



**LE MÉDICAMENT QUI
COMPREND LE CANCER**

IMATIB

Imatinib mésilate

Imatinib mésilate 100 mg/400 mg. **IMATIB Présentations et dosages :** **Gélules 100 mg :** boîte de 120 gélules. Gélules de couleur jaune foncée à orange brunâtre, rondes, biconvexes, biseautés. **Comprimés 400 mg :** boîte de 30 comprimés. Comprimés enrobés de jaune foncé à orange brunâtre, ovales, biconvexes, biseautés. **Composition :** **Imatib 100mg :** Chaque gélule contient : Imatinib mésilate 100 mg. Excipients : croscovidone, cellulose microcristalline (Avicel PH 102), dioxyde de silicose colloïdal, stéarate de magnésium. **Imatib 400mg :** Chaque comprimé contient : Imatinib mésilate 400 mg. Excipients : dioxyde de silicose colloïdal, hypromellose, cellulose microcristalline, croscovidone, sodium croscarmellose, stéarate de magnésium, Opadry jaune 04F52022, eau purifiée. **Forme pharmaceutique :** Comprimés et gélules pour administration orale. **Pharmacologie : Mode d'action :** Le mésilate d'imatinib est un inhibiteur de la protéine-tyrosine kinase qui inhibe la tyrosine kinase bcr-abl anormale, produite par l'anomalie chromosomique de Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). L'imatinib inhibe la prolifération et provoque l'apoptose des lignées cellulaires bcr-abl positives ainsi que les cellules nouvelles des leucémies myéloïdes chroniques chromosome de Philadelphie positives. L'imatinib inhibe la formation de colonies dans les essais *ex vivo* utilisant le sang périphérique et la moelle osseuse provenant de patients atteints de LMC. *In vivo*, l'imatinib inhibe la croissance des cellules bcr-abl myéloïdes du rat ainsi que les lignées bcr-abl positives issues de patients atteints de LMC en crise blastique. L'imatinib est aussi un inhibiteur des récepteurs des tyrosine kinases du récepteur du PDGF et du SCF c-kit et il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF et le SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules de GIST (tumeur stromale gastro-intestinale) qui expriment une mutation active du c-kit. **Pharmacocinétique :** Les propriétés pharmacocinétiques de l'imatinib ont été déterminées chez des sujets sains et dans une population de plus de 900 patients. Les propriétés pharmacocinétiques sont similaires chez les patients atteints de LMC et chez les patients souffrant de GIST. L'imatinib est bien absorbé après administration par voie orale, la C_{max} étant obtenue en 2 à 4 heures après la prise du médicament. La biodisponibilité moyenne est de 98%. Suivant administration orale à des volontaires sains, les demi-vies d'élimination de l'imatinib et de son principal métabolite, le dérivé N-déméthylé (CGP74588) sont d'environ 18 et 40 heures respectivement. L'AUC moyenne augmente proportionnellement aux doses lorsque celles-ci varient de 25 mg à 1000 mg. L'administration de doses répétées ne modifie pas, de façon significative, les caractéristiques pharmacocinétiques de l'imatinib et l'accumulation, à l'état d'équilibre est de 1,5 à 2,5 fois plus élevée que lorsque le produit est administré une fois par jour. Aux concentrations cliniques, la liaison de l'imatinib aux protéines plasmatiques est, *in vitro*, d'environ 95%, principalement avec l'albumine et l'α1-acide glycoprotéine. Le CYP3A4 est le principal enzyme responsable du métabolisme de l'imatinib. Les autres enzymes du cytochrome P450, tels que CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19 jouent un rôle mineur dans son métabolisme. Le principal métabolite actif circulant chez les humains est le dérivé pipérazine N-déméthylé, formé principalement par le CYP3A4. Il montre, *in vitro*, une puissance d'activité similaire à celle de l'imatinib produit père. L'AUC plasmatique de ce métabolite est d'environ 15% de l'AUC de l'imatinib. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé CGP74588 est semblable à celle du produit père. Les études sur microsomes hépatiques humains ont montré que l'imatinib est un puissant inhibiteur compétitif de CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4/5 avec des valeurs de K_i de 27, 7,5 et 8 μm respectivement. L'élimination de l'imatinib se fait principalement dans les selles, sous forme de métabolites. Après administration orale, la dose d'imatinib marquée de C14 s'élimine à 81% de la dose administrée en 7 jours, dans les selles (68%), et dans l'urine (13%). 