



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

ITK
FLT3,
AXL




- Thérapie ciblée : **inhibiteur de tyrosine kinase FLT3 et AXL** → inhibition de la signalisation et de la prolifération du récepteur FLT3, ce qui induit l'apoptose des cellules leucémiques exprimant FLT3-ITD
- Indication : traitement en monothérapie des **patients adultes** présentant une **leucémie aiguë myéloïde** en rechute ou réfractaire, porteurs d'une **mutation du gène FLT3**

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Comprimé pelliculé rond, de couleur jaune clair, dosé à **40 mg**, gravé du logo du laboratoire et de « 235 » sur la même face
- Boîte de 84 unités 4 plaquettes OPA de 21 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Plan de Gestion des Risques (*carte d'alerte patient dans le conditionnement, brochure d'information éducative sur le syndrome de différenciation*) 
- Dispensation en pharmacies de ville

1 POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE

Dose initiale recommandée : **120 mg/jour** (3 cp de 40 mg **1 fois par jour**). Traitement poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable. Réponse parfois tardive : poursuite du traitement pendant au maximum 6 mois pour observation d'une réponse clinique. En l'absence de rémission complète composite après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 200 mg/jour, si elle est tolérée ou cliniquement justifiée. Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) :



- IR ou IH **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR ou IH **sévère** : absence de donnée clinique, traitement non recommandé (IH)

Modalités de prise : 1 prise/jour

(à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas)

- 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 le lendemain (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ Biochimie sanguine	↗ Dosage des paramètres, y compris des CPK, à J15 du cycle 1 puis 1 fois/mois pendant toute la durée du traitement. Surveillance de la kaliémie et de la magnésémie (<i>intervalle QT</i>).
◆ Fonctions hépatique et pancréatique	↗ Surveillances clinique et biologique (<i>ALAT, ASAT, bilirubine, PAL...</i>). Si pancréatite, interrompre le traitement jusqu'à résolution puis reprendre à dose réduite.
◆ Fonction cardiaque	↗ Réalisation d'un ECG à J8 et J15 du cycle 1 puis tous les 3 mois. Corriger toute hypokaliémie ou hypomagnésémie. Interrompre le traitement si QT > 500 ms.
◆ Syndrome de différenciation	↗ Surveillance des signes et symptômes (<i>fièvre, dyspnée, épanchements pleural et péricardique, œdèmes pulmonaire et périphérique, prise de poids, hypotension, insuffisance rénale, éruption cutanée...</i>), information du patient à l'aide de la « Carte d'alerte patient ». En cas de suspicion, administration de corticoïdes et surveillance hémodynamique ; interrompre le traitement si persistance des symptômes au-delà de 48h. Reprise à même dose lorsque retour à un grade ≤ 2.
◆ Contraception	↗ <u>Femmes susceptibles de procréer</u> : contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. En cas de recours aux contraceptifs hormonaux, ajouter une méthode de contraception barrière. <u>Hommes</u> : si la partenaire est en capacité de procréer, utilisation d'une méthode efficace de contraception pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après la dernière prise.
◆ Grossesse ◆ Allaitement	↗ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant les 2 mois qui suivent la dernière prise.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt
	<i>Millepertuis</i> <i>Pamplemousse</i>	⚠ Concentration (C ^o) plasmatique du giltéritinib (inefficacité) ⚠ C ^o plasmatique du giltéritinib (toxicité)
Association déconseillée	Inducteurs du CYP3A4/P-gp <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine</i>	⚠ C ^o plasmatique du giltéritinib (inefficacité) → utilisation concomitante à éviter, surveillance si association inévitable
Précaution d'emploi	Inhibiteurs du CYP3A4, P-gp et BCRP <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, posaconazole</i>	⚠ C ^o plasmatique giltéritinib (toxicité) → Risque de majoration des effets indésirables du giltéritinib, surveillance clinique
	Antiacides gastriques, résines chélatrices (<i>colestyramine, sévéramer...</i>), topiques gastro-intestinaux	⚠ Absorption intestinale du giltéritinib (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Antisécrétoires antihistaminiques H2 (<i>cimétidine</i>), IPP	⚠ Risque de ↓ biodisponibilité du giltéritinib (absorption pH-dépendante ; inefficacité)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; P-gp : glycoprotéine-P



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
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis si grade ≥ 3 (augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation) .
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .
Myalgie	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (usage local ± par voie orale). <u>En cas de courbatures</u> , masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. <u>En cas de contractures/crampes</u> , masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (essoufflement au repos) .
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si grade ≥ 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .
Œdèmes périphériques	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 spécialiste si grade ≥ 3 (écart > 30% en volume entre les membres, déviation macroscopique des contours anatomiques habituels, interférence avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) .

D'autres EI peuvent survenir : douleurs dans les extrémités, étourdissements, hypotension, insuffisance cardiaque, malaise, péricardite, réaction anaphylactique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, toux ... (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 25/04/2022) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr