cas et des séries de cas ont montré des retards de croissance chez des enfants et des préadolescents qui recevaient du mésylate d'imatinib. Aucune étude prospective n'a été menée à cet égard et les effets à long terme du traitement prolongé par le mésylate d'imatinib sur la croissance des enfants demeurent inconnus. Lors d'une étude de toxicologie juvénile, des

diminutions transitoires de la taille mesurée du sommet de la tête à la croupe ont été observées (de 17 à 52 jours après la parturition) chez des rats à qui l'on avait administré une dose environ deux fois plus élevée que la plus forte dose recommandée chez l'enfant, qui est de 340 mg/m². À cette dose, on a noté une diminution de la longueur du tibia et du fémur qui était non réversible chez les rats mais qui présentait une tendance vers la réversibilité chez les rats (voir TOXICOLOGIE, Toxicologie du développement juvénile). Dans une autre étude, on a observé chez les rats ayant reçu de l'imatinib une soudure prématurée des cartilages de conjugaison (voir *Vandyke et al.*). Par conséquent, on recommande fortement que la croissance des enfants traités par APO-IMATINIB soit étroitement surveillée.

Personnes âgées

Environ 20 % des participants aux études de phase II sur la LMC avaient plus de 65 ans. L'efficacité du mésylate d'imatinib a été similaire entre les participants de tous les âges.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les patients atteints d'une cardiopathie ou ayant des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés de près; les patients présentant des symptômes ou des signes d'ICC doivent être évalués et traités. Chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie et chez les personnes âgées, on recommande d'évaluer la FEVG avant d'instaurer un traitement par APO-IMATINIB (voir Appareil cardiovasculaire).

Chez les patients traités par APO-IMATINIB, il faut effectuer un hémogramme toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, toutes les 2 semaines pendant le deuxième mois, puis périodiquement par la suite si l'état clinique le justifie (p. ex., tous les 2 ou 3 mois) (voir Hématologie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine et phosphatase alcaline) doit être vérifiée avant le début du traitement, puis tous les mois par la suite ou aussi souvent que l'état clinique le justifie (voir Fonction hépatique/biliaire/pancréatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut donc peser régulièrement les patients et surveiller l'apparition de signes et symptômes de rétention liquidienne, lesquels peuvent survenir même après des mois de traitement par APO-IMATINIB (Voir Rétention liquidienne et œdème).

Il importe d'assurer une surveillance étroite du taux de thyréostimuline (TSH) chez les patients ayant subi une thyroïdectomie et prenant de la lévothyroxine pendant un traitement par APO-IMATINIB (voir Système endocrinien et métabolisme).

Il faut vérifier l'apparition de signes et de symptômes du syndrome de lyse tumorale (p. ex., hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, insuffisance rénale aiguë, taux élevé de LDH, fortes fièvres) avant et pendant le traitement initial par APO-IMATINIB (voir Syndrome de lyse tumorale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On recommande fortement que la croissance des enfants traités par APO-IMATINIB soit étroitement surveillée (voir Populations particulières, Enfants).

Pendant le traitement par APO-IMATINIB, on doit vérifier régulièrement le taux sérique d'électrolytes afin de dépister l'hypophosphatémie, l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie, ainsi que la glycémie, le taux d'azote uréique du sang et la créatinine, chez tous les patients. De plus, en pédiatrie, la calcémie et l'albuminémie doivent être surveillées de près. Des cas d'hypophosphatémie de grade 3 ou 4 ont été observés chez 16,5 % des patients (15 % de grade 3 et 1,5 % de grade 4), dans le cadre de l'étude 03001 de phase I d'établissement de la dose (n = 143) et de l'étude 0102 de phase II (n = 260) sur la leucémie myéloïde chronique en crise blastique.

Chez les patients atteints de LMC, il est essentiel de surveiller régulièrement la réponse au traitement, surtout lorsque celui-ci est modifié, afin de déceler les premiers signes de toute perte de réponse et de prendre les mesures qui s'imposent pour prévenir la progression de la maladie. Une perte de réponse peut survenir à n'importe quel moment, mais surtout lorsque le traitement par l'imatinib est modifié (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les femmes aptes à procréer doivent obtenir un résultat négatif à un test de grossesse sérique ou urinaire (avec une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) dans la semaine précédant le début du traitement (voir Populations particulières).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le mésylate d'imatinib a été généralement bien toléré dans l'ensemble des études menées sur la LMC. Il est difficile, dans des études à un seul volet, de déterminer la cause des événements indésirables, compte tenu des complications liées aux cancers avancés et aux médicaments concomitants. Des événements indésirables sont survenus chez la plupart des patients traités par le mésylate d'imatinib.

La littérature médicale récente a révélé des cas de douleurs musculosquelettiques survenant à l'arrêt du traitement à long terme par l'imatinib, avec une fréquence élevée de 18 à 46 % des patients atteints de LMC. Ces manifestations peuvent persister durant des mois et sont appelées symptômes de sevrage de l'imatinib.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Leucémie myéloïde chronique

En général, les patients atteints de LMC, dont les enfants, ont bien toléré le mésylate d'imatinib par voie orale en prise quotidienne continue. Des effets indésirables sont survenus chez la plupart des patients à un moment donné, mais ils ont généralement été légers ou modérés. Lors des essais cliniques chez l'adulte, l'abandon du traitement pour cause d'événements indésirables liés au médicament est survenu chez 2,4 % des nouveaux cas de LMC, chez 5 % des cas en phase

chronique, chez 8 % des cas en phase accélérée et chez 9 % des cas en crise blastique.

Les événements indésirables liés au traitement le plus souvent signalés ont été les suivants : rétention liquidienne (œdème superficiel et autres formes de rétention liquidienne), nausées, vomissements, diarrhée, crampes musculaires, fatigue et éruptions cutanées (voir Tableaux 1 [nouveaux cas de LMC] et 2 [autres cas de LMC]). L'œdème superficiel a été fréquent dans tous les essais, principalement au niveau de la région périorbitaire et des membres inférieurs. Cependant, l'œdème a été rarement grave et a généralement répondu aux diurétiques, aux mesures de soutien ou à une réduction de la dose du mésylate d'imatinib (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

D'autres événements indésirables (épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire et gain pondéral rapide avec ou sans œdème superficiel) sont désignés collectivement par « autres formes de rétention liquidienne ».

Ces événements ont généralement répondu à l'interruption du traitement par le mésylate d'imatinib, avec ou sans traitement diurétique et/ou d'autres mesures de soutien appropriées. Toutefois, quelques-uns de ces événements peuvent être graves et potentiellement mortels : plusieurs patients en crise blastique sont morts après avoir présenté un tableau clinique complexe d'effusion pleurale, d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale. Les tableaux suivants présentent les effets indésirables observés chez ≥ 10 % des patients lors des essais cliniques, sans égard à la cause.

Tableau 1 **Effets indésirables signalés, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, chez au moins 10 % de l'ensemble des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée⁽¹⁾**

Effet indésirable (terme privilégié)	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	
	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)
Tout effet indésirable	99,1	99,6	57,2	77,3
Troubles digestifs				
Nausées	49,5	61,5	1,3	5,1
Diarrhée	45,4	43,3	3,3	3,2
Douleurs abdominales	36,5	25,9	4,2	3,9
Vomissements	22,5	27,8	2,0	3,4
Dyspepsie	18,9	8,3	0	0,8
Constipation	11,4	14,4	0,7	0,2
Sécheresse de la bouche	2,9	10,9	0	0,2
Troubles généraux ou touchant la voie d'administration				
Rétention liquidienne	61,7	11,1	2,5	0,9
– œdème superficiel	59,9	9,6	1,5	0,4
– Autres formes de rétention liquidienne	6,9	1,9	1,3	0,6

Effet indésirable (terme privilégié)	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	
	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)
Fatigue	38,8	67,0	1,8	25,1
Pyrexie	17,8	42,6	0,9	3,0
Frissons	9,3	34,0	0,2	0,8
Asthénie	8,0	16,9	0,2	3,8
Symptômes pseudogrippaux	7,3	15,9	0	0,9
Inflammation des muqueuses	1,1	10,3	0	3,2
Troubles hépatobiliaires				
Toxicité hépatique (dont l'insuffisance hépatique)	11,6	17,3	4,0	5,1
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	30,5	8,8	0	0,4
Infection des voies respiratoires supérieures	21,2	8,4	0,2	0,4
Grippe	13,8	6,2	0,2	0,2
Sinusite	11,4	6,0	0,2	0,2
Paramètres biologiques				
Gain de poids	15,6	2,6	2,0	0,4
Perte de poids	5,1	17,3	0,4	1,3
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Anorexie	7,1	31,7	0	2,4
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				
Crampes musculaires	49,2	11,8	2,2	0,2
Douleurs musculosquelettiques	47,0	44,8	5,4	8,6
Arthralgie	31,4	38,1	2,5	7,7
Myalgie	24,1	38,8	1,5	8,3
Douleurs osseuses	11,3	15,6	1,6	3,4
Troubles du système nerveux				
Céphalées	37,0	43,3	0,5	3,8
Étourdissements	19,4	24,4	0,9	3,8
Troubles psychiatriques				
Dépression	14,9	35,8	0,5	13,1
Insomnie	14,7	18,6	0	2,3
Anxiété	9,6	11,8	0,5	2,6
Troubles respiratoires				
Toux	20,0	23,1	0,2	0,6

Effet indésirable (terme privilégié)	Tous grades confondus		Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	
	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)	Mésylate d'imatinib n = 551 (%)	IFN + Ara-C n = 533 (%)
Douleurs pharyngolaryngées	18,1	11,4	0,2	0
Dyspnée	9,3	14,4	1,8	1,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruptions cutanées et termes semblables	40,1	26,1	2,9	2,4
Sueurs nocturnes	9,8	15,8	0,2	0,4
Prurit	9,8	11,8	0,2	0,2
Sudation accrue	5,8	14,8	0,2	0,4
Alopécie	4,9	22,3	0	0,6
Troubles vasculaires				
Hémorragie	28,9	21,2	1,8	1,7
Hémorragies digestives	1,6	1,1	0,5	0,2
Hémorragies du SNC	0,2	0,4	0	0,4

⁽¹⁾ Tout effet indésirable survenu chez ≥ 10 % des patients est inclus, sans égard à la cause.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, chez au moins 10 % de l'ensemble des patients ayant participé aux autres essais cliniques menés sur la LMC⁽¹⁾

Appareil/système	Crise myéloblastique n = 260 (%)		Phase accélérée n = 235 (%)		Phase chronique + échec du traitement par l'IFN n = 532 (%)	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)
Troubles digestifs						
Nausées	71	5	73	5	63	3
Vomissements	54	4	58	3	36	2
Diarrhée	43	4	57	5	48	3
Douleurs abdominales*	30	6	33	4	32	1
Constipation	16	2	16	0,9	9	0,4
Dyspepsie	12	0	22	0	27	0
Troubles généraux ou touchant la voie d'administration						
Rétention liquidienne*	72	11	76	6	69	4
Œdème superficiel*	66	6	74	3	67	2
Autres formes de rétention liquidienne ^{2*}	22	6	15	4	7	2
Pyrexie	41	7	41	8	21	2
Fatigue	30	4	46	4	48	1
Asthénie	18	5	21	5	15	0,2
Frissons	10	0	12	0,4	10	0
Douleur thoracique	7	2	10	0,4	11	0,8

Appareil/système	Crise myéloblastique n = 260 (%)		Phase accélérée n = 235 (%)		Phase chronique + échec du traitement par l'IFN n = 532 (%)	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)
Troubles hépatobiliaires						
Toxicité hépatique (dont l'insuffisance hépatique)	10	5	12	6	6	3
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	10	0	17	0	22	0,2
Pneumonie non précisée	13	7	10	7	4	1
Infection des voies respiratoires supérieures non précisée	3	0	12	0,4	19	0
Sinusite non précisée	4	0,4	11	0,4	9	0,4
Grippe	0,8	0,4	6	0	11	0,2
Paramètres biologiques						
Gain de poids	5	1	17	5	32	7
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Anorexie	14	2	17	2	7	0
Hypokaliémie	13	4	9	2	6	0,8
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs						
Douleurs musculosquelettiques*	42	9	49	9	38	2
Crampes musculaires*	28	1	47	0,4	62	2
Arthralgie*	25	5	34	6	40	1
Myalgie	9	0	24	2	27	0,2
Troubles du système nerveux						
Céphalées	27	5	32	2	36	0,6
Étourdissements	12	0,4	13	0	16	0,2
Troubles psychiatriques						
Insomnie	10	0	14	0	14	0,2
Anxiété	8	0,8	12	0	8	0,4
Troubles respiratoires						
Dyspnée non précisée	15	4	21	7	12	0,9
Toux	14	0,8	27	0,9	20	0
Pharyngite	10	0	12	0	15	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						
Éruptions cutanées et termes semblables*	36	5	47	5	47	3
Sueurs nocturnes	13	0,8	17	1	14	0,2
Prurit	8	1	14	0,9	14	0,8
Troubles vasculaires						

Appareil/système	Crise myéloblastique n = 260 (%)		Phase accélérée n = 235 (%)		Phase chronique + échec du traitement par l'IFN n = 532 (%)	
	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)	Tous grades confondus	Grade 3 ou 4 (en fonction des CTC)
Hémorragies*	53	19	49	11	30	2
Hémorragies du SNC*	9	7	3	3	2	1
Hémorragies digestives*	8	4	6	5	2	0,4

* Effets regroupés

- (1) Tout effet indésirable survenu chez $\geq 10\%$ des patients est inclus, sans égard à la cause.
- (2) Autres formes de rétention liquidienne : épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, épanchement péricardique, anasarque, aggravation d'un œdème existant et rétention liquidienne non précisée.

