



IMATINIB

Glivec® et génériques

Mai 2019

Outil élaboré dans le cadre du groupe de travail « pratiques médicales et pharmaceutiques »

Thérapie ciblée orale Inhibiteur de la Tyrosine Kinase (Bcr-Abl)

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 - gastrointestinal 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. 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 résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

POSOLOGIE - ADMINISTRATION - PRESCRIPTION - DISPENSATION

- entre 400 et 800 mg / jour
- par voie orale : comprimé pelliculé (dispersion possible)
- au cours d'un repas
- en position assise
- 1 seule prise si dose $\leq 600\text{mg/j}$
- 2 prises (matin et soir) si $\geq 800\text{mg/j}$

- Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservé aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.
- Disponible dans les officines de ville
- Ne pas déconditionner (y compris PDA)

En cas d'oubli ou de vomissements : attendre la prise suivante et ne pas la doubler

SURVEILLANCE – SUIVI BIOLOGIQUE

- NFS
- **Bilan hépatique** : transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines – **Dépistage VHB obligatoire avant toute initiation de traitement**
- Poids
- **TSH en cas d'antécédents ou signes d'hypothyroïdie,**
- **INR si traitement par anticoagulant**

- **Pas d'adaptation de posologie chez le sujet âgé >80 ans**
- **Adapter la posologie si :**
 - Insuffisants hépatiques
 - Insuffisants rénaux
 - Pathologies cardiaques

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

Avec les inducteurs puissants (non sélectifs)

- **Anticonvulsivants** : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone
- **Anti-infectieux** : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, ritonavir, griséofulvine
- **Autres** : corticoïdes à fortes doses, millepertuis, tabac, alcool (en prise chronique)

Avec les inhibiteurs puissants (CYP 3A4)

- **Antihypertenseurs et antiarythmiques**
amiodarone, diltiazem, vérapamil
- **Antifongiques azolés** : fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole
- **Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, erythromycine (sauf spiramycine)
- **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir
- **Autre** : Cimetidine, jus de pamplemousse, réglisse

Risque de surdosage

- **AVK** : warfarine, fluindione, acénocoumarol
→ Surveillance INR
→ Remplacer par Héparine standard ou HBPM si nécessaire
- **Paracétamol à haute dose**
→ Surveillance des signes de surdosage et de toxicité
- **Métoprolol**
→ Surveillance clinique



Cette liste d'interactions n'est pas exhaustive. Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> et sur les BDD agréées HAS (Thériaque, Claude Bernard, Vidal ...)

Une fiche conseils dédiée à la prévention des effets indésirables est jointe à cette fiche pro. Elle est destinée aux patients et pourra être remise et commentée lors de la consultation ou de la dispensation.

Effets indésirables

(fréquence décroissante)

Conduite à tenir

(par le professionnel de santé)

Effets indésirables rares

Gravité ++

ASTHÉNIE, OEDÈME,
rétention hydrique, prise de poids

- Si prise de poids importante, contacter l'oncologue
- Si doute, contrôle ionogramme sanguin (hyponatrémie, hyperkaliémie)

Anasarque,
Hémorragie tumorale

DIGESTIFS
Diarrhée
(4 à 6 selles liquides / jour)

- En l'absence de retentissement sur l'état général :**
- > Réhydrater le patient, manger des petites quantités
 - > Lopéramide 2mg : 2gel après la 1ère selle liquide puis 1gel après chaque selle liquide
 - > Racécadotril 1gel 4x/j
 - > Diosmectite 1 sachet 3x/j, à distance (2h) de Imatinib
- Si retentissement sur l'état général** (vomissements, syndrome fébrile associé) : évaluer le niveau de gravité

Colite, Iléus, Obstruction intestinale, Pancréatite

CUTANES
Œdème péri orbitaire, dermatite, eczéma, rash, prurit

- Photoprotection
- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (par ex: Glycérol/Vaseline/Paraffine)
- Anti histaminique

Angioedème, Syndrôme de Stevens Johnson, Syndrôme de Sweet

Spasmes et crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques

- Hydratation ++/Antalgiques
- Contrôler les CPK
- Éviter les traitements à base de quinine
- Réévaluer la balance bénéfices/risques en cas de co-prescription d'une Statine

OPHTALMIQUES
Troubles de la vision, conjonctivite, sécrétions lacrymales

- Vitamine A pommade ou collyre, si absence d'amélioration avis d'un ophtalmologue
- Larmes artificielles ou hydrogel plusieurs fois par jour

