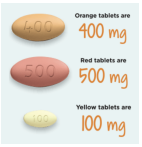
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

BOSUTINIB - BOSULIF®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteur de tyrosine kinase Bcr-abl	400 mg (jaune) 500 mg (orange) 100 mg (rouge)	

Indications AMM

- **Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)** à chromosome de Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en première ligne nouvellement diagnostiquée

- **Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)** à chromosome de Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), accélérée ou blastique. En deuxième ligne après traitement par un ou plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne seraient pas appropriés

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées.

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, au cours d'un repas	
En continu	

- Posologies :
- **500 mg x1 /jour en traitement continu pour la LMC en deuxième ligne**
- **400 mg x1 /jour en traitement continu pour la LMC nouvellement diagnostiquée**
- Adaptation de la posologie de 100 à 600 mg x1 par jour en fonction de la réponse hématologique et/ou cytogénétique et de la tolérance, dans les 2 indications. Ré-augmentation possible de la posologie après résolution de l'effet indésirable.
- En cas d'oubli, prendre la dose en cas d'oubli < 12h
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être écrasés, ni coupés, ni dispersés.
- Comprimés à prendre **au cours d'un repas**
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie,
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Hématologique			
Anémie	FREQUENT	3	Surveillance de la NFS régulière (hebdomadaire le 1er mois puis mensuellement). Interruption du traitement si PNN ? 1G/L, ou plaquettes ? 50 G/L, ou hémoglobine ? 8 g/dL. Adaptation de la posologie (par palier de 100 mg) si récupération > 2 semaines. Surveillance de la fièvre à la recherche d'infection associée.
Leucopénie	TRES FREQUENT	3	
Thrombopénie	FREQUENT	3 à 4	
Gastro-Intestinale			
Diarrhée	TRES FREQUENT A FREQUENT	3	Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Apparition dans les premiers jours de traitement : interruption parfois nécessaire et adaptation de la posologie.
Nausées/Vomissements	TRES FREQUENT	2	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques à prendre 1 heure avant.
Douleurs abdominales			
Cutanée			
Rash, Prurit, Acné	TRES FREQUENT A FREQUENT	2-3	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'antihistaminiques, de corticoïdes et d'émollients topiques.
Photosensibilité			Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total.
Cardiaque			
Rétention hydrique avec épanchement	FREQUENT	2	Surveillance de la prise de poids, de l'apparition d'œdèmes et de tout signe d'épanchement
Allongement du QT	FREQUENT	2	Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie et magnésémie. Prudence chez les patients avec des antécédents cardiaques.
Hypertension	FREQUENT	2	
Hépatique et pancréatique			
Elévation des transaminases et de la bilirubine	TRES FREQUENT	3	Surveillance par un bilan hépatique régulier. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible.
Elévation de la lipase			Surveillance par un bilan pancréatique régulier. Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible.
Rénale			
Diminution du débit de filtration	FREQUENT	2	Surveillance de la fonction rénale avant traitement puis régulièrement en cours de traitement.
Général			
Anorexie	TRES FREQUENT	2	Repas fractionnés en plusieurs prise de petite quantité.
Système nerveux			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Céphalées	TRES FREQUENT	2	Prescription d'antalgiques possible.
Pulmonaire			
Toux	TRES FREQUENT	2	Surveillance, consultations médicale si majoration des symptômes.
Dyspnée, épanchement pleural	FREQUENT	2	
Musculo-squelettique			
Arthralgie	TRES FREQUENT	2	Prescription possible d'antalgique.
Myalgie	FREQUENT	2	

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique importante. Adaptation de la posologie à 200 mg x1 /jour en cas d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale mineure. Diminution de la posologie de 100 mg/j pour les deux indications en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance entre 30 et 50 mL/min) et de 200 mg/j en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min).
- **Patients âgés** : aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé. Surveillance spécifique des diarrhées.



Bilan biologique

Surveillance régulière de la NFS, du bilan hépatique, rénal et des enzymes pancréatiques.



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 1 mois après l'arrêt. Allaitement contre-indiqué.



Surveillance clinique

Fièvre, infections et dépistage hépatite B avant l'instauration du traitement, tension artérielle, surveillance cardiaque et allongement de l'intervalle QTc avec ECG avant l'initiation du traitement.

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	1A2	2B6	2C9	2C19	2C8	2D6	BCRP	2A6
Substrat									
Inducteur	❗	❗		❗	❗				
Inhibiteur	❗	❗		❗	❗				

	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré
❗	Compte-tenu du double profil du DCI BOSUTINIB (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A ou de la P gp : augmentation des concentrations plasmatiques du bosutinib pouvant majorer les effets indésirables.

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

[3A4, P-gp] Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil etc. **[3A4, P-gp] Antifongiques azolés** : fluconazole, kétonazole, voriconazole, etc. **[3A4] Antibiotiques macrolides** : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine) **[P-gp] Antidépresseurs**: fluoxétine, paroxétine, sertraline **[3A4] Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc. **[P-gp] :** ciclosporine, tacrolimus **[3A4] :** cimétidine	**Conseil(s) :** Adaptation posologique en cas d'association

Avec les inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp : diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

[3A4, P-gp] Antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **[3A4, P-gp] Antibiotiques** : rifampicine, rifabutine **[3A4, P-gp] :** Efavirenz, oxcarbazepine, bosentan, névirapine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association.

Avec les anti-acides : diminution de l'absorption digestive pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique.

Anti-H2 : cimétidine, ranitidine **IPP** : esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole Pansements gastro-intestinaux	**Conseil(s) :** Prises espacées ITK 2h avant ou 10h après IPP et anti-H2 ITK 2h avant ou après protecteur gastrique

Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT:

Médicaments hypokaliémiants: diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques :** quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1** **Anti-infectieux :** cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine **Neuroleptiques :** amisulpride, chlorpromazine, clozapine,cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres :** antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :** Surveillance de l'intervalle QT renforcé en cas d'association avec ces médicaments . ECG et ionogramme réguliers.

Avec les médicaments potentiellement néphrotoxiques :

Diurétiques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA-II) AINS	**Conseil(s) :** Surveillance accrue de la fonction rénale en cas d'association

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Pouvant majorer l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique,Orange de Séville, Pissenlit

Néphrotoxique : andrographis, aristoloches, carambolier, chardon à glu, créosotier, echinacées, ephedra, griffe de chat, impila, menthe pouliot, persil, réglisse, saule, thévétia du Pérou, yohimbe

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Hépatotoxique : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latériflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz

Antioxydants : Thé vert, Sélénium, Vitamines C et E (à forte dose), desmodium

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com