



BOSUTINIB

[BOSULIF®]

Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL



Traitement de la leucémie myéloïde chronique

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre au moment des repas.

Une prise le soir pourrait également limiter l'intensité du ressenti des effets digestifs par le patient.

Si une dose a été oubliée, le patient ne doit pas recevoir de dose supplémentaire. Il doit prendre la dose prescrite habituelle le lendemain, sans la doubler.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- Prescription initiale hospitalière semestrielle, réservée aux spécialistes en hématologie, cancérologie et oncologie médicale.
- Dispensation en pharmacie de ville.

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux,

le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Effets hématologiques **notamment en début de traitement par le bosutinib**

- **PNN $\leq 1,0$ Giga/L ou Plaquettes ≤ 50 Giga/L ou Hémoglobine ≤ 8 g/dL :** avis du médecin prescripteur référent et interruption sans délai du bosutinib.
- **Signes hémorragiques même mineurs, fièvre :** contrôle de l'hémoграмme en urgence.

Infections

- **Prévention :** vaccin inactivé de la grippe saisonnière et vaccin anti-pneumocoque, en plus des vaccins recommandés en population générale (recommandations du Haut Conseil de la santé publique).
- **Infections sans signes de gravité :** mise en route d'un traitement adapté par le médecin traitant, sans interruption de l'ITK. Hémogramme en urgence.
- **Cas de réactivation du VHB.**

Hypertension artérielle

- **Élévation significative de la pression artérielle :** prise en charge de celle-ci.

Troubles de la conduction **notamment si hypokaliémie, hypocalcémie ou prescription associée à un médicament allongeant le QTc**

- **QTc > 500 ms ou allongement du QTc supérieur à 60 ms par rapport à la valeur de référence :** avis cardiologique requis selon l'appréciation du médecin prescripteur. L'arrêt du traitement pourra être envisagé, au cas par cas.

Épanchements pleuraux et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

- **Dyspnée, toux sèche, douleur thoracique :** examen clinique pulmonaire et radiographie du thorax à réaliser rapidement à la recherche d'un épanchement pleural.
- **Épanchement pleural :** éliminer une origine cardiaque par une échographie cardiaque. Avis pneumologique requis selon l'appréciation du médecin prescripteur.

Rétention hydrique **notamment si le patient est âgé de plus de 65 ans**

- **Prise de poids associée à une rétention hydrique :** réalisation d'un examen clinique cardiopulmonaire et si besoin, instauration d'un traitement par diurétique par le médecin traitant (en tenant compte du risque d'allongement QT lié à une hypokaliémie).

Éruptions cutanées

- **Éruption couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle :** avis du médecin prescripteur pour éventuelle adaptation de dose.
- **Éruption cutanée avec signes de gravité ou impotence pour le patient :** arrêt immédiat du bosutinib, hospitalisation en urgence, consultation spécialisée en dermatologie.

Effets digestifs

- **Prévention :** prescription d'anti-diarrhéique « si besoin » à remettre au patient.
- **Diarrhées :** traitement anti-diarrhéique et mesures hygiéno-diététiques usuelles. Pas d'arrêt du bosutinib en 1^{re} intention. Adaptation de la posologie par le médecin prescripteur possible.
- **Nausées et vomissements :** traitement anti-émétique en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles. Sétrons et dompéridone non recommandés. Risque d'hypokaliémie à prendre en compte (allongement QT).
- **Épigastralgies :** traitement antiacide à action rapide à distance de la prise du bosutinib à privilégier, en plus des mesures hygiéno-diététiques usuelles.
- **Douleurs abdominales inexpliquées (suspicion de pancréatite) :** contrôle des taux sériques de lipase. En cas d'élévation, le médecin prescripteur est informé et des mesures appropriées pour établir le diagnostic et exclure une pancréatite doivent être envisagées.

Anomalies biologiques **notamment en début de traitement par le bosutinib**

- **Élévation ASAT et/ou ALAT < 5 fois les limites supérieures des normales :** réaliser une surveillance plus rapprochée.
- **Élévation ASAT et/ou ALAT ≥ 5 fois les limites supérieures des normales :** interruption sans délai du bosutinib, de façon transitoire, et avis du médecin prescripteur.
- **Augmentation de la créatininémie :** l'imputabilité des comédications est aussi à considérer (AINS, diurétiques). En cas d'altération de la fonction rénale, il est nécessaire de corriger la part fonctionnelle de celle-ci quand elle est associée à la survenue de diarrhées (réhydratation du patient).
- **Hypophosphatémies :** surveiller et supplémenter en vitamine D en cas d'hypophosphatémie.