HTA, , bouffée vasomotrice, hématome

- Surveillance régulière de la TA
- Si AEG, Dyspnée : **appeler le 15**

Oedème pillaire hémorragique rétinienne, Thrombose, Embolie, Insuffisance cardiaque, péricardite, tamponade, Pneumopathie interstitielle

Elévation des enzymes biliaires, Insuffisance rénale

Surveillance par l'oncologue du bilan hépatique et du ionogramme sanguin

Ictère,
Insuffisance hépatique

SYNDROME HEMORRAGIQUE
Risque +++ si patient sous HBPM ou sous anticoagulants oraux

- **En cas de signe de gravité** mettant en jeu le pronostic vital (hémoptysie, hématurie, mélaena) : **appeler le 15**
- **En l'absence de signe de gravité** (épistaxis, gingivorragie, purpura, pétechie, rectorragie) : Contacter le médecin traitant.

HEMATOLOGIQUES
Neutropénie, Anémie, Thrombopénie

- **Signes de gravité** (hypotension, signe de choc, trouble de la conscience, convulsion): **hospitalisation**
- **Syndrôme hémorragique** : perforation digestive (GIST) : **NFS en urgence** et contacter l'oncologue.
- **Abs de signes de gravité** (même si antibiothérapie débutée depuis 48h). Mettre en route une antibiothérapie type ciprofloxacine 500 mg x2 + Amoxicilline-acide clavulanique 1g x3 / lévofloxacine hémihydraté monothérapie (si allergie pénic).

Thrombopénie GIST,
Neutropénie LMC,
Thrombopénie LMC

CEPHALEES, DYSGUEUSIE
Vertiges, acouphènes

Bilan complémentaire à discuter selon le retentissement

Oedème cérébral HTIC

GYNECOMASTIE, OEDEME DU SCROTUM, TROUBLE DE LA LIBIDO

Bilan complémentaire à discuter selon le retentissement



IMATINIB

Glivec® et génériques

Mai 2019

Comment prendre mon traitement ?

Le traitement doit être pris 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.

En cas de difficultés à avaler les comprimés pelliculés, ceux-ci peuvent être **dispersés dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme**.

Agiter de temps à autre sans écraser les comprimés jusqu'à ce qu'ils se soient dispersés en très petites particules.

Boire le liquide immédiatement après désagrégation complète des comprimés.



RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES



Ce médicament est à conserver à une température <25°C.



Lavez-vous les mains régulièrement, surtout avant chaque repas pour limiter les risques d'infections.



Ce traitement ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Lors du traitement, il est déconseillé de s'exposer au soleil.



Ce traitement peut interagir avec d'autres produits, plantes (millepertuis) ou tisanes.



Les vaccinations peuvent être possibles dans certains cas, parlez-en à votre médecin.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Ce médicament est à conserver à l'abri de la lumière.



Afin de ne pas contaminer vos toilettes, urinez en position assise.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.



Ne pas laisser vos médicaments à la portée des enfants.



Il est conseillé de faire de l'activité physique.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.

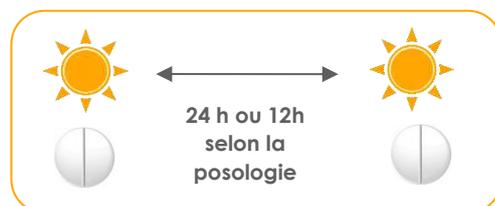


En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous traitement.



Nécessite une surveillance biologique.

SCHEMA D'ADMINISTRATION



En cas d'oubli ou de vomissements, que dois-je faire ?

- Ignorez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES



Fatigue

COMMENT PREVENIR ?

- Privilégiez les activités qui vous font plaisir.
- Continuez vos activités quotidiennes tout en vous aménageant des pauses dans la journée
- RelaxeZ-vous autant que possible (sieste)

QUE FAIRE ?

- Demandez de l'aide si besoin à votre entourage, à l'assistante sociale, à votre mutuelle, à l'équipe soignante : des aides sont possibles.
- Si vous avez des troubles du sommeil, parlez-en à votre médecin traitant



Sécheresse et Rash cutané

Sécheresse de la peau se manifestant par des démangeaisons, des crevasses, la peau qui pèle, etc.

