

# Imatinib

GLIVEC®

## FICHE CONSEIL Professionnel

### Présentation et caractéristiques

GLIVEC® 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.

**Présentation :** comprimés de 100 mg (boîte de 60) et 400 mg (boîte de 30).

#### Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité, à une température inférieure à 30°C.
- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservé aux hématologues, oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.

### Indications

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 atteints de 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 associés à des réarrangements du gène du PDGFR.
- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha.
- des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.
- des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.
- des patients 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.

### Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée:  Entre 400 et 800 mg/j	Par voie orale  Au cours d'un repas  Les doses de 400 et 600 mg doivent être prises en une prise par jour La dose de 800 mg doit être prise en 2 prises de 400 mg par jour, matin et soir.
---	---

### Grossesse, allaitement

Glivec ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. S'il est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus. Les pilules contraceptives seules ne sont pas recommandées comme seule méthode de contraception.  
Ne pas allaiter.

## Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Nausées/ vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement antiémétique éventuel
Diarrhées	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. Un traitement anti-diarrhéique, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles, peut être prescrit. Le risque d'hypokaliémie est à prendre en compte.
Rash cutané, photosensibilisation	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Protection solaire écran total. Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter d'une diminution de posologie voire d'un arrêt avec l'oncologue en cas d'atteinte sévère.
Prise ou perte de poids, rétention hydrique	Surveiller régulièrement le poids (en particulier chez les sujets de plus de 65 ans). Rechercher des symptômes liés à la rétention hydrique (cœur, poumons, tissu périphérique...) En cas de prise de poids rapide et inattendue associée à une rétention hydrique : examen clinique cardio-pulmonaire et si besoin, instauration d'un traitement par diurétique. Incidence plus élevée chez les patients avec antécédents cardiaques.
Œdème périorbitaire	Survenue habituelle avec l'imatinib. L'imatinib peut également entraîner des hémorragies conjonctivales. Aucun traitement médicamenteux n'est recommandé en l'absence de rétention hydro-sodée.
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement : - 1 fois par semaine le 1 <sup>er</sup> mois, - 1 fois tous les 15 jours pendant le 2 <sup>ème</sup> et le 3 <sup>ème</sup> mois, - 1 fois tous les 3 mois par la suite. Adaptation du traitement par le médecin en fonction de la NFS. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique peut être proposée. Seuils d'alerte : PNN $\leq$ 1000/mm <sup>3</sup> , plaquettes $\leq$ 50000/mm <sup>3</sup> , Hb $\leq$ 8g/dL : arrêt du traitement et avis de l'hématologue.
Crampes musculaires	S'hydrater fréquemment, ne pas faire de gestes répétitifs. Lentement réversibles : main, pied, poignets, mollets, cuisses. Doser les CPK et rechercher un déficit en électrolytes (potassium, magnésium) et en oligoéléments. Traitement symptomatique par myorelaxant, calcium, magnésium et vitamine B6.

autres	Céphalées, vertiges, anorexie, insomnies, bouffées vasomotrices, Dyspnée, toux, élévation des enzymes hépatiques
--------	--


## Interactions médicamenteuses


En raison de son métabolisme hépatique via les **CYP 3A4**, il peut interagir avec :


- les substrats: simvastatine, BZD, inhibiteurs calcique ...
- les inducteurs : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, Hypericum perforatum.
- les inhibiteurs: kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine.


(Liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ)


## Conseils à 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 disperser ces comprimés dans un verre d'eau minérale ou de jus de pomme. Le nombre de comprimés requis devra être placé dans un volume de boisson approprié (approximativement 50 ml pour un comprimé à 100 mg et 200 ml pour un comprimé à 400 mg) et être remué avec une cuillère. La suspension devra être administrée immédiatement après désagrégation complète du (des) comprimé(s).


 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.


 En raison de son métabolisme (substrat et inhibiteur des CYP 3A4 et 2C8), éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse pendant la prise de GLIVEC®.


 Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien

 Si une prise a été oubliée, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

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

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

*Pour une information complète, se reporter au RCP*

