

BOSULIF[®] bosutinib

INDICATION AMM

Le *bosutinib* est un agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase anormale Bcr-Abl à l'origine de la LMC. Le bosutinib est également un inhibiteur des kinases de la famille Src, dont Src, Lyn et Hck; le bosutinib inhibe de manière minimale le récepteur PDGF et le c-Kit.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée à certains spécialistes. Renouvellement de la prescription réservé aux spécialistes en cancérologie, en hématologie et en oncologie médicale (site ANSM 18/03/2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Tous les patients doivent faire l'objet d'un **dépistage d'une infection par le VHB** (virus de l'hépatite B) avant l'initiation du traitement par bosutinib. Un médecin spécialisé en hépatologie doit être consulté avant instauration du traitement chez les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (y compris ceux ayant une hépatite B active) et chez ceux dont la sérologie est devenue positive au cours du traitement. Les patients porteurs du VHB et traités par bosutinib doivent être surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après l'arrêt. (lettre ANSM 04/2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Présentation de 28 Comprimés pelliculés jaunes, ovales, dosés à **100 mg** (616 € HT)



Présentation de Comprimés pelliculés rouges, ovales, dosés à **500 mg** (3 080 € HT).

A conserver à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de bosutinib est de **500 mg 1 fois par jour** jusqu'à ce que la maladie évolue ou que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration du BOSULIF[®]. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. BOSULIF[®] agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4 (voir liste Vidal).

Les médicaments qui sont des substrats de la P-glycoprotéine (digoxine, le tacrolimus et la quinidine, des agents chimiothérapeutiques tels que l'étoposide, la doxorubicine et la vinblastine, cf liste Vidal) pourraient avoir leurs concentrations plasmatiques augmentées. La prudence est de rigueur en cas d'administration avec *Bosutinib*.

Bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant, ou susceptibles de développer, un allongement de l'intervalle QT (voir liste Vidal).

Les IPP interagissent avec BOSULIF[®] et sont à éviter : préférer des anti acides d'action rapide qui seront administrés à un moment différent du BOSULIF[®].

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhées	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (loperamide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment.
Nausées et vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Neutropénie, thrombopénie, anémie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Rash cutané, photosensibilisation	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.
Toxicité hépatique et pancréatique	Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines, lipases doivent être évalués avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.	Si altérations sévères, arrêt définitif
Toxicité rénale	Surveiller la fonction rénale	Adaptation de la dose au besoin
Prise de poids, Œdème	Surveiller régulièrement le poids.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique (diurétiques). Incidence plus élevée chez les patients avec antécédents cardiaques.
Céphalées, fatigue, confusions, vertiges	A conseiller : surveillance TA, repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Arthralgies-myalgies	A éviter : gestes répétitifs.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Allongement de l'intervalle QTc	Surveillance très régulière de l'ECG et de l'ionogramme notamment chez les patients à risque (kaliémie, magnésémie érythrocytaire de préférence).	Correction des anomalies de l'ionogramme (dont Mg). Arrêt définitif si QTc > 500ms et si la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 ms.

D'autres effets indésirables, à titre de douleurs abdominales, fièvre, toux, peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



BOSULIF® se prend quotidiennement, **le matin en une prise par jour au cours des repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.
Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, ni écrasés ou coupés.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes (ex millepertuis) avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



BOSULIF® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par BOSULIF®. L'innocuité du BOSULIF® pendant l'allaitement n'a pas été établie.



A éviter : l'exposition **prolongée au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition.



Ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Eviter les antiacides en même temps que la prise du BOSULIF® car diminution de la solubilité et de l'absorption.



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



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- signes hémorragiques.
- prise de poids, gonflements
- signes d'atteintes hépatiques : démangeaisons, coloration jaune de la peau ou des yeux, urines foncées.
- signes infectieux (fièvre, toux, frissons, brûlures à la miction...) pour réaliser une NFS en urgence.
- signes d'essoufflement, douleur thoracique, toux.
- signes de pancréatite : douleurs abdominales aiguës



REMARQUES

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).