Se manifeste par une éruption ressemblant à de l'acné au niveau du visage et/ou de la partie supérieure du corps qui apparaît 1 à 3 semaines après le début du traitement. Peut être associé à des démangeaisons ou rougeur et/ou sécheresse cutanée importante ainsi qu'à des fissures sur le bout des doigts et au niveau des talons

COMMENT PREVENIR ?

- Utilisez des produits sans savon pour la toilette
- Hydratez votre peau avec des crèmes émollientes
- Préférez un maquillage sans parfum, hypoallergénique, spécial peau sensible
- Evitez le rasage et l'épilation

QUE FAIRE ?

- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez immédiatement votre médecin



Douleurs articulaires et musculaires

Crampes, arthralgies.

COMMENT PREVENIR ?

- Faites des exercices légers et des étirements en évitant les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants.

QUE FAIRE ?

- Un traitement antalgique peut être prescrit pour vous soulager.



Hypertension artérielle

Se manifeste par une augmentation de la tension artérielle, par l'apparition de maux de tête, de sensations de vertiges, de palpitations, de bourdonnements d'oreille, etc.

COMMENT PREVENIR ?

- Faites mesurer ou prenez votre tension artérielle régulièrement.
- Limitez la consommation de sel.

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez le signaler à votre médecin



Neutropénie

Les signes d'infection sont liés à la diminution du nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie). Ils se manifestent par de la fièvre, des frissons, une toux, des maux de gorge, des brûlures urinaires, etc.

COMMENT PREVENIR ?

- Ayez une bonne hygiène corporelle
- Limitez le contact avec des personnes malades ou contagieuses
- Lavez-vous fréquemment les mains
- Désinfectez soigneusement toute plaie éventuelle

QUE FAIRE ?

- Contrôlez votre température si vous vous sentez fébrile et prévenez votre médecin traitant si votre température dépasse 38°C



Diarrhée

Se manifeste par une élimination fréquente de selles molles ou liquides, au moins 3 épisodes par jour. Cela peut s'accompagner de douleurs abdominales.

COMMENT PREVENIR ?

- Limitez la consommation de boisson contenant de la caféine ou du guarana
- Evitez les fruits, les légumes crus, les laitages, les aliments gras et épicés
- Privilégiez une alimentation pauvre en fibres : riz blanc, pâtes, pommes

QUE FAIRE ?

- Buvez 2 litres par jour mais en petite quantité : thé, eau, boissons gazeuses
- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez votre médecin qui vous prescrira un traitement adapté.



Œdèmes périphériques

Se manifestent par des gonflements, des tiraillements, des lourdeurs des membres, ...

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez les vêtements trop serrés
- Maintenez une alimentation faible en sel
- Evitez le piétinement, les talons et les bains chauds

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, surélevez vos jambes et passez un peu d'eau froide sur vos jambes. En parler au médecin ou au pharmacien qui pourra conseiller un traitement adapté.
- En cas de prise de poids, consultez votre médecin traitant



Trouble de la vision, conjonctivite, sécrétions lacrymales, œdème

Se manifeste par une augmentation de la production de larmes, des démangeaisons, une inflammation de la muqueuse de l'œil

COMMENT PREVENIR ?

- Evitez le port de lentilles, préférez les lunettes

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, parlez-en à votre médecin traitant qui pourra vous prescrire un collyre



Anémie

Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (du taux d'hémoglobine).

Se manifeste par une fatigue, un essoufflement, une pâleur, une sensation de vertiges

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez immédiatement le signaler à votre médecin.



Thrombopénie

Baisse du nombre de plaquettes sanguines.

Se manifeste par des saignements de nez, des gencives, des bleus et/ou des taches rouges sur la peau

COMMENT PREVENIR ?

- Utilisez une brosse à dents souple
- Préférez le rasoir électrique
- Attention aux coupures et aux blessures
- Ne prenez pas d'aspirine

QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez contacter votre médecin qui pourra vous prescrire une prise de sang. En cas de saignement, utilisez de la ouate hémostatique ou exercez une pression pendant 10 à 15 minutes.

Fréquents

Occasionnels

Cette liste n'est pas exhaustive. Les effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent varier dans leur intensité.

Les conseils apportés ici peuvent vous aider à prévenir ou limiter l'apparition de ces effets.

EN CAS DE PERSISTANCE DE L'UN DE CES EFFETS INDESIRABLES CONSULTEZ VOTRE MEDECIN OU EQUIPE SOIGNANTE