



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)<br>500 mg (orange)<br>100 mg (rouge) | <p>Orange tablets are<br/><b>400 mg</b></p> <p>Red tablets are<br/><b>500 mg</b></p> <p>Yellow tablets are<br/><b>100 mg</b></p> |

### 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.



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

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>

- Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau, pouvant être écrasés, solubilisés ou dispersés dans un verre d'eau.
- 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   |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|---|
| <b>Hématologique</b>                |                          |       |   |
| Anémie                              | FREQUENT                 | 3     | Surveillance de la NFS régulière (hebdomadaire le 1 <sup>er</sup> 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 |   |
| <b>Gastro-Intestinale</b>           |                          |       |   |
| 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                |                          |       |   |
| <b>Cutanée</b>                      |                          |       |   |
| Rash                                | TRES FREQUENT            | 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.   |
| Prurit, Acné                        | FREQUENT                 | 2     |   |
| <b>Cardiaque</b>                    |                          |       |   |
| Rétention hydrique avec épanchement | FREQUENT                 | 2     | Surveillance de la prise de poids, de l'apparition d'œdèmes et de tout signe d'épanchement  |



| Toxicité  | Fréquence     | Grade | Surveillance/Prévention   |
|---|---------------|-------|---|
| 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                                 |               |       |   |
| 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.

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

**Avec les inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp** : diminution des concentrations plasmatiques pouvant



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

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>

amener à un risque d'échec thérapeutique

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

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

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

**Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT:**

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

**Avec les médicaments potentiellement néphrotoxiques :**

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

## 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, Passiflore, 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, Passiflore, Pissenlit

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

**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 latérflore, 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](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

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>