



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM<sup>1</sup>

ITK  
BCR-ABL

- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la protéine kinase anormale Bcr-Abl** → entraîne l'apoptose des cellules leucémiques. Également inhibiteur des kinases de la famille Src, du récepteur du PDGF et le c-Kit.
- Indications : traitement des patients adultes atteints de **leucémie myéloïde chronique (LMC)** à chromosome Philadelphie positif (Ph+) • en phase chronique nouvellement diagnostiquée • en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique précédemment traité par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.



## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

- Comprimé pelliculé (cp), ovale et biconvexe, avec la mention « Pfizer » gravée d'un côté et celle du dosage de l'autre. Boîte de 28 comprimés
- 3 dosages disponibles : **100 mg** (cp jaune), **400 mg** (cp orange), **500 mg** (cp rouge)
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- Prescription initiale **hospitalière** semestrielle (liste I) Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, cancérologie et oncologie médicale
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



## POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE <sup>1</sup>

- Posologie recommandée (poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du traitement) :
  - LMC nouvellement diagnostiquée : **400 mg/jour** en 1 prise ; traitement en continu
  - LMC en seconde ligne : **500 mg/jour** en 1 prise ; traitement en continu

Adaptations possibles en fonction de la réponse hématologique, cytogénétique et de la tolérance (voir § 4.2 RCP). En cas de toxicité non hématologique grade  $\geq 2$  cliniquement significative, interrompre bosutinib ; reprendre à dose réduite d'un palier de 100 mg/jour après résolution de la toxicité.



- IR **modérée** : diminuer la posologie de 100 mg/jour
- IR **sévère** : diminuer la posologie de 200 mg/jour



- IH **légère, modérée ou sévère** : absence de données

### Modalités de prise : 1 prise/jour

de préférence **le matin**, à heure fixe, pendant un repas

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 12h** : prendre la dose manquée. **En cas d'oubli d'une prise de plus de 12h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **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 suivi<sup>4</sup>.

## SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES <sup>1</sup>

◆ NFS	⇒ Surveillance hebdomadaire le 1 <sup>er</sup> mois puis mensuellement Interruption/ajustement posologique en cas de neutropénie et thrombopénie sévères ou résistantes (voir § 4.2 RCP)
◆ Fonction rénale	⇒ Surveillance régulière et selon clinique
◆ Fonction hépatique (transaminases, bilirubine, PAL) et pancréatique (lipase)	⇒ Surveillance mensuelle les 3 premiers mois de traitement - Si <b>transaminases &gt; 5 x la limite supérieure à la normale (LSN)</b> : interrompre bosutinib jusqu'à un retour à un taux < 2,5 x LSN et reprendre à la dose de 400 mg/jour. Si taux toujours trop élevé après 4 semaines, envisager l'arrêt du traitement. - Si <b>transaminases &gt; 3 x LSN + bilirubine &gt; 2 x LSN + PAL &lt; 2 x LSN</b> : arrêter le traitement
◆ Fonction cardiaque	⇒ Surveillance régulière : ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie et magnésémie (surveillance allongement QTc)
◆ Contraception	⇒ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 30 jours qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	⇒ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	<b>Vaccins vivants atténués</b>	⚠ Toxicité hématologique de bosutinib ; avis spécialiste
<b>Association déconseillée</b>	<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</b> <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole</i>	↗ Concentration (C <sup>o</sup> ) plasmatique du bosutinib ( <b>toxicité</b> )
	<b>Inducteurs puissants du CYP3A4</b> <i>Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine</i>	↘ C <sup>o</sup> plasmatique du bosutinib ( <b>inefficacité</b> )
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Antiacides gastriques, résines chélatrices</b> <i>(colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux</i>	↘ Absorption intestinale du bosutinib ( <b>inefficacité</b> ) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
<b>A prendre en compte</b>	<b>Antisécrétoires antihistaminiques H2</b> <i>(cimétidine), IPP</i>	⚠ Risque de ↘ biodisponibilité du bosutinib (absorption pH-dépendante ; <b>inefficacité</b> )
	<b>Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles</b>	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons



**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
<b>Affections cardiaques</b>	
Allongement QT	Avis cardiologique requis selon appréciation. Surveillance régulière du ionogramme sanguin (kaliémie, magnésémie et calcémie corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (QTc = 481 - 500 ms)</b> . Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (prurit intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; nécessitant un traitement oral)</b> .
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée, douleurs abdominales	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 <sup>4</sup> ). Avis pour interruption du traitement si <b>grade ≥ 3 (augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel)</b> + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	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 <sup>4</sup> ). L'utilisation de dompéridone est à éviter (↗ QTc). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition)</b> .
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>	
Arthralgie	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales)</b> .
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 <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne)</b> .
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue, vertiges, céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). <u>Fatigue</u> : surveillances biologique et clinique. <u>Céphalées</u> : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <b>grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne)</b> .
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 <b>grade ≥ 2 (écart maximal &gt; 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique, des plis cutanés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne)</b> .

D'autres EI peuvent survenir : acouphènes, dysgueusie, hypertension, prurit, rash, urticaire... (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**