Effets indésirables chez l'enfant

Le profil d'innocuité du mésylate d'imatinib observé chez 93 enfants a été, dans l'ensemble, similaire à celui observé chez l'adulte. Les nausées et les vomissements ont été les événements indésirables les plus fréquents, leur incidence ayant été similaire à celle observée chez les adultes. Bien que la plupart des patients aient présenté des événements indésirables à un moment donné pendant les études, l'incidence des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été faible.

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

Leucémie lymphoblastique aiguë

Les effets indésirables observés dans la LLA Ph+ ont été semblables à ceux observés dans la LMC. Les effets indésirables non hématologiques liés au médicament le plus souvent signalés ont été la rétention liquidienne (œdème superficiel et autres formes de rétention liquidienne), les nausées, les vomissements, la diarrhée, les crampes musculaires, la fatigue et les éruptions cutanées. L'œdème superficiel a été fréquent dans tous les essais, principalement au niveau de la région périorbitaire et des membres inférieurs. Cependant, l'œdème a été rarement grave et a généralement répondu aux diurétiques, aux mesures de soutien ou à une réduction de la dose du mésylate d'imatinib (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Troubles myélodysplasiques/myéloprolifératifs

Le Tableau 3 présente les effets indésirables (sans égard à la cause), survenus chez $\geq 10\%$ des cas de SMD/SMP traités par le mésylate d'imatinib dans le cadre de l'étude B2225.

Tableau 3 : Effets indésirables, tous grades confondus, signalés chez plus de 1 patient et chez $\geq 10\%$ de l'ensemble des patients atteints de SMD/SMP ayant pris part à l'étude B2225, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude

Terme privilégié	n = 7 n (%)
Nausées	4 (57,1)
Diarrhée	3 (42,9)
Anémie	2 (28,6)
Fatigue	2 (28,6)
Crampes musculaires	3 (42,9)
Arthralgie	2 (28,6)
Œdème périorbitaire	2 (28,6)

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

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

Syndrome hyperéosinophilique et leucémie chronique à éosinophiles

Le profil d'innocuité général du mésylate d'imatinib paraît similaire chez le petit nombre de patients atteints de SHE/LCE et chez les patients atteints d'affections hématologiques malignes plus fréquentes, telles que la LMC. Toutefois, chez les patients atteints de SHE avec atteinte cardiaque, des cas isolés de choc cardiogénique/dysfonctionnement ventriculaire gauche ont été rapportés lors de l'instauration d'un traitement par le mésylate d'imatinib. Cette situation s'est montrée réversible après l'administration d'une corticothérapie systémique, des mesures d'assistance circulatoire et l'interruption temporaire du traitement par le mésylate d'imatinib (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable, généralement de nature digestive, cutanée ou musculosquelettique. Les anomalies hématologiques ont également été fréquentes et des cas de leucopénie, de neutropénie, de lymphopénie et d'anémie de grade 3 en fonction des CTC ont été signalés.

Dermatofibrosarcome protuberans

Les événements indésirables, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude, observés chez au moins 10 % des 12 patients atteints de DFSP traités par le mésylate d'imatinib et ayant pris part à l'étude B2225 sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables, tous grades confondus, signalés chez $\geq 10\%$ de l'ensemble des patients atteints de DFSP ayant pris part à l'étude B2225, indépendamment de leur lien avec le médicament à l'étude

Terme privilégié	n = 12 n (%)
Nausées	5 (41,7)

Terme privilégié	n = 12 n (%)
Diarrhée	3 (25,0)
Vomissements	3 (25,0)
Œdème périorbitaire	4 (33,3)
Œdème facial	2 (16,7)
Éruptions cutanées	3 (25,0)
Fatigue	5 (41,7)
Œdème périphérique	4 (33,3)
Pyrexie	2 (16,7)
Œdème oculaire	4 (33,3)
Sécrétions lacrymales accrues	3 (25,0)
Dyspnée d'effort	2 (16,7)
Anémie	3 (25,0)
Rhinite	2 (16,7)
Anorexie	2 (16,7)

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques menées sur la LMC

Les effets indésirables suivants sont classés par fréquence, en ordre décroissant, d'après les définitions suivantes : *très fréquents* ($\geq 1/10$), *fréquents* ($\geq 1/100, < 1/10$), *peu fréquents* ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), *rares* ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) et *très rares* ($< 1/10\,000$) *dont les cas isolés*. Ces effets indésirables proviennent des études d'homologation portant sur la LMC. La fréquences est établie d'après le nombre de cas signalés qui, de l'avis du chercheur, étaient liés au traitement.

Appareil cardiovasculaire

Fréquents : Bouffées vasomotrices¹

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

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

Épreuves de laboratoire (voir les Tableaux 5, 6 et 8)

Peu fréquents : Élévation du taux sanguin de CPK et de LDH

Rares : Élévation du taux sanguin d'amylase

Peau

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

Peu fréquents : Éruption pustuleuse, sudation accrue, urticaire, prédisposition accrue aux ecchymoses, dermatite exfoliatrice, onychoclasie, folliculite, pétéchie, psoriasis,

éruption bulleuse, troubles unguéaux, changements de la pigmentation cutanée, purpura, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire

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

Appareil digestif

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

Peu fréquents : Stomatite, ulcération buccale, éruption, méléna, œsophagite, ascite, ulcère gastrique, hématémèse, chéilité, dysphagie, pancréatite

Rares : Colite, iléus, maladie inflammatoire de l'intestin.

Troubles généraux ou touchant la voie d'administration

Fréquents : Faiblesse, anasarque, frissons

Peu fréquents : Douleur thoracique, malaise

Hématologie (voir les Tableaux 6 et 7)

Fréquents : Pancytopénie, neutropénie fébrile

Peu fréquents : Thrombocythémie, lymphopénie, éosinophilie, lymphadénopathie

Rares : Anémie aplasique, anémie hémolytique

Foie et voies biliaires

Peu fréquents : Ictère, hépatite, hyperbilirubinémie

Rares : Insuffisance hépatique, nécrose hépatique (des cas de nécrose hépatique mortelle ont été signalés)

Hypersensibilité

Rares : œdème de Quincke

Infections

Peu fréquents : Septicémie, herpès simplex, zona, sinusite, cellulite, grippe, infection des voies urinaires, gastro-entérite

Rares : Infection fongique

Métabolisme et nutrition

Fréquents : Anorexie, perte de poids

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

Rares : Hyperkaliémie, hypomagnésémie

Appareil locomoteur

Fréquents : Enflure articulaire

Peu fréquents : Raideur articulaire et musculaire

Rares : Faiblesse musculaire, arthrite

Système nerveux/psychiatrie

Fréquents : Paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie

Peu fréquents : Dépression², diminution de la libido, syncope, neuropathie périphérique, somnolence, migraine, altération de la mémoire, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblements

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

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)

Peu fréquents : Syndrome de lyse tumorale

Reins

Peu fréquents : Douleurs rénales, insuffisance rénale aiguë, miction fréquente, hématurie

Appareil reproducteur

Peu fréquents : Dysfonction érectile, augmentation du volume des seins, ménorragie, règles irrégulières, dysfonction sexuelle, douleur aux mamelons, œdème scrotal

Appareil respiratoire

Fréquents : Dyspnée, épistaxis, toux

Peu fréquents : Épanchement pleural (l'épanchement pleural a été plus fréquent chez les patients présentant une transformation de la LMC [LMC en phase accélérée ou en crise blastique] que chez ceux atteints de LMC en phase chronique) douleurs pharyngolaryngées, pharyngite

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

Organes des sens

Fréquents : œdème palpébral, sécrétions lacrymales accrues, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision brouillée

Peu fréquents : Irritation oculaire, douleur oculaire, œdème orbital, hémorragie sclérale, hémorragie rétinienne, blépharite, œdème maculaire, vertiges, acouphène, perte d'audition

Rares : Cataracte, œdème papillaire, glaucome

¹ Troubles vasculaires (l'hématome a été observé le plus fréquemment chez les patients présentant une transformation de la LMC [LMC en phase accélérée et LMC en crise blastique]).

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

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

Tableau 5 Nombre de cas observés et prévus d'un deuxième cancer (à l'exclusion du cancer de la peau sans mélanome) lors des essais cliniques

Type de cancer	Années-personnes	Nombre de cas Observés	RIN Prévus ¹ (IC à 95 %)
----------------	------------------	---------------------------	---

Cancer (tous)	10 967,03	79	91,16	0,87 (0,69 – 1,08)
Prostate	6 106,54	16	18,70	0,86 (0,49 – 1,39)
Rein	10 769,60	3	2,26	1,33 (0,27 – 3,88)
Vessie	10 766,46	2	3,72	0,54 (0,06 – 1,94)

¹ Nombre de cas prévus dans la population générale

RIN : rapport d'incidence normalisé

Le nombre de cancers signalés pendant les essais cliniques a été semblable au nombre prévu dans la population générale. Le nombre de cas observés de cancer, tous types confondus, de cancer de la prostate et de cancer de la vessie a été légèrement inférieur au nombre prévu dans la population générale, alors que le nombre de cas observés de cancer du rein a été légèrement plus élevé (3 cas observés contre 2,26 cas prévus). La différence n'a pas été statistiquement significative dans aucun des cas.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

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

Les cytopénies, en particulier la neutropénie et la thrombocytopénie, ont été observées de façon constante dans toutes les études. Leur fréquence semblait plus élevée à partir de la dose de 750 mg (étude de phase I). Toutefois, l'incidence des cytopénies a également été clairement associée au stade de la maladie.

Les cytopénies ont été moins fréquentes chez les nouveaux cas de LMC que dans les autres formes de LMC (Tableaux 6 et 7). La fréquence des neutropénies de grade 3 ou 4 (NAN < 1,0 x 10⁹/l) et des thrombocytopénies (nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/l) a été plus élevée chez les patients en crise blastique et en phase accélérée (36 à 48 % et 32 à 33 % pour la neutropénie et la thrombocytopénie, respectivement, Tableau 7) que chez les patients en phase chronique (27 % pour la neutropénie et 21 % pour la thrombocytopénie). Une neutropénie de grade 4 (NAN < 0,5 x 10⁹/l) et une thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 10 x 10⁹/l) ont été observées chez 9 % et < 1 % des patients en phase chronique, respectivement. La durée médiane des épisodes de neutropénie et de thrombocytopénie a généralement été de 2 à 3 semaines, et de 3 à 4 semaines, respectivement. Ces manifestations peuvent habituellement être prises en charge en réduisant la dose de mésylate d'imatinib ou en interrompant le traitement. Il faut cependant arrêter définitivement le traitement dans de rares cas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité hématologique).

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

Tableau 6 Nouveaux cas de toxicités biochimiques de grade 3 ou 4 chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée

Paramètre	Mésylate d'imatinib n = 551 %		IFN + Ara-C n = 533 %	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Paramètres hématologiques				
Leucopénie	9,3	0,5	12,9	0,8
Neutropénie*	13,1	3,6	20,8	4,5
Thrombocytopénie*	8,5	0,4	15,9	0,6
Anémie	3,3	1,1	4,1	0,2
Paramètres biochimiques				
Augmentation du taux de créatinine	0	0	0,4	0
Augmentation du taux de bilirubine	0,9	0,2	0,2	0
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	0,2	0	0,8	0
Augmentation des taux de SGOT (AST)/SGPT (ALT)	4,7	0,5	7,1	0,4

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

Tableau 7 Anomalies des épreuves de laboratoires signalées pendant d'autres essais cliniques menés sur la LMC

	Crise myéloblastique n = 260 (%)		Phase accélérée n = 235 (%)		Phase chronique, échec du traitement par l'IFN n = 532 (%)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Paramètres hématologiques						
Neutropénie	16	48	23	36	27	9
Thrombocytopénie	30	33	32	13	21	< 1
Anémie	42	11	34	7	6	1
Paramètres biochimiques						
Augmentation du taux de créatinine	1,5	0	1,3	0	0,2	0
Augmentation du taux de bilirubine	3,8	0	2,1	0	0,6	0
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	4,6	0	5,5	0,4	0,2	0
Augmentation du taux de SGOT (AST)	1,9	0	3	0	2,3	0
Augmentation du taux de SGPT (ALT)	2,3	0,4	4,3	0	2,1	0

Grades en fonction des CTC : neutropénie (grade 3 : $\geq 0,5 - 1,0 \times 10^9/l$; grade 4 : $< 0,5 \times 10^9/l$), thrombocytopénie (grade 3 : $\geq 10 - 50 \times 10^9/l$; grade 4 : $< 10 \times 10^9/l$), anémie (hémoglobine : $\geq 65 - 80 \text{ g/l}$; grade 4 : $< 65 \text{ g/l}$), augmentation du taux de créatinine (grade 3 : $> 3 - 6 \times$ limite supérieure de la normale (LSN); grade 4 : $> 6 \times$ LSN), augmentation du taux de bilirubine (grade 3 : $> 3 - 10 \times$ LSN; grade 4 : $> 10 \times$ LSN), augmentation du taux de phosphatase alcaline (grade 3 : $> 5 - 20 \times$ LSN; grade 4 : $> 20 \times$ LSN), augmentation des taux de SGOT ou de SGPT (grade 3 : $> 5 - 20 \times$ LSN; grade 4 : $> 20 \times$ LSN).

Le Tableau 8 résume les anomalies graves ou cliniquement pertinentes observées chez les 12 patients atteints de DFSP traités par le mésylate d’imatinib dans le cadre de l’étude B2225.

