

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr BLÉOMYCINE POUR INJECTION USP**

Poudre lyophilisée  
15 unités de bléomycine/fiole (sous forme de sulfate de bléomycine)

Stérile

Antinéoplasique, Antibiotique

Sandoz Canada Inc.  
145, Jules-Léger  
Boucherville (Québec) Canada  
J4B 7K

Date de préparation : le 18 avril, 2011

N° de contrôle : 130320

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **Bléomycine pour injection USP**

Poudre lyophilisée

15 unités de bléomycine/fiole (sous forme de sulfate de bléomycine)

Stérile

Antinéoplasique, Antibiotique

**LA BLÉOMYCINE POUR INJECTION(SULFATE DE BLÉOMYCINE) DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ EN CHIMIOTHÉRAPEUTIQUE ANTINÉOPLASIQUE. LES INSTALLATIONS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES DEVRAIENT ÊTRE ACCESSIBLES AFIN DE PERMETTRE L'ADMINISTRATION ADÉQUATE DU TRAITEMENT ET LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS ÉVENTUELLES.**

**LES PATIENTS TRAITÉS PAR LA BLÉOMYCINE POUR INJECTION DOIVENT FAIRE L'OBJET D'UNE SURVEILLANCE ÉTROITE ET FRÉQUENTE PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT. UNE TRÈS GRANDE PRUDENCE EST DE MISE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE DÉTÉRIORATION MARQUÉE DE LA FONCTION RÉNALE OU UNE ALTÉRATION DE LA FONCTION PULMONAIRE.**

### **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Bien que le mécanisme d'action précis de la bléomycine soit inconnu, les données actuelles indiquent que son principal mode d'action est l'inhibition de la synthèse de l'ADN, et aussi celle de l'ARN et des protéines.

La bléomycine est principalement éliminée par voie rénale; en effet, une fraction de 60 à 70 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme de bléomycine active. Le dysfonctionnement rénal peut prolonger l'élimination de façon marquée.

Chez les patients dont la clairance est supérieure à 35 mL par minute, la demi-vie d'élimination terminale, sérique ou plasmatique de la bléomycine est d'environ 115 minutes. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL par minute, la demi-vie d'élimination terminale, sérique ou plasmatique de la bléomycine augmente de façon exponentielle à mesure que la clairance de la créatinine diminue.

Lors de l'administration intrapleurale, dans le traitement de l'épanchement pleural malin, la bléomycine agit comme agent sclérosant. Par suite de l'administration par cette voie, les concentrations plasmatiques de bléomycine qui en résultent semblent indiquer une absorption systémique de l'ordre de 45 % environ (voir PRÉCAUTIONS) .

## INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUE

Bléomycine pour injection USP devrait être considéré comme un traitement palliatif chez les patients ayant subi une chirurgie ou une radiothérapie. Il s'est révélé utile dans le traitement des néoplasmes suivants :

**Épithélioma malpighien** – Bléomycine pour injection USP est indiqué pour le traitement de l'épithélioma malpighien de la tête et du cou, incluant la bouche, la langue, les amygdales, le nasopharynx, l'oropharynx, les sinus, le palais, les lèvres, la muqueuse buccale, les gencives et l'épiglotte; la peau; le larynx et le paralarynx.

Bléomycine pour injection USP est également indiqué pour le traitement de l'épithélioma malpighien du pénis, du col utérin et de la vulve.

La réponse à Bléomycine pour injection USP est plus faible chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ayant subi une radiothérapie.

**Lymphomes** – Bléomycine pour injection USP est indiqué dans le traitement de la maladie de Hodgkin et du lymphome non hodgkinien.

**Cancer des testicules** – Bléomycine pour injection USP est indiqué dans le traitement du carcinome embryonnaire, du choriocarcinome et du tératocarcinome. Les études menées jusqu'à présent révèlent que l'usage simultané de sulfate de vinblastine et de sulfate de bléomycine accroît le taux de réponse des tumeurs testiculaires.