25% de l'imatinib ont été éliminés sous forme inchangée (5% dans l'urine et 20% dans les selles), le reste a été éliminé sous forme de métabolites. La clairance de l'imatinib, chez un patient âgé de 50 ans pesant 50 kg, est de 8 L/heure, tandis que chez un patient âgé de 50 ans pesant 100 kg, la clairance est de 14 L/heure. La variabilité, de 40% entre les patients ne nécessite pas un ajustement de la posologie en fonction du poids corporel et/ou de l'âge mais justifie un monitoring attentif de la toxicité due au produit. **Indications :** Imatinib est indiqué en cas de : -Leucémie myéloïde chronique Philadelphie positive nouvellement diagnostiquée (Ph+ LMC). - LMC Ph+ en crise blastique (BC), en phase accélérée (AP) ou en phase chronique (CP) après échec du traitement par interféron (IFN). - Patients pédiatriques souffrant de LMC Ph+ en phase chronique. - Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Ph+. - Syndrome myéloïdoplasique/myéloprolifératif (MDS/MPD). - Mastocytose systémique agressive (ASM). - Syndrome hyperéosinophilique (HES) et/ou de leucémie éosinophilique chronique (LEC). - Dermatofibrosarcome protubérant (DFSP). - Tumeurs gastro-intestinales stromales Kit+ (GIST). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement doit être initialement institué par un médecin expérimenté dans le traitement de patients souffrant d'affections hématologiques malignes ou de sarcomes malins, selon les cas. La posologie prescrite doit être administrée par voie orale, avec un grand verre d'eau au cours d'un repas. Pour les doses de 400 mg et plus, l'imatib 400 mg est préconisé, pour les autres doses de moins de 400 mg, l'imatib 100 mg est préconisé. Les doses de 400 mg ou 600 mg seront administrées une fois par jour, tandis qu'une dose de 800 mg devra être administrée en deux prises quotidiennes de 400 mg. Chez les enfants, le traitement par Imatib doit être administré, soit en une fois, soit divisé en deux, une dose étant administrée le matin et l'autre le soir. Il n'y a pas d'expérience de traitement d'enfants de moins de 2 ans par Imatib. Une posologie quotidienne de 800 mg ou plus doit être administrée sous forme de comprimés dosés à 400 mg pour diminuer l'exposition au fer. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps qu'il n'est pas observé d'aggravation de la maladie ou d'inacceptable toxicité. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique bénigne à modérée ne justifient pas un ajustement de la posologie et doivent recevoir la posologie recommandée. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave il convient de réduire de 25% la posologie recommandée. **Contre-indications :** La prescription d'Imatib est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à l'imatinib ou à l'un des composants du médicament. **Mises en gardes et précautions d'emploi :** *Rétention hydrique et oedème :* L'imatinib mésilate est fréquemment à l'origine d'oedèmes et parfois responsable d'une grave rétention liquidienne. Les malades doivent être pesés et surveillés régulièrement pour que soient observés les signes et symptômes de rétention liquidienne. Une prise de poids rapide et inattendue doit être traitée par des moyens appropriés. *Irritation gastro-intestinale :* L'imatinib mésilate pouvant parfois provoquer une irritation gastro-intestinale, ce médicament doit être administré avec de la nourriture et un grand verre d'eau pour réduire l'importance de ce problème. *Hémorragie :* Chez les patients souffrant de GIST, des saignements gastro-intestinaux et/ou intra-tumoraux peuvent survenir au niveau de la tumeur. *Toxicité hématologique :* Le traitement par Imatinib mésilate peut provoquer une neutropénie ou une thrombocytopénie. Un hémogramme complet doit être pratiqué chaque semaine pendant le premier mois du traitement, puis deux fois par semaine pendant le deuxième mois, puis périodiquement en fonction des indications de la clinique. Dans la LMC, la survenue de ces cytopénies dépend du stade de la maladie et est plus fréquemment observée chez les malades au stade chronique. *Hépatotoxicité :* Une hépatotoxicité parfois sévère peut survenir pendant le traitement par Imatinib mésilate. La fonction hépatique (transaminases, bilirubine et phosphatase alcaline) doit être explorée avant le commencement du traitement puis mensuellement ou selon les observations cliniques. Les écarts observés doivent être corrigés par interruption du traitement et/ou réduction de la posologie. Les malades souffrant d'insuffisance hépatique doivent être soigneusement surveillés et ce en raison du risque d'augmentation des concentrations sériques de l'imatinib. Il n'existe pas d'études réalisées chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique, il ne peut donc être fait de recommandation relative à une adaptation de la posologie. *Toxicité à long terme :* Il n'existe pas de données à long terme car le suivi de la plupart des patients traités par Imatinib mésilate est fréquemment de durée relativement courte. **Interactions médicamenteuses :** - Médicaments pouvant augmenter la concentration plasmatique de l'imatinib : La prudence est recommandée lors de l'administration d'imatinib mésilate