Tableau 8 Anomalies de laboratoire signalées chez les patients atteints de DFSP ayant pris part à l’étude B2225

Grades en fonction des CTC	n = 12	
	Grade 3	Grade 4
Paramètres hématologiques		
Anémie	17 %	0 %
Thrombocytopénie	17 %	0 %
Neutropénie	0 %	8 %
Paramètres biochimiques		
Augmentation du taux de créatinine	0 %	8 %

Grades en fonction des CTC : neutropénie (grade 3 : $\geq 0,5 - 1,0 \times 10^9/l$; grade 4 : $< 0,5 \times 10^9/l$), thrombocytopénie (grade 3 : $\geq 10 - 50 \times 10^9/l$; grade 4 : $< 10 \times 10^9/l$), anémie (grade 3 : $\geq 65 - 80 \text{ g/l}$; grade 4 : $< 65 \text{ g/l}$), augmentation du taux de créatinine (grade 3 : $> 3 - 6 \times$ limite supérieure de la normale [LSN]; grade 4 : $> 6 \times \text{LSN}$).

Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du mésylate d’imatinib et dans le cadre des études cliniques supplémentaires menées sur le mésylate d’imatinib. Ils comprennent les effets indésirables rapportés de façon spontanée, les effets indésirables graves signalés dans le cadre des études cliniques de petite envergure ou en cours, ou des programmes d’accès élargi. Comme ces effets sont déclarés par les membres d’une population dont on ne connaît pas la taille, il n’est pas toujours possible d’estimer de manière fiable leur fréquence ou d’établir une relation de cause à effet avec l’exposition au mésylate d’imatinib.

Appareil cardiovasculaire : thrombose/embolie¹, péricardite, tamponnade cardiaque, choc anaphylactique¹, hématome sous-dural¹

Peau : kératose lichénoïde, lichen plan, nécrolyse épidermique toxique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome d’hypersensibilité), pseudoporphyrerie

Appareil digestif : iléus/occlusion intestinale, hémorragie tumorale/nécrose tumorale, perforation digestive (parfois mortelle), diverticulite, estasie vasculaire antrale gastrique (GAVE)

Généralités : accidents de la route

Foie : hépatite, hépatotoxicité mortelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Infections et Infestations : réactivation du virus de l’hépatite B

Appareil locomoteur : douleurs musculosquelettiques après l'abandon du traitement à long terme par imatinib (incluant la myalgie, des douleurs dans les membres, de l'arthralgie, des douleurs osseuses) observées chez les patients atteints de LMC, nécrose avasculaire/ostéonécrose de la hanche, rhabdomyolyse/myopathie, retard de croissance chez l'enfant

Système nerveux/psychiatrie : œdème cérébral (parfois mortel)

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

Reins : insuffisance rénale chronique

Appareil respiratoire : insuffisance respiratoire aiguë (des cas mortels ont été signalés en présence de maladie respiratoire avancée, d'infection grave, de neutropénie grave ou d'autre affection grave concomitante), pneumopathie interstitielle

Organes des sens : hémorragie vitréenne

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : syndrome de lyse tumorale, mortel dans certains cas

¹ Troubles vasculaires

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant modifier les concentrations plasmatiques d'imatinib

Médicaments pouvant faire **augmenter** les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances qui inhibent l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent ralentir le métabolisme de l'imatinib et augmenter la concentration du médicament. Chez des sujets en bonne santé ayant reçu à la fois du mésylate d'imatinib et une seule dose de kétoconazole (inhibiteur de l'isoenzyme 3A4), une augmentation significative de l'exposition à l'imatinib (augmentation moyenne de 26 % de la C^{\max} et de 40 % de la SSC) a été observée. Il faut donc user de prudence lorsqu'on administre APO-IMATINIB avec des inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse).

Médicaments pouvant faire **diminuer** les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances qui stimulent l'activité du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme de l'imatinib et réduire les concentrations plasmatiques du médicament. La co-administration d'inducteurs du CYP3A4 (p. ex., la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital et le millepertuis) et d'APO-IMATINIB peut réduire

significativement l'exposition à l'imatinib.

L'administration de 600 mg/jour de rifampicine durant 8 jours à 14 volontaires adultes en bonne santé, suivie d'une seule dose de 400 mg de mésylate d'imatinib, a multiplié par 3,8 la clairance de la dose orale d'imatinib (IC à 90 % : 3,5 à 4,3). L'administration de rifampicine a également fait baisser la valeur moyenne de la C_{max} de 54 %, de la SSC_{0-24h} de 68 % et de la $SSC_{0-\infty}$ de 74 %, comparativement à un traitement sans rifampicine.

Des résultats semblables ont été observés chez des patients atteints de gliome malin prenant du mésylate d'imatinib et des antiépileptiques à induction enzymatique, tels que carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital et primidone. La SSC plasmatique de l'imatinib a baissé de 73 %, comparativement aux patients ne prenant pas d'antiépileptiques à induction enzymatique.

Dans le cadre de deux études publiées, l'administration concomitante de mésylate d'imatinib et d'un produit contenant du millepertuis a réduit la SSC du mésylate d'imatinib de 30 à 32 %. Chez les patients pour lesquels la rifampicine est indiquée, ou tout autre inducteur du CYP3A4, il faudrait envisager un autre traitement produisant moins d'induction enzymatique.

Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le mésylate d'imatinib

Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées. Comme le métabolisme du mésylate d'imatinib est principalement assuré par le CYP3A4 et que le mésylate d'imatinib est un inhibiteur du CYP2D6, il faut user de prudence lorsque le mésylate d'imatinib est administré en concomitance avec les médicaments appartenant aux classes suivantes.

Tableau 9 Classes de médicaments fréquemment utilisées chez les patients atteints de LMC

CYP3A4			CYP2D6	
Inhibiteurs	Inducteurs	Substrats	Inhibiteurs	Substrats
Cyclosporine	Antiépileptiques	Busulphan	Dextropropoxyphène	Cyclophosphamide
Imidazole (antifongique)	Glucocorticoïdes	Anticalciques	Doxorubicine	Bêta-bloquants
Macrolide (antibiotique)	Rifampicine	Cyclophosphamide	Quinidine	Morphine
Métronidazole	Millepertuis	Cyclosporine	Alcaloïdes de la pervenche	Oxycodone
		Doxorubicine		Antagonistes de la sérotonine (5-HT ₃)
		Épipodophyllotoxines		
		Glucocorticoïdes		
		Ifosfamide		
		Imidazole (antifongique)		
		Macrolide (antibiotique)		
		(azithromycine, clarithromycine, érythromycine)		
		IPP		
		Acide rétinoïque		
		Rifampicine		
		Antagonistes de la sérotonine (5-HT ₃)		
		Alcaloïdes de la pervenche		

Le mésylate d'imatinib augmente la C_{max} (x 2) et la SSC (x 3,5) moyennes de la simvastatine (substrat du CYP3A4), ce qui laisse supposer que le mésylate d'imatinib inhibe le CYP3A4. Il faut donc user de prudence lorsque des comprimés de mésylate d'imatinib sont administrés avec des substrats du CYP3A4 à faible marge thérapeutique (p. ex., la cyclosporine, la pimozide) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

In vitro, le mésylate d'imatinib inhibe l'activité de l'isoenzyme 2D6 des cytochromes P450, aux mêmes concentrations que celles exerçant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'administration quotidienne de 400 mg d'imatinib a légèrement inhibé le métabolisme du métoprolol médié par le CYP2D6, la C_{max} et la SSC du métoprolol ayant augmenté d'environ 23 %. Il faut donc user de prudence avec les substrats du CYP2D6 à faible marge thérapeutique, comme le métoprolol. Il convient d'envisager la surveillance clinique des patients recevant des comprimés de mésylate d'imatinib et du métoprolol.

Selon des données *in vitro*, le mésylate d'imatinib a un certain effet inhibiteur sur le CYP2C9, mais à des concentrations plus élevées que celles généralement obtenues aux doses recommandées.

Il faut néanmoins user de prudence lors d'utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le CYP2C9 (p. ex., la warfarine).

En raison de l'interaction potentielle entre le mésylate d'imatinib et la warfarine, on doit surveiller attentivement le RIN (rapport international normalisé) des patients qui doivent prendre de la warfarine comme traitement anticoagulant, surtout lorsque la dose des comprimés de mésylate d'imatinib doit être ajustée. Il convient d'envisager un traitement anticoagulant par une héparine de faible poids moléculaire ou par une héparine non fractionnée.

In vitro, le mésylate d'imatinib inhibe la voie métabolique de l'O-glucuronidation de l'acétaminophène avec une valeur de K_i de 58,5 μ mol/l. À la lumière des résultats *in vitro*, l'exposition générale à l'acétaminophène devrait augmenter lorsque celui-ci est pris en concomitance avec le mésylate d'imatinib. Une étude clinique a montré que l'administration concomitante de mésylate d'imatinib (400 mg/jour entre les jours 2 et 8) en présence d'une dose unique d'acétaminophène (1 000 mg/jour le jour 8) chez des patients atteints de LMC n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'acétaminophène. La pharmacocinétique du mésylate d'imatinib n'a pas non plus été modifiée en présence d'une dose unique d'acétaminophène. Cependant, il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique ou l'innocuité de l'administration concomitante de mésylate d'imatinib à des doses supérieures à 400 mg par jour ni sur l'emploi prolongé concomitant d'acétaminophène et de mésylate d'imatinib. La PRUDENCE est donc recommandée chez les patients qui prennent de comprimés de mésylate d'imatinib en concomitance avec de l'acétaminophène.

Interactions médicament-aliment

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre l'absorption du mésylate d'imatinib pris à jeun ou avec des aliments. La prise concomitante de jus de pamplemousse doit être évitée.

Interactions médicament-mode de vie

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

Des accidents de la route ont été rapportés chez des patients traités par le mésylate d'imatinib. Les patients doivent être avisés du risque d'effets indésirables comme des étourdissements, une vision trouble ou une somnolence pendant qu'ils prennent des comprimés de mésylate d'imatinib. On recommande la prudence aux patients qui conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

La dose prescrite doit être administrée par voie orale pendant un repas et avec un grand verre d'eau afin de réduire au minimum le risque de malaises gastro-intestinaux. Les doses de 400 mg et de 600 mg doivent être administrées une fois par jour, tandis que la dose de 800 mg doit être administrée en deux doses de 400 mg, matin et soir. Les données sur l'efficacité de la dose de 800 mg/jour sont limitées.

Chez les enfants, la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m^2). Le médicament peut être administré une fois par jour ou en deux doses quotidiennes prises matin et soir (voir ESSAIS CLINIQUES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du mésylate d'imatinib chez les enfants de moins de deux ans atteints de LMC. Les données sur l'utilisation du mésylate d'imatinib dans d'autres indications chez les enfants sont très limitées, voire inexistantes.

Si le patient est incapable d'avaler les comprimés pelliculés, on peut les dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de pomme. Mélanger le nombre de comprimés requis dans le volume de liquide approprié (environ 50 ml pour un comprimé de 100 mg et 200 ml pour un comprimé de 400 mg) avec une cuillère. Le mélange doit être bu immédiatement après la dissolution complète du ou des comprimé(s). Les particules restées au fond du verre une fois le liquide bu doivent également être ingérées.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient présente des bienfaits.

Dans le cas de la posologie de 800 mg/jour d'APO-IMATINIB, il faut prendre un comprimé de 400 mg deux fois par jour afin de réduire l'exposition au fer.

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

La posologie recommandée d’APO-IMATINIB est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de LMC nouvellement diagnostiquée ou de LMC en phase chronique. Elle est de 600 mg/jour chez les patients adultes atteints de LMC en phase accélérée ou en crise blastique. La posologie recommandée d’APO-IMATINIB est de 340 mg/m²/jour (arrondis au 100 mg près, jusqu’à 600 mg maximum) chez les enfants atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée.

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

Chez les patients atteints de LMC, il convient de mesurer régulièrement la réponse au traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une surveillance étroite de la réponse s’impose lors de toute modification du traitement par l’imatinib (p. ex., en cas de réduction de la dose pour cause d’effets secondaires).

Leucémie lymphoblastique aiguë Ph+ (LLA Ph+)

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

Syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP)

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

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

La posologie recommandée d’APO-IMATINIB est de 400 mg/jour chez les patients adultes atteints de MSA ou de MSAAHCNM lorsque la mutation D816V de c-Kit n’est pas décelable ou lorsque l’état mutationnel de c-Kit est inconnu et que la réponse aux autres traitements n’est pas satisfaisante.

Chez les patients atteints de MSA ou de MSAAHCNM associée à une éosinophilie (affection

hématoïde clonale associée à la kinase de fusion FIP1L1-PDGFR α), une posologie de départ de 100 mg/jour est recommandée. Une augmentation de la dose de 100 mg à 400 mg peut être envisagée chez ces patients si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables.

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

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

Une augmentation de la dose de 100 mg à 400 mg peut être envisagée chez ces patients si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient présente des bienfaits.

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

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

Ajustement posologique en cas d'hépatotoxicité ou d'autres effets indésirables non hématoïques

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

Si le taux de bilirubine augmente à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale locale (LSNL) ou si le taux de transaminases augmente à plus de 5 fois la LSNL, il faut interrompre le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le taux de bilirubine soit < 1,5 fois la LSNL et le taux de transaminases < 2,5 fois la LSNL. Chez les adultes, on pourra ensuite reprendre le traitement par APO-IMATINIB à une dose quotidienne réduite (c'est-à-dire, de 400 à 300 mg, de 600 à 400 mg, ou de 800 à 600 mg). Chez les enfants, la dose quotidienne peut être réduite de 340 mg/m² à 260 mg/m².

Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

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

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

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

Jusqu'à présent, aucun essai clinique n'a permis d'établir l'innocuité et l'efficacité du mésylate d'imatinib chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et il faut instaurer le traitement à la dose minimale efficace recommandée de 400 mg/jour chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La dose doit être réduite si elle est mal tolérée. Si le patient la tolère bien, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme la dose de 800 mg n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, elle ne peut pas être recommandée chez ces patients. L'effet du mésylate d'imatinib n'ayant pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : < 20 ml/min) ou traités par hémodialyse, de ce fait, aucune recommandation ne peut être formulée quant à l'administration de l'imatinib chez ces patients.