**Épanchement pleural malin** – Lors de l'administration par voie intrapleurale, Bléomycine pour injection USP s'est avéré utile pour traiter l'épanchement pleural malin et pour prévenir les récurrences.

## CONTRE-INDICATIONS

Bléomycine pour injection USP est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament.

## MISES EN GARDE

**LA BLÉOMYCINE POUR INJECTION DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉE SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ EN CHIMIOTHÉRAPEUTIQUE ANTINÉOPLASIQUE. LES INSTALLATIONS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES APPROPRIÉES DEVRAIENT ÊTRE ACCESSIBLES AFIN DE PERMETTRE L'ADMINISTRATION ADÉQUATE DU TRAITEMENT ET LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS ÉVENTUELLES.**

**LES PATIENTS TRAITÉS PAR LA BLÉOMYCINE POUR INJECTION DOIVENT**

**FAIRE L'OBJET D'UNE SURVEILLANCE ÉTROITE ET FRÉQUENTE, PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT. UNE TRÈS GRANDE PRUDENCE EST DE MISE CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE DÉTÉRIORATION MARQUÉE DE LA FONCTION RÉNALE OU UNE ALTÉRATION DE LA FONCTION PULMONAIRE.**

Les effets toxiques sur les poumons surviennent chez 10 % des patients traités. Chez environ 1 % des patients traités, la congestion pulmonaire non spécifique induite par la bléomycine évolue vers une fibrose pulmonaire et la mort. La toxicité pulmonaire est plus fréquente chez les patients âgés de plus de 70 ans et chez ceux recevant des doses totales supérieures à 400 unités. Bien que la toxicité pulmonaire soit liée à l'âge et à la dose, elle demeure imprévisible. L'insuffisance rénale est un facteur de risque de toxicité pulmonaire. Il est essentiel de suivre de près l'état du patient. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

On a signalé des réactions idiosyncrasiques, semblables à des réactions anaphylactiques, chez 1 % des patients présentant des lymphomes, qui avaient été traités par la bléomycine. Puisque ces réactions surviennent habituellement après la première ou la deuxième dose, il faut surveiller étroitement le patient après l'administration de ces doses. (Voir EFFETS INDÉSIRABLES).

On a signalé, dans de rares cas, une toxicité rénale et hépatique se manifestant au début, sous la forme d'une détérioration des fonctions hépatique et rénale, relevée par les épreuves d'exploration fonctionnelle. Ces réactions toxiques peuvent cependant survenir à tout moment après le début du traitement.

**Grossesse :** Lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte, la bléomycine peut s'avérer nocive pour le fœtus. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer de prendre les mesures contraceptives nécessaires pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par la bléomycine. Si la bléomycine est administrée lorsque la patiente est enceinte ou le devient, on devrait l'informer des dangers possibles.

**Allaitement :** On ne sait pas si la bléomycine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que la bléomycine peut entraîner des réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités au sein, il faudrait soit interrompre l'allaitement, soit cesser l'administration du médicament, en prenant en considération l'importance du médicament pour la mère. On doit soupeser judicieusement les bienfaits et les risques de l'allaitement par rapport à l'arrêt du traitement.

## **PRÉCAUTIONS**

Bléomycine pour injection USP devrait être utilisée selon les indications. Le médecin doit soupeser judicieusement les bienfaits thérapeutiques du médicament par rapport au risque de toxicité.

La bléomycine devrait être administrée de préférence à des patients hospitalisés qu'on peut surveiller étroitement, à intervalles fréquents, durant et après le traitement. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsque le médicament est administré à des patients présentant une détérioration marquée de la fonction rénale ou une altération de la fonction pulmonaire, attribuable à des maladies non néoplasiques, ou encore à des sujets âgés de plus de 70 ans, en raison du risque apparemment accru de toxicité pulmonaire.