Effets musculaires

- **Crampes ou douleurs musculo-tendineuses très symptomatiques :** dosage des créatines phospho-kinases (CPK) à la recherche d'une rhabdomyolyse.
- **Crampes :** s'assurer que celles-ci ne sont pas liées à un déficit en électrolytes (potassium, magnésium). Un déficit en oligoéléments est également à explorer : une supplémentation test en oligoéléments peut être proposée dans cet objectif.

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux,

le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Autres effets

- **Fatigue** : mis à part la prise en charge d'une anémie ou d'une hypothyroïdie, une activité physique adaptée peut être préconisée.
- **Céphalées** : traitement symptomatique tenant compte des interactions médicamenteuses et poursuite du bosutinib.
- **Céphalées invalidantes et fréquentes (en dehors de migraines connues)** : avis du médecin prescripteur référent en lien avec le médecin traitant pour discuter une diminution de dose. L'adaptation de posologie si elle est possible est souvent suffisante.

SURVEILLER VOTRE PATIENT

À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur

Examens cliniques et interrogatoire

- Surveillance du poids à chaque consultation.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHB avant l'initiation d'un 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 étroitement surveillés tout au long du traitement et plusieurs mois après son arrêt.

Suivi biologique

- Surveillance régulière de l'hémogramme :
 - 1 fois par semaine pendant le 1^{er} mois ;
 - 1 fois tous les 15 jours pendant les 2^e et 3^e mois ;
 - 1 fois tous les 3 mois par la suite.
- Surveillance régulière de : ionogramme sanguin ; créatininémie et enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) à doser 1 fois par mois en début de traitement puis 1 fois tous les 3 mois par la suite.

Suivi cardiologique

- Surveillance de la pression artérielle à chaque consultation.
- ECG en cas de nouvelle prescription d'un médicament susceptible d'allonger le QTc (dont sétrons, quinolones...).
- Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, diurétique, hypokaliémiant).

L'état des patients ayant une insuffisance cardiaque peut s'aggraver sous bosutinib du fait de ses effets hydrosodiques et la surveillance cardiologique doit être renforcée chez ces patients.



DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.

Risque d'augmentation de la toxicité

- Inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine, inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir...).
- Médicaments induisant un allongement du QTc (sétrons, quinolones...).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP3A4 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine, anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...).
- Modificateurs du pH gastrique (utilisation possible des hydroxydes d'aluminium ou de magnésium si les heures d'administration de bosutinib et des antiacides sont différentes, par exemple prise du bosutinib le soir et prise des antiacides le matin).

INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Fatigue.
- Éruptions cutanées.
- Crampes musculaires et douleurs musculo-squelettiques.
- Rétention hydrique.
- Diarrhées.

Autosurveillance et prévention

- Suivi régulier du poids pour détecter une éventuelle rétention hydrique.
- Exposition solaire limitée et photoprotection (idéalement protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevée à appliquer toutes les deux heures).
- Application d'un émollient une à deux fois par jour en cas de peau sèche.
- Modification du régime alimentaire en prévention des effets digestifs.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Saignements mineurs (hématomes, épistaxis).
- Fièvre, frissons.
- Prise de poids anormale.
- Dyspnée, toux sèche.
- Douleurs abdominales.
- Douleurs musculaires.



Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace. En outre, elles doivent être averties que les vomissements et les diarrhées sont susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux en empêchant leur absorption complète.
- La prise de bosutinib est non recommandée au moment de la grossesse. Une fenêtre thérapeutique, décidée par le médecin prescripteur, est possible lorsqu'une grossesse est souhaitée.
- Les effets du bosutinib sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

Allaitement

- Il doit être interrompu au cours du traitement avec bosutinib.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ce médicament à l'ensemble des professionnels de santé qui le prennent en charge.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>).



L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-300-9 / ISBN NET : 978-2-37219-301-6

RÉF. FICBOSUTINIB17

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.