Effets indésirables de nature hématologique

Il est recommandé de réduire la dose ou d'interrompre le traitement en présence de neutropénie ou de thrombocytopénie graves, conformément aux indications du tableau suivant.

Ajustement posologique en présence de neutropénie et de thrombocytopénie.

MSA ou MSAHCNM associée à une éosinophilie et SHE/LCE associés à la kinase de fusion FIP1L1-PDGFR α (dose de départ de 100 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou taux de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à la dose antérieure (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave).
LMC en phase chronique (dose de départ de 400 mg) SMD/SMP, MSA/MSAAHCNM, SHE/LCE (dose de 400 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou taux de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à la dose initiale de 400 ou 600 mg (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave). Si le NAN est de nouveau < 1,0 x 10⁹/l et/ou le taux de plaquettes < 50 x 10⁹/l, répéter l'étape 1, puis reprendre le traitement par APO-IMATINIB à une dose réduite (300 mg si la dose de départ était de 400 mg ou 400 mg si la dose de départ était de 600 mg).
LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez l'enfant (dose de 340 mg/m ² /jour)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou taux de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à la dose antérieure (soit la dose administrée avant la survenue de l'effet indésirable grave). Si le NAN est de nouveau < 1,0 x 10⁹/l et/ou le taux de

Ajustement posologique en présence de neutropénie et de thrombocytopénie.

		plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l, répéter l'étape 1, puis reprendre le traitement par APO-IMATINIB à une dose réduite (260 mg/m ² /jour).
LMC en phase accélérée ou en crise blastique et LLA Ph+ (dose de départ de 600 mg)	¹ NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l et/ou taux de plaquettes < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vérifier si la cytopénie est liée à la leucémie (ponction ou biopsie de moelle osseuse). 2. Si la cytopénie n'est pas liée à la leucémie, réduire la dose d'APO-IMATINIB à 400 mg. 3. Si la cytopénie persiste pendant 2 semaines, réduire de nouveau la dose et administrer une dose de 300 mg. 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et n'est toujours pas liée à la leucémie, arrêter le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$, puis reprendre le traitement à une dose de 300 mg.
DFSP (dose de 800 mg)	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou taux de plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Arrêter le traitement par APO-IMATINIB jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Reprendre le traitement par APO-IMATINIB à une dose de 600 mg. 3. Si le NAN est de nouveau < 1,0 x 10⁹/l et/ou le taux de plaquettes < 50 x 10⁹/l, répéter l'étape 1, puis reprendre le traitement par APO-IMATINIB à une dose réduite (400 mg).
<p>NAN : nombre absolu de neutrophiles ¹ Survenant après au moins un mois de traitement.</p>		

Dose manquée

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

SURDOSE

Les données sur l'utilisation de doses au-delà des doses thérapeutiques sont limitées. Des cas isolés de surdose de mésylate d'imatinib ont été signalés sous forme de rapports spontanés ou dans la littérature. Ces cas de surdose se sont généralement soldés par une amélioration de l'état du patient ou un rétablissement du patient. En cas de surdose, il faut surveiller les patients et instaurer un traitement symptomatique approprié.

Les événements signalés selon les différentes plages de doses sont les suivants :

Adultes

De 1 200 à 1 600 mg (durée variant entre 1 et 10 jours) : nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, érythème, œdème, enflure, fatigue, spasmes musculaires, thrombocytopénie, pancytopenie, douleurs abdominales, céphalées, diminution de l'appétit, augmentation du taux de bilirubine et des transaminases hépatiques. De 1 800 à 3 200 mg (dose pouvant aller jusqu'à 3 200 mg/jour pendant 6 jours) : faiblesse, myalgie, augmentation du taux de CPK et de bilirubine, douleurs gastro-intestinales. Dose unique de 6 400 mg : Le cas d'un patient ayant

présenté des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une pyrexie, un œdème du visage, une diminution du nombre de neutrophiles et une augmentation du taux de transaminases a été rapporté dans la littérature.

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

Enfants

Un garçon de 3 ans, après avoir pris une dose unique de 400 mg, a présenté des vomissements, une diarrhée et

une anorexie. Un autre garçon de 3 ans, après avoir pris une dose unique de 980 mg, a présenté une baisse du nombre de globules blancs et une diarrhée.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mésylate d'imatinib est un inhibiteur des tyrosines-kinases, qui inhibe la tyrosine-kinase de la protéine BCR-ABL *in vitro*, à l'échelle de la cellule et *in vivo*. Ce composé inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules suivantes, de manière sélective : lignées cellulaires porteuses du gène BCR-ABL et cellules leucémiques fraîches de patients atteints de leucémie myéloïde chronique Ph+ (LMC Ph+) ou de leucémie lymphoblastique aiguë Ph+ (LLA Ph+). Lors d'épreuves de formation de colonie menées *ex vivo* sur des échantillons de sang périphérique et de moelle osseuse, l'imatinib a inhibé sélectivement les colonies porteuses du gène BCR-ABL provenant de patients atteints de LMC.

In vivo, il inhibe la croissance tumorale de lignées myéloïdes murines transfectées par BCR-ABL et de lignées leucémiques BCR-ABL+ provenant de patients atteints de LMC en crise blastique.

De plus, l'imatinib inhibe plusieurs récepteurs de la tyrosine-kinase, dont ceux du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α et PDGFR- β) ainsi que du facteur des cellules souches (FCS) et des récepteurs de c-Kit, ainsi que les processus cellulaires dépendants de ces récepteurs.

L'activation constitutive des tyrosines-kinases ABL ou PDGFR par suite de fusion avec diverses protéines partenaires ou la production constitutive du PDGF ont été mises en cause dans la pathogenèse de diverses affections, dont les SMD/SMP, le SHE, la LCE et le DFSP. De plus, l'activation constitutive de c-Kit ou de PDGFR a été mise en cause dans la pathogenèse de la MS. L'imatinib inhibe la voie de signalisation et la prolifération des cellules, en dérégulant l'activité des tyrosines-kinases PDGFR, Kit et ABL.

Divers mécanismes de résistance ont été identifiés lors d'études *in vitro* sur des lignées cellulaires BCR-ABL+. Ils comprennent notamment l'amplification du gène BCR-ABL et la surexpression de la glycoprotéine P liée à la polychimiorésistance. La mutation ou l'amplification du gène BCR-ABL ont également été décrites dans des cas de rechute de LMC

avancée.

La prévalence des mutations du domaine tyrosine-kinase du gène ABL observée chez divers cas de LMC réfractaire varie d'une étude à l'autre, probablement en fonction du moment du prélèvement, de la durée de l'exposition à l'imatinib, de la sélection des patients, voire de la nature et de la sensibilité des techniques employées.

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

D'après les résultats d'expériences *in vitro* menées récemment, certaines mutations demeurent sensibles au mésylate d'imatinib à des doses élevées, tandis que d'autres mutants restent insensibles à l'augmentation de la dose; cette résistance pourrait être attribuable à un mécanisme indépendant de la tyrosine-kinase ou même du gène BCR-ABL.

Les éventuels mécanismes de résistance au mésylate d'imatinib connus appartiennent à deux groupes principaux : ceux où la protéine BCR-ABL est réactivée (la prolifération cellulaire dépend alors toujours de la voie de signalisation de cette protéine) et ceux où la protéine BCR-ABL demeure inactivée par le mésylate d'imatinib, mais où de nouvelles voies de signalisation deviennent activées. Alors que la résistance primaire au mésylate d'imatinib semble surtout associée à l'amplification du gène BCR-ABL, la résistance secondaire (perte de la réponse ou progression de la maladie) semble associée à l'apparition de mutations du gène BCR-ABL (voir ci-dessous).

Mécanismes de résistance à l'imatinib actuellement connus

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

L'utilité clinique de détecter ces mutations reste à prouver, puisque l'on a décrit de telles mutations chez des patients traités par le mésylate d'imatinib sans signe de progression de la maladie. De plus, quel que soit le traitement, le type de prise en charge à mettre en place en cas de résistance dépend du stade de la LMC. La prévalence de la résistance clinique et moléculaire est nettement plus élevée dans la LMC en crise blastique ou en phase accélérée que dans la LMC phase chronique.

Pharmacocinétique

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

Absorption : La biodisponibilité absolue moyenne de l'imatinib en gélule est de 98 %. Le coefficient de variation de la SSC des concentrations plasmatiques de l'imatinib va de 40 à 60 %, après l'administration d'une dose par voie orale. L'administration d'imatinib avec un repas riche en lipides réduit le taux d'absorption (réduction de 11 % de la C_{max} et allongement de 1,5 h du t_{max}) et diminue légèrement la SSC (7,4 %) par rapport à l'administration à jeun.

Distribution : D'après les expériences menées *in vitro*, la liaison de l'imatinib aux protéines plasmatiques, à des concentrations cliniquement pertinentes, est d'environ 95 %. L'imatinib se lie surtout à l'albumine et à l' α 1-glycoprotéine acide et n'a que peu d'affinité pour les lipoprotéines.

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

Métabolisme : Le CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme de l'imatinib. D'autres isoenzymes, dont le CYP1A2, le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2C19, jouent un rôle mineur dans le métabolisme du médicament.

Le principal métabolite actif circulant chez l'humain est un dérivé N-déméthylé de la pipérazine, produit surtout par le CYP3A4. *In vitro*, la puissance de ce métabolite est similaire à celle de la molécule mère. La SSC plasmatique du métabolite est d'environ 15 % de celle de l'imatinib et sa demi-vie terminale est d'environ 40 heures à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite CGP74588 N-déméthylé s'est révélée être comparable à celle de la molécule mère chez des volontaires en bonne santé et chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), même si la distribution sanguine et la liaison protéïnique variaient entre les patients atteints de LMA. Chez certains patients atteints de LMA, la fraction libre des deux composés a été significativement plus élevée, ce qui a augmenté leur recaptage par les cellules sanguines.

Dans le cadre d'une étude de phase I, l'administration d'une dose quotidienne a entraîné une accumulation de 4 à 7 fois supérieure du métabolite CGP74588 à l'état d'équilibre, plus marquée que pour la molécule mère (voir Pharmacocinétique plasmatique). Cela pourrait tenir au fait que le taux de transformation du métabolite CGP74588 dans les hépatocytes humains est 53 % plus faible que celui du mésylate d'imatinib. La clairance métabolique réduite du CGP74588 est confirmée par des expériences *in vitro* qui montrent une affinité réduite du métabolite pour le CYP3A4 comparativement au STI571.

Excération : D'après le(s) composés retrouvé(s), après l'administration orale d'une dose d'imatinib marqué au C₁₄, environ 81 % de la dose sont éliminés en 7 jours dans les fèces (68 %

de la dose) et les urines (13 % de la dose). Environ 25 % de la dose est récupérée sous forme inchangée (5 % dans les urines, 20 % dans les fèces), le reste étant récupéré sous forme de métabolites.

Pharmacocinétique plasmatique : La demi-vie ($t_{1/2}$) d'environ 18 heures observée chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'imatinib par voie orale suggère que l'administration une fois par jour est appropriée. Le profil pharmacocinétique plasmatique de l'imatinib a été analysé chez des patients atteints de LMC le 1^{er} jour, puis le 7^e ou le 28^e jour, alors que l'état d'équilibre était atteint. La SSC moyenne de l'imatinib augmente de façon linéaire et est proportionnelle à la dose administrée par voie orale entre 25 mg et 1 000 mg. L'administration de doses multiples n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imatinib et l'accumulation du médicament est de 1,5 à 2,5 fois plus élevée à l'état d'équilibre lorsque le mésylate d'imatinib est administré une fois par jour.

Compte tenu de l'influence du poids sur la clairance de l'imatinib, la clairance moyenne du médicament devrait être de 8,5 l/h chez un patient pesant 50 kg et de 11,8 l/h chez un patient pesant 100 kg. Cette fluctuation n'est pas assez importante pour justifier l'ajustement de la posologie en fonction du poids. La pharmacocinétique de l'imatinib n'est pas affectée par le sexe.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Au total, 31 enfants atteints de LMC en phase chronique ($n = 15$) ou en crise blastique ($n = 4$) ou atteints de leucémie aiguë ($n = 12$) ont participé à un essai de phase I d'augmentation de la dose. Cet essai n'a pas permis de déterminer la dose efficace chez l'enfant. Ces patients étaient lourdement prétraités : 45 % d'entre eux avaient subi une greffe de moelle osseuse, tandis que 68 % avaient suivi une polychimiothérapie. Les patients nouvellement diagnostiqués ou admissibles à une greffe de moelle osseuse n'ont pas été étudiés. L'âge médian des participants était de 14 ans (plage de 3 à 20 ans). Parmi les 31 patients, 12 étaient âgés entre 3 et 11 ans au début de l'étude, 17 étaient âgés entre 12 et 18 ans, et deux patients seulement avaient plus de 18 ans. Les patients ont reçu du mésylate d'imatinib à raison de 260 mg/m²/jour ($n = 6$), de 340 mg/m²/jour ($n = 11$), de 440 mg/m²/jour ($n = 8$) ou de 570 mg/m²/jour ($n = 6$). La posologie ayant été calculée en fonction de la surface corporelle, certains patients ont reçu une dose plus élevée que la dose thérapeutique recommandée chez les adultes; les données sur l'effet d'une telle pratique sur l'innocuité chez les enfants sont limitées.