Pour pouvoir déceler la manifestation d'une toxicité pulmonaire, il faudrait prendre des radiographies des poumons à intervalles de 1 à 2 semaines. Si l'on note une modification, il faudrait interrompre le traitement jusqu'à ce qu'on ait pu déterminer si le médicament en est la cause. La congestion pulmonaire induite par la bléomycine devrait être traitée par des corticostéroïdes afin de prévenir l'évolution vers une fibrose pulmonaire. La congestion pulmonaire doit être soignée par l'antibiothérapie appropriée.

Des réactions au point d'injection peuvent survenir pendant l'administration de la bléomycine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une surveillance étroite du point d'injection s'impose donc pendant l'administration du médicament.

Par suite de l'administration par voie intrapleurale, les concentrations plasmatiques de bléomycine semblent indiquer une absorption systémique de l'ordre de 45 % environ. Par conséquent, lors de la détermination de l'exposition cumulative à la bléomycine, il faut tenir compte de l'exposition systémique résultant de l'administration par voie intrapleurale de la bléomycine pour injection.

Puisque la bléomycine est éliminée principalement par voie rénale, l'administration simultanée de médicaments néphrotoxiques et de la bléomycine peut réduire la clairance rénale de cette dernière, et mener à une toxicité liée à l'administration de la bléomycine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

On a signalé l'existence d'un lien entre l'altération de la fonction rénale et un risque plus élevé de toxicités liées à l'administration de la bléomycine. Les liens pharmacocinétiques et pharmacodynamiques laissent supposer que l'aggravation de la toxicité découle d'une diminution de la clairance rénale de la bléomycine, entraînant une demi-vie d'élimination prolongée et une aire sous la courbe concentration plasmatique versus temps plus élevé comparativement à celles qui sont observées chez les patients présentant une fonction rénale normale. On recommande une réduction de la dose de 40 à 75 % chez les patients présentant une clairance de la créatinine  $\leq 40$  mL/min.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

**Effets pulmonaires** – La toxicité pulmonaire est l'effet potentiel le plus grave de la Bléomycine pour injection USP (voir MISES EN GARDE).

Le lien de cause à effet entre la bléomycine et la toxicité pulmonaire a toujours été extrêmement

difficile à établir, en raison du manque de spécificité du syndrome clinique et des modifications radiologiques et même tissulaires observées pendant l'examen des échantillons prélevés lors des biopsies et des autopsies.

La congestion pulmonaire induite par la bléomycine entraîne apparemment une dyspnée et des râles crépitants que rien ne distingue, chez certains patients, des pneumonies infectieuses ou des signes et symptômes de maladie pulmonaire primaire ou métastatique.

Aux rayons X, la congestion pulmonaire induite par la bléomycine révèle des plaques opaques, habituellement sur les champs pulmonaires inférieurs, qui ressemblent, chez certains patients, à celles qui sont observées en présence de bronchopneumonie infectieuse ou même de métastases pulmonaires.

Les modifications tissulaires microscopiques attribuables à la toxicité de la bléomycine se manifestent fréquemment sous forme de métaplasie de l'épithélium bronchique, de macrophages réactionnels, de cellules épithéliales alvéolaires atypiques, d'œdème fibrineux et de fibrose interstitielle. Lors de la phase aiguë, on peut observer des modifications capillaires et, ultérieurement, des exsudations fibrineuses dans les alvéoles, produisant une modification qui ressemble à la formation d'une membrane hyaline, évoluant vers une fibrose interstitielle diffuse rappelant la fibrose pulmonaire interstitielle diffuse. Ces manifestations microscopiques ne sont pas spécifiques et ressemblent aux changements notés lors de la pneumopathie radique, la pneumopathie à *P. carinii* et parfois à la réaction aux maladies pulmonaires malignes de longue date.

Les épreuves en série de l'exploration de la fonction pulmonaire chez 156 patients traités par la bléomycine ont permis de déceler une certaine altération patente chez environ 20 % d'entre eux. Les modifications le plus fréquemment observées ont été une diminution du volume pulmonaire total et de la capacité vitale. Toutefois, on n'a pu établir de corrélation prédictive entre ces modifications et l'apparition de la fibrose pulmonaire.

