

IMATINIB (Glivec® et génériques)

INDICATIONS AMM

L'imatinib est un inhibiteur puissant de la tyrosine kinase, qui inhibe sélectivement la prolifération et entraîne l'apoptose des cellules Bcr-Abl positives présentes dans 90 à 95% des leucémies myéloïdes chroniques.

L'imatinib est indiqué dans le traitement :

- ❖ des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
- ❖ des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- ❖ des patients adultes et enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- ❖ des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- ❖ des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- ❖ des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha.
- ❖ des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- ❖ des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive en traitement adjuvant.
- ❖ des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à **prescription** initiale **hospitalière** semestrielle (liste I). Renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en cancérologie, en hématologie, en hépato-gastroentérologie, en médecine interne et en oncologie médicale (site ANSM 18/03/2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un **dépistage d'une infection par le VHB** (virus de l'hépatite B) avant l'initiation du traitement par imatinib. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez ceux dont la sérologie est devenue positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB et traités par imatinib doivent être surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après l'arrêt (lettre ANSM 04/2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Deux présentations sont disponibles, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 60 comprimés pelliculés ronds dosés à 100 mg (1048.07 € HT)
- boîte de 30 comprimés pelliculés ovoïdes dosés à 400 mg (2096.14 € HT)

Ces comprimés sont de couleur jaune très foncé à brun orangé.

A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

POSOLOGIE

La posologie varie en fonction de l'indication et du stade d'évolution de la pathologie. Elle est comprise entre **400 et 800 mg/j**. La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un grand verre d'eau, au cours d'un repas pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales.

Les doses de 400 mg ou 600 mg devront être administrées en 1 prise par jour, tandis que la dose journalière de 800 mg devra être répartie en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs du CYT 3A4 modifient la concentration de l'imatinib Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4	INDUCTEURS CYP 3A4
Pamplemousse et son jus	Anticonvulsivants
Amiodarone, quinidine, nicardipine	Anti-infectieux
Diltiazem, Vérapamil	Griseofulvine
Antifongiques azolés	Alcool (en prise chronique), Tabac
Macrolides	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)
Inhibiteurs de protéases	Corticoïdes à fortes doses

Une liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. Pour les vaccins inactivés, il est préférable d'attendre un délai de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).

NB : L'imatinib est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Les pilules contraceptives ne sont pas recommandées comme seule méthode de contraception.

L'imatinib agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir RCP 17/02/2015).

Surveillance avec doses élevées de paracétamol ou de métoprolol.

En raison des risques connus d'augmentation des saignements associés à l'utilisation de l'imatinib, les patients nécessitant un **traitement anticoagulant** devront recevoir de l'héparine standard au lieu de dérivés de la coumarine tels que la warfarine (substrat CYP2C9)

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Rash cutané, photosensibilisation	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (loperamide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Nausées et vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Prise ou perte de poids Œdème	A conseiller : surveiller régulièrement le poids.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique (diurétiques). Incidence plus élevée chez les patients avec antécédents cardiaques.
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement.	En cas de neutropénie ou thrombopénie sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement : voir avec le spécialiste.
Crampes musculaires	A conseiller : s'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs.	Lentement réversibles : main, pied, poignets, mollets, cuisses. Traitement symptomatique par myorelaxant, calcium, magnésium et vitamine B6.

L'imatinib peut être associé à une **diminution de la fonction rénale**. Une étude suggèrerait que l'imatinib pourrait être associé à une augmentation isolée de la créatininémie (sans altération de la fonction rénale) réversible à l'arrêt du traitement. En cas de céphalées ou de sensations vertigineuses, la prudence est recommandée pour les utilisateurs de véhicules ou de machines. En cas de survenue d'un effet indésirable sévère, le traitement par *Imatinib* doit être interrompu jusqu'à résolution de l'événement. Il peut ensuite être repris.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



La dose prescrite doit être administrée par **voie orale** avec un **grand verre d'eau**, au **cours d'un repas, en position assise** pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales. Pour les patients incapables d'avaler les comprimés pelliculés, il est possible de les **dispenser** dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être bue immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s). Les comprimés peuvent être écrasés ou coupés.



En raison de son métabolisme (substrat et inhibiteur des CYP 3A4 et 2D6), éviter de manger du **pamplemousse** ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes** (ex : **Millepertuis**) **avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre



A éviter : l'exposition **prolongée au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.

Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par L'imatinib. Utiliser une méthode de contraception efficace.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- fièvre/signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.

Réaliser une NFS en urgence en cas de signes infectieux ou de signes hémorragiques.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit du 11/05/2015).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL.

- au CH Morlaix, au CHBS Lorient, au CHRU Brest, au CHU Nantes, au CRLCC E Marquis Rennes, à l'ICO R Gauducheau et au CH Lannion