Tout comme chez les adultes, l'imatinib a été rapidement absorbé chez les enfants après son administration orale dans le cadre d'études de phase I et II. Chez les enfants ayant reçu une dose de 260 ou de 340 mg/m²/jour, l'exposition à l'imatinib a été similaire à celle observée chez les adultes ayant reçu une dose de 400 ou de 600 mg, respectivement, mais l'échantillon était de petite taille. Chez les enfants ayant reçu une dose de 340 mg/m²/jour, la SSC₀₋₂₄ au 8^e jour a révélé une accumulation de médicament 1,7 fois plus élevée qu'au 1^{er} jour, après l'administration répétée d'une dose unquotidienne. Comme chez les adultes, la pharmacocinétique a varié considérablement entre les sujets et le coefficient de variation de la SSC₀₋₂₄ se situait entre 21 % (260 mg/m²/jour) et 68 % (570 mg/m²/jour). La SSC n'a pas augmenté proportionnellement à la

dose dans l'éventail posologique étudié. Le métabolite actif CGP74588 a représenté environ 20 % de la SSC de l'imatinib. La clairance plasmatique totale est d'environ 8 à 10 l/h à l'état d'équilibre. La SSC plasmatique de l'imatinib est significativement plus faible ($p = 0,02$) chez les enfants âgés entre 2 ans et moins de 12 ans (29,3 mcg*h/ml) que chez ceux âgés entre 12 ans et moins de 20 ans (34,6 mcg*h/ml). Toutefois, la différence entre les deux groupes d'âge semble ne pas être significative sur le plan clinique puisqu'elle n'est que de 15 % (moyenne géométrique de 29,3 chez les enfants comparativement à 34,6 chez les adolescents). Dans les deux groupes d'âge, l'exposition selon la SSC correspond aux valeurs de la SSC₀₋₂₄ chez les adultes (comprises entre 24,8 et 39,7 mcg*h/ml), correspondant à des doses quotidiennes de 400 mg et de 600 mg, respectivement.

Personnes âgées : D'après une analyse démographique sur la pharmacocinétique, l'âge du patient influence le volume de distribution de l'imatinib (augmentation de 12 % chez les patients âgés de plus de 65 ans). Cette variation ne serait pas significative sur le plan clinique.

Insuffisance hépatique : Dans le cadre d'une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Tableau 10), l'exposition moyenne à l'imatinib (SSC normalisée en fonction de la dose) n'a pas différé de manière significative de celle observée chez des patients dont la fonction hépatique est normale. L'exposition au médicament a tendance à augmenter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (augmentation d'environ 45 % comparativement aux patients dont la fonction hépatique est normale). Dans cette étude, la dose pouvait atteindre 500 mg/jour en cas d'insuffisance hépatique légère, 400 mg/jour en cas d'insuffisance hépatique modérée et 300 mg/jour en cas d'insuffisance hépatique grave.

Parmi les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, 29 % ont présenté des événements indésirables graves avec la dose de 100 mg, 60 % en ont présenté avec la dose de 200 mg et 50 %, avec la dose de 300 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 10 : Classification de l'insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique	Épreuves de la fonction hépatique
Légère	Taux de bilirubine total : = 1,5 LSN SGOT : > LSN (normal ou < LSN si taux de bilirubine total > LSN)
Modérée	Taux de bilirubine total : > 1,5 à 3,0 LSN SGOT : toute anomalie
Grave	Taux de bilirubine total : > 3 à 10 LSN SGOT : toute anomalie

LSN = limite supérieure de la normale

SGOT = transaminase glutamique oxalo-acétique sérique

Insuffisance rénale : L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés par les reins en quantité significative.

Dans le cadre d'une étude menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale (légère, modérée

ou grave, voir le Tableau 11 : Classification de l'insuffisance rénale), l'exposition moyenne à l'imatinib (SSC normalisée en fonction de la dose) a été de 1,5 à 2 fois plus élevée que chez des patients dont la fonction rénale est normale, ce qui correspondait à une élévation du taux plasmatique de l' α 1-glycoprotéine acide, une protéine à laquelle l'imatinib est fortement lié. Une corrélation entre l'incidence des événements indésirables graves et une diminution de la fonction rénale a été mise en évidence ($p = 0,0096$). Dans le cadre de cette étude, les patients atteints d'insuffisance rénale légère ont reçu une dose de 800 mg/jour, tandis que ceux atteints d'insuffisance rénale modérée ont reçu une dose de 600 mg/jour. La dose de 800 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée en raison du nombre limité de patients inscrits. De même, seulement deux patients atteints d'insuffisance rénale grave ont participé à l'étude et ils ont reçu une faible dose (100 mg). Aucune dose plus élevée n'a été étudiée chez ces patients. Aucun patient sous hémodialyse n'a été inscrit à l'étude. Les effets du mésylate d'imatinib n'ayant pas été suffisamment étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et chez ceux sous hémodialyse, un traitement par l'imatinib ne peut pas être recommandé chez ces patients. Il faut faire preuve de prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et il faut instaurer le traitement à la dose minimale recommandée de 400 mg/jour chez ces patients. La dose doit être réduite si elle est mal tolérée. Si le patient la tolère bien, la dose peut être augmentée en l'absence d'efficacité. Comme la dose de 800 mg n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, elle ne peut pas être recommandée chez ces patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 11 : Classification de l'insuffisance rénale

Insuffisance rénale	Épreuves de la fonction rénale
Légère	ClCr = de 40 à 59 ml/min
Modérée	ClCr = de 20 à 39 ml/min
Grave	ClCr = < 20 ml/min

ClCr = clairance de la créatinine

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs du CYP3A4 : Chez des sujets en bonne santé ayant reçu à la fois du mésylate d'imatinib et une seule dose de kéroconazole (inhibiteur du CYP3A4), une augmentation significative de l'exposition à l'imatinib (augmentation moyenne de 26 % de la C_{max} et de 40 % de la SSC) a été observée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Substrats du CYP3A4 : L'imatinib a augmenté la C_{max} (x 2) et la SSC (x 3,5) moyennes de la simvastatine (substrat du CYP3A4), ce qui indique que l'imatinib inhibe le CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Inducteurs de la CYP3A4 : L'administration de 600 mg/jour de rifampicine durant 8 jours à 14 volontaires adultes en bonne santé, suivie d'une seule dose de 400 mg de mésylate d'imatinib, a multiplié par 3,8 la clairance de la dose orale d'imatinib (IC à 90 % : 3,5 à 4,3). L'administration de rifampicine a également fait baisser la valeur moyenne de la C_{max} de 54 %, de la SSC_{0-24h} de 68 % et de la $SSC_{0-\infty}$ de 74 %, comparativement à un traitement sans rifampicine. Chez les

patients pour lesquels la rifampicine est indiquée, ou tout autre inducteur du CYP3A4, il faudrait envisager un autre traitement produisant moins d'induction enzymatique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Études *in vitro* sur l'inhibition des cytochromes : D'après des études menées sur les microsomes hépatiques chez l'humain, l'imatinib est un puissant inhibiteur compétitif du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4/3A5 (valeurs de K_i de 27, 7,5 et 8 μ M, respectivement). L'imatinib est susceptible d'augmenter la concentration sanguine des médicaments qui sont des substrats du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4/3A5 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

En plus de l'ingrédient actif (mésylate d'imatinib), chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

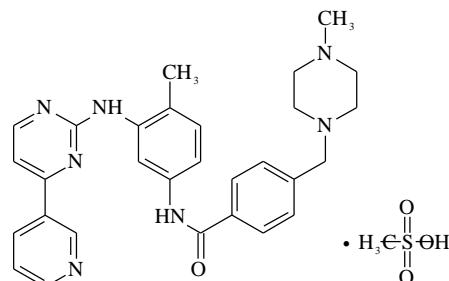
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Mésylate d'imatinib

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

Formule moléculaire : C₂₉H₃₁N₇O • CH₄O₃S

Poids moléculaire : 589,7 g/mol



Formule
développée :

Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité : Extrêmement soluble dans l'eau et extrêmement à légèrement soluble dans le méthanol

Profil qualitatif de solubilité en fonction du pH :

Milieu*	pH final	Solubilité (mg/ml)	Dose la plus élevée (400
0,01N HCl	3,7	> 20	< 20
0,1N HCl	1,7	> 20	< 20
PB pH 2,5	3,5	> 20	< 20
PB pH 3,5	4,5	> 20	< 20
PB pH 4,5	4,9	> 20	< 20
PB pH 5,5	5,2	> 20	< 20
PB pH 6,0	5,0	9,95	40
PB pH 6,8	6,0	0,22	1 818

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

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

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

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

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

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

Point de fusion : 222 – 230 °C (ACD)

Hygroscopicité : Le mésylate d'imatinib est légèrement hygroscopique.

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

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

ÉTUDES CLINIQUES

Essais comparatifs sur la biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutations, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le taux d'absorption de l'imatinib ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique (1 comprimé à 400 mg) d' APO-IMATINIB (mésylate d'imatinib) ou de ^{Pr}Gleevec® (mésylate d'imatinib) chez 22 volontaires. Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Imatinib (dose unique de 400 mg : 1 x 400 mg) À partir de paramètres mesurés/sujets à jeun				
Paramètre	APO-IMATINIB Apotex Inc.) (Canada)	Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV %)		
		Gleevec ^{®†} (Novartis Pharmaceuticals Inc.) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)	90 % Intervalle de confiance (%)
SSC _T (ng•h/ml)	34 086,9 35 336,9 (26,6)	34 747,5 35 965,2 (26,4)	98,10	92,50 – 104,04
SSC _{inf} (ng•h/ml)	35 018,6 36 305,9 (26,5)	35 638,0 36 915,0 (26,5)	98,26	92,64 – 104,23
C _{max} (ng/ml)	2 026,4 2 105,2 (28,9)	2 123,7 2 208,5 (29,4)	95,42	89,23 – 102,04
T ^{max} ▲ (h)	3,33 (2,33 – 12,00)	3,67 (2,00 – 6,00)		
T _½ [§] (h)	13,98 (15,4)	13,81 (16,0)		

[#] Pour la séquence du traitement équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes géométriques. Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC).

▲ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

† Gleevec[®] est fabriqué par Novartis Pharmaceuticals Inc. et a été acheté au Canada.

Leucémie myéloïde chronique

Leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (adultes)

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

Les patients traités par le mésylate d'imatinib ont reçu 400 mg/jour de médicament. La dose pouvait passer de 400 à 600 mg/jour, puis de 600 à 800 mg/jour. Les patients recevant le traitement d'association INF + Ara-C ont reçu une dose cible d'IFN à raison de 5 MU/m²/jour par voie sous-cutanée. Une dose de 20 mg/m²/jour de cytarabine (Ara-C) leur a également été administrée par voie sous-cutanée pendant 10 jours par mois, jusqu'à l'obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCC) confirmée par deux analyses cytogénétiques consécutives réalisées à trois mois d'intervalle maximum. Au cours de cet essai, un traitement préalable par l'hydroxyurée avait permis de ramener au moins 80 % des patients aux conditions de départ. Le nombre médian de globules blancs est passé de 90 x 10⁹/l au moment du diagnostic à 19 x 10⁹/l. De plus, l'administration concomitante d'hydroxyurée durant les six premiers mois de l'étude a été autorisée chez 44,6 % des patients traités par le mésylate d'imatinib et chez 74,3 % de ceux recevant le traitement d'association (IFN + Ara-C) afin de maintenir le nombre de globules blancs inférieur à 20 x 10⁹/l.

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

Le principal paramètre d'efficacité de l'étude était la survie sans progression. La progression était définie par la survenue de l'un des événements suivants : progression vers la phase accélérée ou la crise blastique, décès, perte de la RHC ou de la RCM, augmentation du nombre de globules blancs malgré un traitement approprié chez les patients n'obtenant pas une RHC. Les principaux paramètres secondaires étaient les suivants : RCM, RHC, maladie résiduelle minimale (réponse moléculaire), délai précédent la phase accélérée ou la crise blastique, survie et qualité de vie. Les données relatives à la réponse sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12 : Réponse dans l'étude sur la LMC nouvellement diagnostiquée (traitement de première intention), données à 84 mois

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

* p < 0,001, test exact de Fischer

¹ Critère de réponse hématologique (confirmation de toutes les réponses après ≥ 4 semaines) : taux de globules blancs $< 10 \times 10^9 /l$; taux de plaquettes $< 450 \times 10^9 /l$; taux de myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique $< 5\%$; absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang périphérique; taux de basophiles $< 20\%$; absence d'atteinte extramédullaire.

² Critères de réponse cytogénétique : Réponse complète (0 % de métaphases Ph+) ou partielle (1 – 35 %).

³ La réponse cytogénétique non confirmée se fonde sur une seule analyse cytogénétique de la moelle osseuse; par conséquent, une analyse subséquente de la moelle osseuse aurait pu révéler une baisse de la réponse cytogénétique chez les patients ayant présenté une réponse cytogénétique complète ou partielle non confirmée.

⁴ Critère de réponse moléculaire majeure : Dans le sang périphérique, diminution ≥ 3 logarithmes de la quantité de transcrits BCR-ABL (mesurée en temps réel par épreuve quantitative de transcriptase inverse-PCR) par rapport aux valeurs initiales normalisées.

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

Pour l'analyse des résultats à long terme, les patients ayant reçu le mésylate d'imatinib après répartition aléatoire ont été comparés à ceux ayant reçu l'association IFN + Ara-C après répartition aléatoire. Les patients passés dans l'autre groupe de traitement avant la progression de la maladie n'ont pas été exclus au moment de la permutation; les événements survenus après

la permutation ont été attribués au traitement assigné au hasard au départ.

Après sept ans de suivi, 93 patients traités par le mésylate d'imatinib (16,8 %) ont vu leur maladie progresser : progression vers la phase accélérée ou la crise blastique (37 [6,7 %]); perte de la RCM (31 [5,6 %]); perte de la RHC ou augmentation du nombre de globules blancs (15 [2,7 %]); décès non lié à la LMC (10 [1,8 %]). Dans le groupe traité par l'association IFN + Ara-C, 165 cas de progression de la maladie (29,8 %) ont été signalés, dont 130 sont survenus pendant le traitement de première intention. Dans ce groupe, les cas de progression étaient répartis comme suit : progression vers la phase accélérée ou la crise blastique (61 [11 %]); perte de la RCM (31 [5,6 %]); perte de la RHC (46 [8,3 %]); augmentation du taux de globules blancs (18 [3,3 %]); décès non lié à la LMC (5 [0,9 %]).

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

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

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

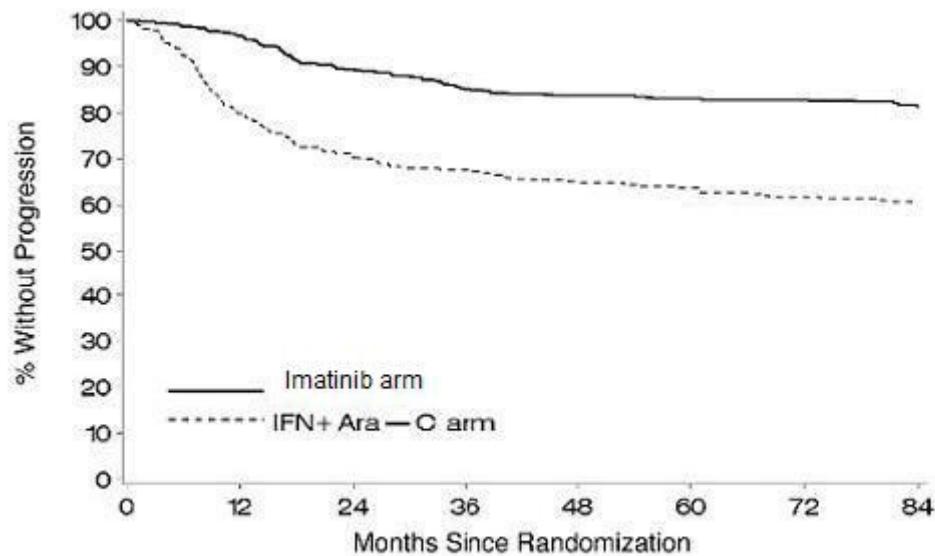
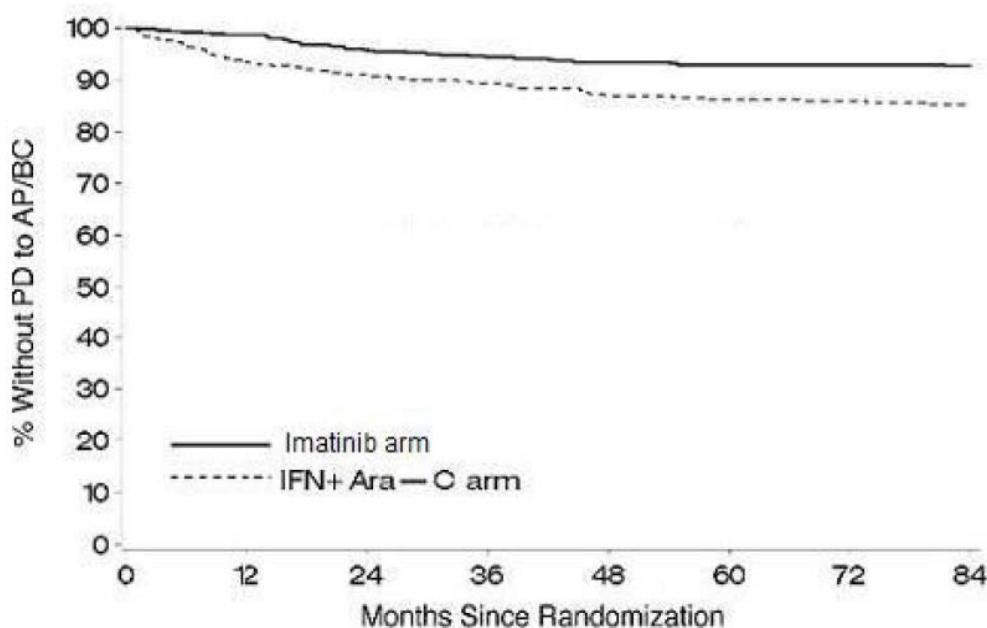


Figure 2 Délai avant la progression de la maladie vers la phase accélérée ou la crise blastique (principe de l'analyse en intention de traiter)



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

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

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

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

Leucémie myéloïde chronique nouvellement diagnostiquée (enfants)

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

LMC en phase chronique tardive et en phase avancée

Trois études de phase II internationales, de grande envergure, ouvertes et non contrôlées ont été menées chez des patients porteurs du chromosome Philadelphie (Ph+) atteints de LMC en phase avancée, blastique ou accélérée, de LMC en crise myéloblastique ou de LMC en phase chronique qui étaient résistants/réfractaires au traitement par l'interféron alpha (IFN) ou ne le toléraient pas. Environ 45 % des patients étaient des femmes et 6 % étaient de race noire. Dans les études cliniques, de 38 à 40 % des patients étaient âgés de 60 ans ou plus et de 10 à 12 %, de 70 ans ou plus.

Phase chronique, échec du traitement par l'IFN : 532 patients, répartis en trois grands groupes selon leur réponse à l'IFN administré antérieurement (échec hématologique [29 %], échec cytogénétique [35 %] ou intolérance à l'interféron [36 %] ont reçu une dose de départ de 400 mg d'imatinib. Ces patients, qui avaient reçu auparavant $\geq 25 \times 10^6$ UI/semaine d'IFN pendant une durée médiane de 14 mois, étaient atteints de LMC en phase chronique tardive dont le diagnostic remontait à 32 mois (médiane). Le principal paramètre d'efficacité était le taux de RCM (réponse complète + partielle [0 à 35 % de métaphase Ph+ dans la moelle osseuse]). La durée médiane du traitement a été de 29 mois, 81 % des patients ayant été traités pendant 24 mois ou plus (31,5 mois maximum). Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentées au Tableau 13. Dans le cadre de cette étude, 65 % des patients ont obtenu une RCM qui a été confirmée chez 59 % d'entre eux. Quarante-huit pour cent des patients ont obtenu une RCC qui a été confirmée chez 38 % d'entre eux.

Phase accélérée : 235 patients atteints de LMC en phase accélérée ont été inscrits. Les 77 premiers patients admis ont reçu une dose de départ de 400 mg, mais le protocole a été modifié par la suite pour permettre l'administration d'une dose plus élevée et les 158 patients restants ont reçu une dose de départ de 600 mg.

Le principal paramètre d'efficacité a été le taux de réponse hématologique (réponse hématologique complète; absence de signe de leucémie [disparition des cellules blastiques de la moelle et du sang, mais sans la normalisation absolue du sang périphérique comme dans le cas d'une réponse complète]; retour à la LMC en phase chronique). La durée médiane du traitement a été de 18 mois, 45 % des patients ayant été traités pendant au moins 24 mois (35 mois maximum). Une réponse hématologique confirmée a été obtenue par 72 % des patients (Tableau 13). Il est important de noter que 27 % des patients ont également obtenu une RCM qui a été confirmée chez 21 % d'entre eux. Vingt pour cent des patients ont obtenu une RCC qui a été confirmée chez 16 % d'entre eux. Chez les patients ayant reçu la dose de 600 mg, le taux de survie sans progression a été estimé à 50 % et la survie globale, à 66 %, à 24 mois. D'après une analyse multifactorielle, la dose de 600 mg a retardé la progression de la maladie, que la valeur cible soit obtenue ou non pour le taux de plaquettes ($\geq 100 \times 10^9/l$), le taux sanguin de cellules blastiques ($< 15 \%$) et le taux d'hémoglobine ($\geq 10 \text{ g/l}$).

Crise myéloblastique : 260 patients atteints de LMC en crise myéloblastique ont été inscrits. Parmi ceux-ci, 165 (63 %) avaient reçu une chimiothérapie pour traiter leur maladie en phase accélérée ou en crise blastique (« patients déjà traités »), tandis que 95 (37 %) n'avaient jamais été traités (« patients non traités »). Les 37 premiers patients admis ont reçu une dose de départ

de 400 mg, mais le protocole a été modifié par la suite pour permettre l'administration d'une dose plus élevée et les 223 patients restants ont reçu une dose de départ de 600 mg.

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

Tableau 13 Réponse obtenue dans le cadre des autres études menées sur la LMC

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

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

RHC : étude sur la LMC en phase chronique (taux de globules blancs $< 10 \times 10^9/l$, taux de plaquettes

$< 450 \times 10^9/l$, taux sanguin de myélocytes + métamyélocytes $< 5 \%$, absence de cellules blastiques et de promyélocytes dans le sang, taux de basophiles $< 20 \%$, absence d'atteinte extramédullaire); études sur la LMC en phase accélérée et en crise blastique (NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, absence de cellules blastiques dans le sang, taux de cellules blastiques dans la moelle osseuse $< 5 \%$ et absence d'atteinte extramédullaire).

ASL : mêmes critères que pour la RHC sauf : NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ et taux de plaquettes $\geq 20 \times 10^9/l$ (études sur la LMC en phase accélérée et en crise blastique).

RPC : taux de cellules blastiques dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique $< 15 \%$, taux de cellules blastiques + promyélocytes dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique $< 30 \%$, taux de basophiles dans le sang périphérique $< 20 \%$, absence d'atteinte extramédullaire sauf rate et foie (études sur la LMC en phase accélérée et en crise blastique).

² Critères de réponse cytogénétique : Réponse majeure = réponse complète (0 % de métaphases Ph+) + partielle (de 1 à 35 %).

³ Réponse cytogénétique complète confirmée par une deuxième analyse cytogénétique de la moelle osseuse, au moins un mois après la première analyse.

Le délai médian avant l'obtention d'une réponse hématologique a été d'un mois.

La RCM s'est maintenue pendant deux ans après l'obtention de la réponse initiale chez environ 87,8 % des patients atteints de LMC en phase chronique tardive, dont le diagnostic remontait à 32 mois (médiane). Après deux ans de traitement, la maladie n'était entrée ni en phase accélérée ni en crise blastique chez environ 85,4 % des patients, et la survie globale a été estimée à 90,8 % (88,3; 93,2).

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

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

Leucémie lymphoblastique aiguë

LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée

Le mésylate d'imatinib, administré en monothérapie comme traitement d'induction dans le cadre d'un essai contrôlé mené chez 55 patients âgés de ≥ 55 ans atteints de LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée (ADE10), a augmenté le taux de rémission hématologique complète de manière significative, comparativement à une chimiothérapie d'induction (96,3 % p/r à 50 %; $p = 0,0001$).

Tableau 14 : Effet du mésylate d'imatinib dans le traitement de la LLA Ph+ nouvellement diagnostiquée (600 mg/jour)

Étude	ADE10 [§] (étude contrôlée)	
	Traitement d'induction par le MÉSYLATE D'IMATINIB	Chimiothérapie par le MÉSYLATE D'IMATINIB
n (patients évaluables pour RHC)	27	26
RHC (%)	96	50*
IC à 95 %	81 – 100	30 – 70
n (total)	28	27

Étude	ADE10 [§] (étude contrôlée)	
	Traitement d'induction par le MÉSYLATE D'IMATINIB	Chimiothérapie par le MÉSYLATE D'IMATINIB
SSM à un an (%)		54
SG à un an (%)		54

RHC = réponse hématologique complète

* $p < 0,01$

[§] Après le traitement d'induction (le traitement d'induction a entraîné une rémission complète dans les deux groupes).

LLA Ph+ en rechute ou réfractaire

Dans le cadre de l'étude 0109, 43 patients atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire au total ont reçu une dose de départ de 600 mg, tandis que trois patients atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire ont reçu une dose 400 mg.

Chez ces derniers, les résultats ont montré que la dose de départ de 400 mg était insuffisante pour obtenir une réponse hématologique.

Tableau 15 : Effet du mésylate d'imatinib dans le traitement de la LLA Ph+ en rechute ou réfractaire (600 mg/jour)

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

¹ Quarante-trois patients sur 46 étaient atteints de LLA Ph+ en rechute ou réfractaire.
ASL = aucun signe de leucémie
RHC = réponse hématologique complète
RPC = retour à la phase chronique

Le délai médian avant l'obtention d'une réponse hématologique a été d'un mois.

Le durée médiane de la réponse hématologique a été de 3,42 mois.

Le délai médian avant la progression de la maladie a été de 2,56 mois avec la dose de départ de 600 mg.

Syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP)

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Sept patients

atteints de SMD/SMP ont participé à cette étude dans le cadre de laquelle ils ont reçu 400 mg de mésylate d'imatinib par jour. Les patients ayant participé à cette étude étaient âgés entre 20 et 86 ans. De plus, douze études de cas et une étude clinique publiées ont évalué 24 autres patients atteints de SMD/SMP âgés entre 2 et 79 ans. Ces patients ont également reçu une dose de 400 mg/jour de mésylate d'imatinib, à l'exception de trois patients qui ont reçu des doses inférieures. Sur les 31 patients au total, 14 (45 %) ont présenté une réponse hématologique complète et 9 (29 %), une réponse cytogénétique complète (réponse majeure ou partielle chez 39 %). Il convient de noter la présence d'une translocation, touchant habituellement les chromosomes t5q33 ou t4q12 et entraînant un réarrangement du gène du PDGFR chez 14 patients évaluables. Tous ces patients ont présenté une réponse hématologique (complète chez 12 d'entre eux). La réponse cytogénétique a été évaluée chez 11 des 14 patients, qui ont tous présenté une réponse (complète chez 9 patients). Deux patients seulement sur les 16 (13 %) sans translocation associée à un réarrangement du gène du PDGFR ont obtenu une réponse hématologique complète, et un seul patient (6 %) a présenté une réponse cytogénétique majeure. Un autre patient, porteur d'un réarrangement du gène du PDGFR et en rechute moléculaire après une greffe de moelle osseuse, a présenté une réponse moléculaire. La durée médiane du traitement, qui était de 12,9 mois (0,8 à 26,7) chez les sept patients de l'étude B2225, allait d'une semaine à plus de 18 mois chez les patients ayant répondu au traitement dont il est fait mention dans les publications. Les résultats sont présentés au Tableau 16.

