



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>

Bcr-Abl

- Thérapie ciblée : **inhibiteur puissant de la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl et plusieurs récepteurs TK** (kit, récepteur du SCF, PDGFR alpha et beta, DDR1 et DDR2, CSF-1R) qui inhibe sélectivement la prolifération et entraîne l'apoptose des cellules
- Indication(s) : 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 et **LMC Ph+ en phase chronique** après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en **phase accélérée ou en crise blastique**,
  - adultes et enfants atteints de **leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée** en association avec la chimiothérapie et **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),
  - 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.
  - adultes atteints de **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques** et en **traitement adjuvant** des patients adultes présentant un **risque significatif de rechute après résection** d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive,
  - adultes atteints de **dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand)** non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- Comprimé pelliculé brun-orangé, 2 dosages disponibles :
  - Comprimé rond, dosé à **100 mg**, gravé « NVR » et « SA »
  - Comprimé ovale, dosé à **400 mg**, gravé « 400 » sur une face et « SL » sur l'autre
  - Boîte de 30 (400 mg) ou 60 comprimés (100 mg)
- Des génériques de forme et de couleur différentes existent
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.



## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale, de cancérologie, d'hématologie, d'hépatogastro-entérologie ou de médecine interne
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



## 1 POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE

### Posologie usuelle recommandée :

- 800 mg par jour, en 2 doses séparées, 400 mg/prise, 2 prises par jour** (DFSP)
- 600 mg par jour, 1 prise/jour** (LAL Ph+ chez l'adulte, LMC en phase accélérée ou en crise blastique chez l'adulte)
- 400 mg par jour, 1 prise par jour** (GIST, SMD/SMP, LMC en phase chronique chez l'adulte)

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : interruption du traitement jusqu'à résolution et/ou diminution de dose en cas d'effets indésirables extra-hématologiques et en cas de neutropénie ou thrombopénie sévères



- IR légère ou modérée** : dose initiale recommandée à 400 mg/jour



- IH** : dose minimale recommandée à 400 mg/jour

**Modalités de prise** : 1 prise/ jour (400 mg ou 600 mg) ou 2 prises/jour (800 mg) à **heure fixe, pendant un repas** (pour réduire le risque d'irritations gastro-intestinales)

Comprimé à avaler entier ou à disperser dans un verre d'eau plate ou jus de pomme

- En cas d'oubli** : prendre la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante (ne pas doubler la dose). Pensez à le noter dans votre carnet de suivi<sup>4</sup>.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

- NFS et fonction hépatique** (ALAT/ASAT, bilirubine, phosphatases alcalines) : Surveillance régulière (risque de neutropénie et thrombopénie)
- Fonctions cardiaque, rénale et thyroïdienne** :
  - Surveillance de la fonction rénale avant le traitement puis pendant le traitement (notamment chez les patients présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale)
  - Surveillance des patients présentant des pathologies cardiaques et des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque
  - Surveillance étroite de la TSH pour les patients ayant subi une thyroïdectomie et recevant un traitement par lévothyroxine
- Contraception** : Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 15 jours après la dernière prise.
- Grossesse/allaitement** : Traitement non recommandé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement durant le traitement et jusqu'à 15 jours après la dernière prise

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Toxicité hématologique de l'imatinib; avis spécialiste
	<i>Millepertuis</i>	⚠ ↘ Concentration plasmatique (C°) de l'imatinib ( <b>inefficacité</b> )
Association déconseillée	Anticoagulants oraux	⚠ ↗ Risque de saignements → surveillance clinique et biologique étroite si association inévitable ou utilisation d'héparine standard ou de bas poids moléculaire
	Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...</i>	⚠ ↘ C° de l'imatinib ( <b>inefficacité</b> )
Précaution d'emploi	Inhibiteurs du CYP3A4 <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	⚠ ↗ C° plasmatique imatinib ( <b>toxicité</b> ) → surveillance clinique
	Substrats du CYP3A4/2D6 <i>Ciclosporine, ergotamine, fentanyl, sirolimus, tacrolimus, statines, métoprolol, ...</i>	⚠ ↗ C° plasmatique des substrats ( <b>toxicité</b> )
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )

**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
 D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

### GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Dermatite, rash, photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullissant ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (macules et/ou papules et/ou pustules et/ou érythème couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle, associées ou non à des symptômes de prurit</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Effets digestifs : diarrhée, nausées, vomissements	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>En cas de diarrhée</b> : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (+ 4-6 selles/j</b> ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). <b>En cas de nausées/vomissements</b> : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ; voir § 4.2 du RCP)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis du spécialiste si <b>grade ≥ 3 (PNN ≤ 1G/L, plaquettes ≤ 50 G/L, Hb ≤ 8g/dL</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Arthralgies, myalgies, crampes musculaires	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections vasculaires</b>	
Hémorragies, épistaxis	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et biologique. Avis médical en cas de saignement important ou en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (saignement modéré ; nécessitant un traitement médical</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Troubles généraux</b>	
Œdèmes périphériques, prise ou perte de poids	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis du spécialiste si <b>grade ≥ 2 (écart maximal &gt; 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ou de plis cutanés ; modification franche du contour anatomique habituel ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ; voir § 4.2 du RCP).
Fatigue, céphalées, confusions, vertiges	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <b>Céphalées</b> : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ; voir § 4.2 du RCP). <b>Fatigue</b> : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ; voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : anorexie, paresthésies, troubles du goût, dyspnée, toux, hépatite, ictère... (liste non exhaustive, voir RCP).  
**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 26/10/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)