

# BOSULIF®

Bosutinib

## INDICATION

Le bosutinib est un inhibiteur de protéine kinase, il inhibe la protéine kinase anormale Bcr-Abl à l'origine de la LMC. Le BOSULIF® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de **leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph +)** en **phase chronique (PC)**, en **phase accélérée (PA)** et en **crise blastique (CB)**, précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Le bosutinib est un médicament orphelin, qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription initiale hospitalière de 6 mois (LISTE I) et renouvellement réservés aux spécialistes **en oncologie** ou **en hématologie** ou **aux médecins compétents en cancérologie**. BOSULIF® est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux dosages sont disponibles, par boîtes de 28 comprimés pelliculés sous plaquettes de 14 :

- Comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes à 100 mg,
- Comprimés pelliculés rouges, ovales et biconvexes à 500 mg.

**Conserver à température ambiante.**

## POSOLOGIE

La dose recommandée de bosutinib est **de 500 mg, une fois par jour, par voie orale, au moment des repas**.

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Une augmentation de la dose à **600 mg, une fois par jour**, au moment des repas, pourra être envisagée dans les situations suivantes :

- absence de réponse hématologique complète (RHC) dans les 8 semaines,
- absence de réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 semaines.

Evaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement et la surveiller étroitement pendant le traitement par bosutinib, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

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

- les **substrats**, dont il peut modifier la concentration : simvastatine, BZD, inhibiteurs calciques ...
- les **inducteurs** qui diminuent la concentration en BOSULIF® : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone, millepertuis.
- les **inhibiteurs** qui augmentent la concentration en BOSULIF® : kétoconazole, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse, alcool, tabac... (Liste non exhaustive).

L'hydrosolubilité du bosutinib est dépendante du pH *in vitro*. Par conséquent, les heures d'administration de bosutinib et des **antiacides** doivent être différentes dans la mesure du possible.

La prudence est de rigueur en cas d'administration de bosutinib avec des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) (digoxine, colchicine, tacrolimus...).

Le bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant, ou susceptibles de développer, un **allongement de l'intervalle QT**.

## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
<b>Hématologiques (++) : neutropénie, thrombopénie, anémie.</b>	Surveillance : NFS : 1/semaine le 1 <sup>er</sup> mois, puis mensuellement ou quand cela est cliniquement indiqué. Apprendre aux patients à reconnaître les symptômes liés à la toxicité hématologique : fièvre, fatigue, essoufflement, ecchymoses.	Adaptation du traitement par le médecin (arrêt / réduction posologie) en fonction de la NFS. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique peut être proposée. Seuils d'alerte : PNN ≤ 1000/mm <sup>3</sup> , plaquettes ≤ 50000/mm <sup>3</sup> , Hb ≤ 8g/dL : arrêt du traitement et avis de l'hématologue. Possibilité de diminuer la posologie à 400 mg/jour.

<b>Cutanés :</b> Rash, prurit, photosensibilité	Limiter l'exposition solaire et utiliser une protection solaire (chapeau, écran total). Utilisation quotidienne d'un savon doux et d'agents hydratants.	Traitement symptomatique après avis du médecin : dermocorticoïdes locaux, antihistaminiques contre le prurit, puis corticostéroïdes <i>per os</i> .
<b>Digestifs (+++):</b> <b>diarrhées (+++),</b> <b>nausées (++)</b> , constipation, flatulences, dyspepsie	Diarrhées : fréquentes mais transitoires (entre 1mois et 3mois), ne pas hésiter à baisser les doses puis les ré augmenter progressivement sous avis médical. Eviter café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales et alcool.	Diarrhées : boire au moins 2L d'eau par jour, privilégier les féculents, pas de prise au coucher, traitement symptomatique sous avis médical anti-diarrhéique (éviter la dompéridone qui augmente l'intervalle QT).
	Nausées/vomissements : boire entre les repas, éviter les aliments gras, fris ou épicés, manger lentement, faire plusieurs petits repas légers.	Nausées : prise pendant le repas, diviser par 2 le nombre de prises, traitement symptomatique sous avis médical : antiémétique
<b>Rétention hydrique:</b> <b>épancements pleuraux (++)</b> , épanchement péricardique, œdème pulmonaire	Surveiller régulièrement le poids et surveiller les symptômes liés à la rétention hydrique (cœur, poumons, tissu périphérique...) Elever les pieds en position assise et éviter les vêtements serrés. Pratiquer un ECG et doser la kaliémie et la magnésémie avant toute initiation de traitement : hypokaliémie et/ou hypomagnésémie doivent être corrigée(s) avant l'administration de BOSULIF®.	En cas de prise de poids rapide : investigation clinique et possibilité de traitement après avis médical: diurétique (privilégier ceux n'allongeant pas le QT), réduction de la prise de sels. Œdème superficiel : traitement local
<b>Allongement de l'intervalle QT (++)</b>	Attention aux patients à risques et aux médicaments allongeant le QT. Suivi des patients : intervalle QT, ECG, kaliémie, magnésémie.	Adaptation du traitement (arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats et après avis du médecin.
<b>Hépatiques:</b> <b>élévation des transaminases (++)</b> , <b>élévation lipase sérique.</b>	Effectuer des tests de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement, puis 1/mois les 3 premiers mois ou quand cela est cliniquement indiqué.	Adaptation du traitement (arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats et après avis du médecin.

### RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- La dose prescrite doit être administrée **par voie orale, au cours des repas**, chaque jour.
- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, ni doubler la prise suivante.** Prendre la dose suivante au moment habituel et noter l'oubli dans le carnet de suivi.
- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**
- Le bosutinib ne doit pas être utilisé durant la **grossesse** à moins d'une nécessité absolue. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les pilules contraceptives ne sont pas recommandées comme seule méthode de contraception.
- En raison de son métabolisme (**substrat des CYP 3A4**), évitez de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez le bosutinib.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne pas laisser à portée des enfants.
- Ne pas jeter les emballages, ni les comprimés à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.
- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise (pour éviter les projections).
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).
- **Contactez rapidement le médecin en cas de :**
  - signes de pneumonie : dyspnée, toux, essoufflements ou modification du rythme respiratoire
  - fièvre
  - signes de pancréatite : douleur abdominale aiguë.

**Pour une information complète, se reporter au RCP**