Tableau 16 Réponse dans le traitement du SMD/SMP

	n	Réponse hématologique complète (%)	Réponse cytogénétique (%)
	(nombre de patients)		
Population totale	31	14 (45)	12 (39)
Chromosome t5 en cause	12	12 (100)	10 (83)
Chromosome t4 en cause	2	2 (100)	1 (50)
Autres/sans translocation	16	2 (13)	1 (6)
Rechute moléculaire	1	NÉ	NÉ

NÉ : non évaluable

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

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d'imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Cinq patients atteints de mastocytose systémique agressive (MSA) ont participé à cette étude dans le cadre de laquelle ils ont reçu de 100 à 400 mg de mésylate d'imatinib par jour. Ces cinq patients étaient âgés entre 49 et 74 ans. De plus, dix études de cas et séries de cas publiées ont évalué 25 autres patients atteints de MSA âgés entre 26 et 85 ans. Ces patients ont également reçu du mésylate d'imatinib à raison de 100 à 400 mg par jour. Sur les 30 patients au total, 10 (33 %) ont présenté une réponse hématologique complète et 9 (30 %), une réponse hématologique partielle (taux de réponse global de 63 %).

Les anomalies cytogénétiques de 21 des 30 patients atteints de MSA traités par le mésylate d’imatinib ont été évaluées à partir des rapports publiés et des résultats de l’étude B2225. Sur ces 21 patients, huit ont présenté un réarrangement de type FIP1L1-PDGFR α (ou une délétion de CHIC2). Cette anomalie cytogénétique touche surtout les hommes atteints d’éosinophilie en association avec une mastocytose systémique. Deux patients étaient porteurs d’une mutation de Kit dans le domaine juxtamembranaire (Phe522Cys et K509I, respectivement). Des 16 patients sans anomalie cytogénétique décelable ou connue, 50 % ont obtenu une réponse hématologique (sept réponses partielles et une réponse complète) avec le traitement par le mésylate d’imatinib. Quatre patients porteurs de la mutation D816V de c-Kit et un patient qui était atteint à la fois de LMC et de MS ont obtenu une réponse hématologique complète avec le traitement par le mésylate d’imatinib. La plupart des cas publiés de MSA porteurs de la mutation D816V de c-Kit ne sont pas considérés comme sensibles au mésylate d’imatinib. La durée médiane du traitement par le mésylate d’imatinib chez les patients atteints de MSA de l’étude B2225 a été de 13 mois (1,4 à 22,3 mois), alors qu’elle était d’un mois à plus de 30 mois chez les patients ayant répondu au traitement dont il est fait mention dans les publications médicales. Le Tableau 17 résume les taux de réponse au mésylate d’imatinib dans le traitement de la MSA.

Tableau 17 Réponse dans le traitement de la MSA

Anomalies cytogénétiques	Nombre de patients	Réponse hématologique complète	Réponse hématologique partielle
Kinase de fusion FIP1L1-PDGFR α (ou délétion de CHIC2)	8	8 (100 %)	0 (0 %)
Mutation dans le domaine juxtamembranaire	2	0 (0 %)	2 (100 %)
Anomalies cytogénétiques inconnues ou non décelées	16	1 (6 %)	7 (44 %)
Mutation D816V	4	1* (25 %)	0 (0 %)
Total	30	10 (33 %)	9 (30 %)

* Patient atteint à la fois de LMC et de MSA

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

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d’imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Dans le cadre de cette étude, 14 patients atteints de SHE/LCE ont reçu du mésylate d’imatinib à raison de 100 à 1 000 mg par jour (la dose recommandée pour cette indication va de 100 à 400 mg/jour). Ces patients étaient âgés entre 16 et 64 ans. De plus, 42 études de cas et séries de cas publiées ont évalué 170 autres patients atteints de SHE/CLE âgés entre 11 et 78 ans. Ces patients ont reçu du mésylate d’imatinib à raison de 75 à 800 mg par jour. Les résultats sont présentés au Tableau 18.

Tableau 18 Réponse dans le traitement du SHE/de la LCE

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

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

Une étude clinique de phase II multicentrique et ouverte (étude B2225) a été réalisée pour évaluer le mésylate d’imatinib dans diverses populations de patients atteints de maladies potentiellement mortelles associées aux tyrosines-kinases Abl, Kit ou PDGFR. Douze patients atteints de DFSP ont participé à cette étude et ont reçu du mésylate d’imatinib à raison de 800 mg par jour. Le paramètre principal d’efficacité était le taux de réponse objective. Les patients ayant participé à cette étude étaient âgés entre 23 et 75 ans. La tumeur était métastatique ou en rechute locale après une exérèse initiale, et aucune exérèse supplémentaire n’était envisageable lors de l’inscription à l’étude.

La durée médiane du traitement dans l’étude B2225 a été de 6,2 mois et la durée maximale, de 24,3 mois. Dans le cadre de cette étude, un des 12 patients atteints de DFSP a présenté une réponse complète (8 %), et huit patients (66 %), une réponse partielle, dont trois d’entre eux ont été guéris après une chirurgie. Les réponses au traitement sont décrites au Tableau 19.

Tableau 19 : Réponse dans le traitement de la DFSP

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

* Cinq patients guéris après une chirurgie.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administ	Doses (mg/kg)	Principales observations
Rat	i.v.	10, 30 et 100	Mort d'un rat ayant reçu la dose de 100 mg/kg, attribuée à une lésion pulmonaire due à la précipitation du composé. Bien toléré à 10 et 30 mg/kg.

Des doses supérieures à 100 mg/kg n'ont pas été administrées en raison de la solubilité réduite de l'imatinib à un pH neutre. Les doses faible et intermédiaire ont été bien tolérées. Toutefois, un des 10 rats ayant reçu la dose élevée est mort 30 minutes après l'avoir reçue. La mort a été attribuée à une lésion pulmonaire probablement secondaire à la précipitation du composé dans les capillaires pulmonaires. Aucun autre changement lié au traitement n'a été observé. D'après ces résultats, on estime que la dose maximale de STI571 pouvant être administrée sans symptôme chez le rat, par bolus i.v. injecté lentement, est de 30 mg/kg.

Toxicité subaiguë et chronique

Type d'étude	Espèce	Voie	Doses (mg/kg)	Observations
Voie intraveineuse				
2 semaines	Rat	i.v.	0,3, 3 et 30	Dose $\geq 0,3$ mg/kg : \downarrow du taux de leucocytes et de lymphocytes. Dose de 30 mg/kg : légère \downarrow des paramètres érythrocytaires et atrophie du thymus. Légère inflammation au site d'injection à toutes les doses. DSEIO : 3 mg/kg.
4 semaines	Rat	i.v.	0,1, 3 et 30	Aucune observation notable; \uparrow du poids de la prostate sans changement microscopique aux doses ≥ 3 mg/kg.
Augmentation de la dose	Chien	i.v.	3, 10 et 30	Dose de 30 mg/kg : \downarrow du nombre de globules blancs et du nombre absolu de neutrophiles, \uparrow du taux d'ALT. Signes cliniques : \downarrow de l'activité et hypersensibilité au toucher.
4 semaines	Chien	i.v.	3, 10 et 30	Dose de 10 mg/kg : changements limités à une \downarrow du nombre de globules blancs et de neutrophiles. Dose de 30 mg/kg : réaction locale au site d'injection, ataxie, \downarrow de l'activité, changements cutanés, \downarrow des paramètres érythrocytaires, du nombre de globules blancs et de neutrophiles, \uparrow du taux d'ALT, fibrose et nécrose périvasculaires, thrombose et œdème au site d'injection, \downarrow du poids des testicules sans changement microscopique.
4 semaines	Chien	i.v.	20 et 60 Perfusion de 3 h/jour pendant 7 jours, puis perfusion de 24 h	Dose de 60 mg/kg : mortalité. Doses ≥ 6 mg/kg : \uparrow de la granulopoïèse, \downarrow des paramètres érythrocytaires. Doses ≥ 2 mg/kg : \downarrow du nombre de globules blancs, changements biochimiques indiquant une toxicité hépatique, phlébite nécrosante, thrombose dans divers organes; stéatose médullaire. Dose de 60 mg/kg : \downarrow de l'érythropoïèse. Pas de DSEIO.
Voie intrapéritonéale				
2 semaines	Rat	i.p.	0,3, 3 et 30	Dose de 30 mg/kg : \downarrow des paramètres érythrocytaires et du taux de phosphatase alcaline. Inflammation du péritoine pariétal et viscéral. DSEO : 3 mg/kg, sauf réaction légère au site d'injection.
Voie orale				
2 semaines	Rat	p.o.	60, 200 et 600	Dose de 600 mg/kg : mortalité ou sacrifice précoce, détérioration de l'état général. À toutes les doses : marqueurs sériques de toxicité hépatique liée à la dose, hémorragies ovariennes, \uparrow des mitoses dans le foie; \downarrow du nombre de globules rouges, de globules blancs et de lymphocytes, hypocellularité médullaire. Doses ≥ 200 mg/kg : hypertrophie gastrique et signes de dégénérescence, dont vacuolisation, nécrose cellulaire isolée ou nécrose plus étendue dans divers tissus, surtout d'origine épithéliale; histiocytose. Dose de 600 mg/kg : hypertrophie des cellules de Kupffer, accumulation de macrophages dans les vaisseaux hépatiques et pulmonaires, atrophie des glandes thyroïde, salivaires et mammaires, des glandes de Harder, de la prostate et des vésicules séminales. Atrophie et histiocytose des tissus lymphoïdes. Tous ces effets sont liés à la dose.

Type d'étude	Espèce	Voie	Doses (mg/kg)	Observations
13 semaines	Rat	p.o.	6, 20 et 60	Dose de 60 mg/kg : présence de marqueurs sériques d'effets hépatiques. Doses de 20 et de 60 mg/kg : ↓ des paramètres érythrocytaires et de la densité cellulaire médullaire. Hyperplasie de l'épithélium transitionnel des papilles rénales et de la vessie à toutes les doses, minime à la dose de 6 mg/kg. Doses ≥ 20 mg/kg : hyperplasie des lymphocytes et des plasmocytes dans les ganglions lymphatiques. Dose de 60 mg/kg : ↑ des figures de mitose dans le foie, hémorragie ovarienne, vacuolisation des glandes de Harder, ↑ du taux de macrophages alvéolaires; hémorragie, hémosidérose et ↑ du taux d'histiocytes dans les ganglions mésentériques. Dose de 6 mg/kg : effets limités à des changements microscopiques au niveau du rein et de la vessie.
13 semaines (reprise)	Rat	p.o.	0,3, 1, 3 et 10	Absence d'effet à toutes les doses.
26 semaines	Rat	p.o.	5, 15 et 50	Dose de 50 mg/kg : mort de 2 mâles. Rougeur des oreilles et des pattes, strabisme, œdème des appendices et du museau, taches sèches au périnée et au pelage, apparence de sang ou d'urine jaune foncé au fond des cages. Légère ↓ du poids corporel (femelles). ↓ du taux de neutrophiles, d'éosinophiles, d'hématocrite, d'hémoglobine, de plaquettes; ↑ du VGM, de la TGMH, de la CGMH et de l'indice de distribution érythrocytaire. ↑ du taux d'AST, d'ALT, de protéines totales, d'albumine, de globuline; ↓ du rapport albumine/globuline, du taux de sodium, de cholestérol et de triglycérides. ↑ du poids du cœur (femelles), des glandes surrénales, du foie (mâles), de la thyroïde (mâles) et des ovaires; ↓ du poids de l'hypophyse (femelles) et des testicules. Hypertrophie du masséter et présence de nodules ovariens foncés ou rouges. Hémorragie et/ou kyste du corps jaune, présence de macrophages chargés d'hémosidérine dans les ovaires, accumulation de macrophages spumeux dans les poumons, angiectasie en foyer du cortex surrénalien, minéralisation et hyperplasie en foyer de l'épithélium du bassinet rénal et ostéof ormation en foyer. Doses ≥ 15 mg/kg : exophthalmie, tache humide au périnée, ↑ de la fréquence/incidence de chromodacryorrhée et d'écoulement pénien rouge. ↓ du taux de globules rouges et de plaquettes. ↑ du poids du cœur (mâles) et de la rate. Myéofibrose en foyer, atrophie des cellules acineuses des glandes de Harder, ↑ du taux de macrophages éosinophiles dans les ganglions mésentériques. Doses ≥ 5 mg/kg : salivation, présence d'une substance rouge dans la gueule, chromodacryorrhée, ↑ de la fréquence/incidence de chromorhinorrhée. La plupart des changements ont partiellement ou complètement disparu après la période de récupération. DSET = 5 mg/kg.