en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine). Les produits inhibant l'activité de l'isoenzyme cytochrome P450 (CYP3A4) peuvent ralentir le métabolisme et donc augmenter les concentrations de l'imatinib mésilate. - Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique de l'imatinib : Les produits inducteurs de l'activité du CYP3A4 peuvent accélérer le métabolisme et donc réduire la concentration plasmatique de l'imatinib (par exemple dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis). - Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'imatinib mésilate : L'imatinib mésilate augmente la C_{max} moyenne et l'AUC de la simvastatine (CYP3A4 substrat) respectivement de 2 et 3,5 fois, suggérant une inhibition de l'activité du CYP3A4 par l'imatinib. Une attention particulière est recommandée en cas d'administration d'imatinib mésilate avec des substrats de CYP3A4 ayant une marge d'activité thérapeutique étroite (par exemple ciclosporine ou pimozide). L'imatinib mésilate augmente la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 (par exemple triazolo-benzodiazépines, dihydroxydiazépines inhibiteurs des canaux calciques et certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, etc.). La warfarine étant métabolisée par le CYP2C9 et le CYP3A4, les patients qui doivent recevoir un traitement anticoagulant seront mis sous héparine de bas poids moléculaire ou sous héparine. *In vitro* l'imatinib mésilate inhibe l'activité des isoenzymes du cytochrome P450 tels que le CYP2D6 à la même concentration que celle qui affecte l'activité du CYP3A4. L'exposition systémique aux substrats du CYP2D6 sera augmentée en cas d'administration concomitante avec l'imatinib mésilate. Il n'a pas été réalisé d'étude sur ce sujet, la prudence est donc recommandée. **Grossesse :** Il doit être recommandé aux femmes en âge de procréer d'éviter d'être enceintes lorsqu'elles sont traitées par Imatinib. Si ce traitement est administré durant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement, elle doit être informée du risque encouru par le fœtus. **Allaitement :** Il convient de choisir entre l'arrêt de l'allaitement et l'arrêt du traitement par Imatinib en prenant en considération l'intérêt du traitement pour la mère. **Effets indésirables :** 1/- Leucémie myéloïde chronique : La majorité des malades traités par l'imatinib mésilate sont victimes d'effets indésirables à un moment ou à un autre du traitement. La plupart de ces effets sont légers ou modérés. Les fréquents effets indésirables les plus signalés sont nausées, vomissements, diarrhée, oedème et crampes musculaires. L'oedème est le plus souvent périorbital ou localisé dans les membres inférieurs et est traité par les diurétiques et d'autres mesures de soutien ou par réduction de la dose d'imatinib mésilate. Les rétentions hydriques localisées ou généralisées incluant épanchement pleural, ascite, oedème pulmonaire et rapide prise de poids avec ou sans oedème superficiel. Ces incidents sont dose dépendants et surviennent plus fréquemment lors des crises blastiques et dans les phases d'accélération (lorsque la dose est de 600 mg/jour) et sont fréquents chez les personnes âgées. Ces incidents sont habituellement traités par interruption du traitement par l'imatinib mésilate et par des diurétiques et autres mesures de soutien. Toxicité hématologique : Les cytopénies et particulièrement la neutropénie et la thrombocytopénie, sont observées dans la leucémie myéloïde chronique. La survenue de cytopénies, chez les patients souffrant de leucémie myéloïde chronique, dépend du stade de la maladie et il a été observé une fréquence des neutropénies et des cytopénies de grade 3 ou 4 entre 2 et 3 fois plus élevée dans les crises blastiques et les phases d'accélération que dans la phase chronique. **Hépatotoxicité :** L'élévation des taux de transaminase et de bilirubine peut survenir. Elle est habituellement traitée par une diminution de la dose ou l'interruption du traitement. 2/- Tumeurs gastro-intestinales stromales : La majorité des malades traités par l'imatinib mésilate sont victimes d'effets indésirables à un moment ou à un autre du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont oedème, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, crampes musculaires, fatigue et rash. La plupart de ces incidents sont de gravité légère ou modérée. **Surdosage :** L'expérience de doses de plus de 800 mg est limitée. Des cas isolés de surdosage ont été rapportés. En cas de surdosage, le patient doit être mis sous surveillance et un traitement de soutien approprié doit être institué. **Conditions de conservation :** Conserver à une température inférieure à 30°C. **LISTE I. Fabriqué par :** CIPLA Verma, Goa, INDE. Distribué par : BIOPHARM, Alger, ALGERIE.