Type d'étude	Espèce	Voie	Doses (mg/kg)	Observations
2 semaines	Chien	p.o.	10, 30 et 100	Aucune mortalité. Vomissements et diarrhée occasionnels avec la dose de 100 mg/kg. Présence de marqueurs sériques d'atteinte hépatique, ↓ des paramètres érythrocytaires et ↓ du taux de globules blancs avec les doses de 30 et de 100 mg/kg. Dose de 100 mg/kg : ↑ du poids du foie et hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire ou médiolobulaire avec ↑ de la mitose et de l'apoptose, hyperplasie/hypertrophie (avec dégénérescence vacuolaire) de l'épithélium des canaux biliaires intrahépatiques et de la vésicule biliaire. Dégénérescence vacuolaire de la muqueuse gastrique et du bassinet rénal. Thrombi de fibrine dans les capillaires des villosités de l'intestin grêle, avec vascularite et œdème. Doses \geq 30 mg/kg : ↓ du poids du thymus; lyse lymphocytaire dans les organes lymphoïdes et hypocellularité médullaire (liée à la dose). DSEO : 10 mg/kg.
13 semaines	Chien	p.o.	3, 10, 30 et 100 (réduite à 50)	Mort d'un mâle traité à raison de 100 mg/kg, puis de 50 mg/kg. Doses \geq 10 mg/kg : diarrhée liée à la dose; ↓ du taux de globules rouges et hypocellularité médullaire chez certains animaux ; ↑ du poids des ovaires, inflammation hépatique; changements au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle; ↓ du poids de la thyroïde avec atrophie folliculaire; ↑ de l'hématopoïèse splénique. Doses $>$ 30 mg/kg : vomissements liés à la dose; ↓ du taux de globules blancs, présence de marqueurs sériques de toxicité hépatique; hyperplasie des canaux biliaires; dépôts pigmentés dans divers tissus; atrophie du thymus; atrophie en foyer des acini pancréatiques; ↓ de la spermatogenèse. Doses élevées : ↓ du poids des testicules, vacuolisation des hépatocytes et de l'épithélium des canaux biliaires; kyste du corps jaune contenant un liquide hémorragique ; après récupération, présence de fibrose péribiliaire. DSEO = 3 mg/kg.
4 semaines (exploratoire)	Chien	p.o.	100	État moribond (1 mâle). Salivation et vomissements, résistance au gavage, tremblements de la tête, diarrhée, ↓ de l'activité, coloration grise du pelage. ↓ modérée ou marquée de la prise d'aliments et ↓ du poids (réversible). Anémie légère ou modérée (↓ du taux de réticulocytes et ↓ modérée du taux de globules blancs consécutives à ↓ du taux de neutrophiles). Changements hépatiques : lésions dégénératives des voies biliaires (réversibles) et des hépatocytes (non réversibles), infiltrat inflammatoire, dépôt de pigment (surtout dans les cellules de Kupffer) et hyperplasie des canaux biliaires, fibrose péribiliale et ↑ de l'infiltration périvasculaire par les granulocytes et les précurseurs. Examen au microscope électronique : présence de corps myéliniques dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer. Analyse immunohistochimique : présence d'anticorps réagissant avec les nucléoles des hépatocytes et de cellules épithéliales des canaux biliaires.
2 semaines	Singe	p.o.	10, 30, 100 et 300 (réduire à 200)	Doses uniques de 200 et de 300 mg/kg non tolérées. Dose de 100 mg/kg : vomissements, ↓ du poids, légère ↓ du taux d'hématocrite, vacuolisation centrolobulaire. DSEO = 30 mg/kg.
13 semaines	Singe	p.o.	3, 15 et 75	Dose de 75 mg/kg/jour : ↓ des paramètres érythrocytaires, vomissements, pâleur des gencives et de la peau. Dose de 15 mg/kg/jour : pâleur des gencives et de la peau (1 femelle). Absence de changement macroscopique ou microscopique liée au produit testé. DSET = 15 mg/kg/jour.

Type d'étude	Espèce	Voie	Doses (mg/kg)	Observations
2 semaines, administration 2 f.p.j.	Singe	p.o.	20, 75 et 150 → 100	<p>Administration 2 fois par jour. Sacrifice imprévu du groupe ayant reçu les doses de 150 → 100 mg/kg à cause de la détérioration de l'état général. Signes cliniques aux doses ≥ 75 mg/kg : diarrhée, modification des fèces, pâleur des gencives et vomissements (avec ou sans nourriture). Doses de 150 → 100 mg/kg : ↑ du taux de créatinine, d'azote uréique du sang et de bilirubine totale et ↓ du taux de chlorure et de sodium; minéralisation en foyer et dilatation des tubules rénaux; néphrose tubulaire; vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires; atrophie du thymus.</p> <p>Toxicocinétique : Absence de différence apparente entre les animaux des 2 sexes quant à l'exposition au produit, augmentation de la concentration plasmatique proportionnelle à la dose. $SSC_{(0-18)}$: 1 160, 40 700 et 34 550 ng.h/ml (mâles), 3 270, 9 430 et 41 250 ng.h/ml (femmes).</p>
39 semaines, administration 2 f.p.j.	Singe	p.o.	15, 30, 80	<p>Résultats à 6 mois : Dose de 80 mg/kg administrée 2 fois par jour : ↓ du volume des fèces, diarrhée (mâles et femelles), rougeur de la conjonctive/des paupières, pâleur des gencives (mâles). ↓ de la consommation de nourriture et variation du poids (femelles).</p> <p>Doses ≥ 30 mg/kg : ↓ de la consommation de nourriture, variation du poids (mâles). ↓ du taux d'albumine.</p> <p>↓ du taux de globules rouges, d'hémoglobine, et d'hématocrite, ↑ du VGM, de la TGMH, de la CGMH.</p> <p>Présence de <i>Plasmodium</i> (malaria).</p> <p>Doses ≥ 15 mg/kg : selles molles. DSEIO : dose sans effet indésirable observé; DSEO : dose sans effet observé; DSET : dose sans effet toxique; VGM : volume globulaire moyen; TGMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine; CGMH : concentration globulaire moyenne en hémoglobine.</p>

La toxicité après l'administration en bolus par voie i.v. a été qualitativement similaire à celle observée avec une dose administrée par voie orale. Une irritation au site d'injection a été observée après l'administration dans une veine périphérique dans la plupart des études portant sur cette voie d'administration.

Des changements hématologiques légers ou modérés chez les rats, les chiens et les singes ont été observés avec des doses ≥ 20 , 10 et 75 mg/kg, respectivement. Les globules rouges ont généralement réagi à des doses légèrement inférieures à celles réduisant la production de globules blancs. Les changements survenus au niveau de la moelle osseuse correspondaient aux effets touchant le sang périphérique chez les rats et les chiens. Une atrophie des organes lymphoïdes, une lymphocytolyse et/ou une déplétion lymphocytaire ont été observées chez le rat et le chien qui ont reçu des doses ≥ 200 mg/kg et ≥ 30 mg/kg par voie orale, respectivement. Une baisse légère ou modérée de la spermatogenèse a été notée chez le chien qui a reçu ≥ 30 mg/kg et chez les rats traités à raison de 60 mg/kg dans le cadre de l'étude sur la reproduction. Une hypertrophie du corps jaune (avec liquide hémorragique) a également été signalée avec les doses ≥ 60 mg/kg (rats) et les doses de 100 → 50 mg/kg/jour (chiens). Le chien ayant reçu des doses ≥ 3 mg/kg/jour par voie orale a présenté une diarrhée. Le chien ayant reçu des doses ≥ 30 mg/kg et le singe ayant reçu des doses ≥ 75 mg/kg par voie orale ont présenté des vomissements. Une atrophie de la muqueuse intestinale, une dégénérescence vacuolaire de l'épithélium gastro-intestinal et une nécrose cellulaire isolée ont été observées avec les doses ≥ 10 mg/kg (chien) et ≥ 600 mg/kg (rat). Les effets observés sur la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, les testicules/ovaires et le tube digestif représentent une exagération des effets pharmacologiques de l'imatinib sur ses diverses cibles moléculaires.

Le rein a été un organe cible chez les rats et les singes. Chez les rats, une hyperplasie de l'épithélium transitionnel des papilles rénales et de la vessie a été observée avec les doses ≥ 6 mg/kg, sans perturbation des paramètres sériques ou urinaires. Ces observations pourraient illustrer l'effet irritant local de l'imatinib sur les voies urinaires, puisque ce composé produit une irritation locale modérée par voie intraveineuse. Des foyers de minéralisation et une dilatation des tubules rénaux ainsi qu'une néphrose tubulaire ont été signalés dans le cadre d'une étude de détermination de l'éventail posologique d'une durée de deux semaines dans le cadre de laquelle des singes ont reçu des doses de 150 → 100 mg/kg par voie orale. Des changements biochimiques suggérant une atteinte rénale (augmentation du taux d'azote uréique du sang et de créatinine; variation du taux d'électrolytes) ont également été observés.

Le foie a été un organe cible chez les rats et les chiens. Ces deux espèces ont présenté une augmentation du taux de transaminases et une baisse du taux de cholestérol, de triglycérides, des protéines totales et d'albumine. La toxicité hépatique a été plus marquée chez les chiens, qui présentaient plus de changements microscopiques tels qu'une nécrose hépatocellulaire multifocale (une seule cellule) et une nécrose unicellulaire des canaux biliaires, avec hyperplasie réactionnelle et/ou inflammation adjacente aux vaisseaux sanguins et aux canaux biliaires avec les doses ≥ 10 mg/kg. Cette toxicité a été encore plus marquée avec les doses de 100 → 50 mg/kg/jour. Après la période de récupération, les lésions hépatiques, plus marquées que dans l'étude principale, ont été associées à une fibrose péribiliaire et à une augmentation de l'incidence et de la gravité de l'hyperplasie des voies biliaires. Des anticorps anti-nucléolaires dans les hépatocytes et les cellules épithéliales des canaux biliaires ont été observés lors de

l'étude exploratoire de quatre semaines menée chez le chien.

Toxicité pour la fonction reproductive

Type d'étude	Espèce	Voie	Doses (mg/kg)	Observations
Segment I	Rat	Orale	6, 20, 60	Dose de 60 mg/kg : ↓ du poids des testicules et de l'épididyme, ↓ du pourcentage de spermatozoïdes mobiles, ↑ des pertes post-implantation. Dose de 20 mg/kg : DSEO sur la fertilité des mâles et des femelles, et développement embryonnaire précoce.
Segment II Détermination de l'éventail posologique	Rat	Orale	30, 100, 300	Dose de 300 mg/kg : mort et résorption complète. Dose de 100 mg/kg : ↑ des pertes post-implantation, ↓ du poids fœtal et effets tératogènes. Dose de 30 mg/kg : absence d'effet.
Segment II	Rat	Orale	10, 30, 100	Dose de 100 mg/kg : pertes post-implantation et effets tératogènes. Dose de 30 mg/kg : protrusion de la langue, 13 ^e côte raccourcie. DSEO = 10 mg/kg.
Segment II Détermination de l'éventail	Lapin	Orale	10, 30, 100	Dose de 100 mg/kg : toxicité embryonnaire et fœtale. Doses de 10 ou 30 mg/kg : absence d'effet sur la reproduction.
Segment II	Lapin	Orale	6, 20, 60	Dose de 60 mg/kg : léger retard du développement fœtal (ossification) et légère toxicité maternelle. Absence d'effet tératogène.

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

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

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

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

Aucune étude de recherche n'a été menée sur les effets du mésylate d'imatinib sur la fertilité masculine et la spermatogenèse. Les hommes préoccupés par les effets du mésylate d'imatinib sur leur fertilité doivent consulter leur médecin.

Toxicologie du développement juvénile

Aucun nouvel organe cible n'a été identifié dans le cadre de l'étude sur la toxicologie du développement juvénile chez le rat (de 10 à 70 jours après la parturition). Dans l'étude sur la toxicologie juvénile, des effets transitoires sur la croissance et un retard de l'ouverture du vagin et de la séparation du prépuce ont été observés à une dose représentant environ de 0,3 à 2 fois l'exposition moyenne chez un enfant traité par la plus forte dose recommandée, soit 340 mg/m². Par ailleurs, des cas de mortalité chez les jeunes animaux (aux environs de la phase de sevrage) traités à une dose représentant environ 2 fois l'exposition moyenne chez un enfant traité par la plus forte dose recommandée de 340 mg/m² ont été signalés.

Cancérogénicité et mutagenèse

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

Type d'étude	Résultat
<i>In vitro</i> : Test d'Ames sur <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia</i> et microsomes de mammifère. Plage : 30,9 – 5 000 mcg/gélose ± S9.	Négatif
<i>In vitro</i> : Essai de mutation génétique sur cellules V79 de hamster chinois : 7,41 – 200 mcg/ml + S9 0,74 – 20 mcg/ml – S9	Négatif Négatif
<i>In vitro</i> : Test cytogénétique sur cellules ovarielles de hamster chinois : 31 – 125 mcg/ml + S9 1,5 – 12,5 mcg/ml – S9	Positif Négatif
<i>In vitro</i> : Essai de mutagenèse sur lymphome de souris : 0,98 – 62,5 mcg/ml + S9 1,56 – 50 mcg/ml – S9	Négatif Négatif
<i>In vivo</i> : Test du micronoyau chez le rat Doses de 25, 50 et 100 mg/kg	Négatif

L'imatinib ne s'est pas montré génotoxique dans les épreuves de mutagenèses bactérienne ou

cellulaire. Le test du micronoyau chez le rat, qui détecte les effets clastogènes et dysgéniques, a également été négatif. L'imatinib s'est avéré clastogène (aberrations chromosomiques) lors d'une épreuve de clastogenèse *in vitro* après activation métabolique, mais seulement à des concentrations fortement cytotoxiques.

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans menée chez le rat, l'imatinib administré dans la nourriture à raison de 15, 30 ou 60 mg/kg/jour a réduit, de façon statistiquement significative, la longévité des mâles ayant reçu la dose de 60 mg/kg/jour et des femelles ayant reçu des doses \geq 30 mg/kg/jour. Après examen histopathologique des rats morts, les principales causes de décès ou de sacrifice ont été la cardiomyopathie (mâles et femelles), la néphropathie évolutive chronique (femelles) et le papillome de la glande préputiale. Les organes touchés par les modifications néoplasiques ont été les reins, la vessie, l'urètre, les glandes préputiale et clitoridienne, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes et surrénales, et la portion non glandulaire de l'estomac. La dose sans effet observé (DSEO) pour les divers organes touchés par les modifications néoplasiques s'élevait à 30 mg/kg/jour (reins, vessie, urètre, intestin grêle, glandes parathyroïdes et surrénales, et portion non glandulaire de l'estomac) et à 15 mg/kg/jour (glandes préputiale et clitoridienne).

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

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