On devrait effectuer des radiographies des poumons à intervalles de 1 à 2 semaines. Si on note des changements, il faudrait interrompre le traitement jusqu'à ce qu'il soit possible de déterminer si le médicament en est la cause. D'après certaines études, la mesure séquentielle de la capacité de diffusion pulmonaire pour l'oxyde de carbone ( $DL_{CO}$ ), au cours du traitement par la bléomycine, pourrait être un indice de toxicité pulmonaire subclinique. À cette fin, on recommande de mesurer la  $DL_{CO}$  tous les mois et d'arrêter l'administration du médicament lorsqu'elle est de 30 à 35 % inférieure aux valeurs notées avant le traitement. Les patients qui ont reçu de la bléomycine sont exposés à un risque accru de toxicité pulmonaire lors de l'administration d'oxygène pendant une intervention chirurgicale. L'exposition prolongée à des concentrations élevées d'oxygène est une cause connue d'atteinte pulmonaire et, après l'administration de bléomycine, l'atteinte pulmonaire peut se produire à des concentrations plus faibles qui seraient habituellement considérées comme sans danger. On recommande les mesures prophylactiques suivantes :

- 1) au cours de l'intervention chirurgicale et pendant la période postopératoire, maintenir la concentration d'oxygène dans le mélange gazeux inspiré à des concentrations

approchant celles de l'air ambiant (25 %);

- 2) suivre de près la rééquilibration hydrique en insistant plus sur l'administration de colloïdes que sur celle de cristalloïdes.

Au cours de la perfusion de bléomycine, la brusque apparition d'une douleur thoracique aiguë, qui pourrait évoquer la pleuropéricardite, a rarement été signalée. Chaque patient doit faire l'objet d'une évaluation individuelle, mais des cures subséquentes de bléomycine ne semblent pas contre-indiquées.

Par suite de l'administration par voie intrapleurale, des effets pulmonaires indésirables ont rarement été signalés.

**Effets sur la peau et les muqueuses :** Les atteintes cutanées sont les effets secondaires les plus fréquents se manifestant chez environ 50 % des patients traités. Les réactions de la peau et des muqueuses peuvent prendre les formes suivantes : stomatite, alopecie, hyperpigmentation, épaissement de la peau, ulcération, érythème, hyperkératose, modifications unguéales, rash, vésiculation, sensibilité, prurit, hyperesthésie, desquamation, vergetures et saignements. Chez 2 % des patients traités, il a fallu abandonner le traitement par la bléomycine en raison de ces réactions toxiques. La toxicité cutanée est une manifestation relativement tardive, observée habituellement au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> semaines de traitement, après l'administration de 150 à 200 unités de bléomycine. En général, elle est reliée à la dose cumulative totale. Des changements cutanés ressemblant à la sclérodermie ont également été signalés après la commercialisation du produit.

**Réactions idiosyncrasiques :** Chez environ 1 % des patients présentant un lymphome ayant déjà été traité par la bléomycine, on a signalé une réaction idiosyncrasique s'apparentant sur le plan clinique à l'anaphylaxie. La réaction, qui peut être immédiate ou à retardement (plusieurs heures), ne se manifeste habituellement qu'après l'administration de la première ou de la deuxième dose sous les formes suivantes : hypotension, fièvre, frissons, confusion mentale et respiration sifflante. Le traitement symptomatique inclut les mesures suivantes : administration de produits de remplissage vasculaire, de vasopresseurs, d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes.

**Autres :** La fièvre, les frissons et les vomissements sont des effets indésirables qui ont été signalés fréquemment. L'anorexie et la perte pondérale sont courantes et peuvent persister longtemps après l'arrêt du traitement par la bléomycine. On a également noté, dans de rares cas, des douleurs au siège de la tumeur, une phlébite et d'autres réactions locales. Des cas de malaise ont aussi été signalés après la commercialisation du produit.

On a rarement observé des toxicités vasculaires coïncidant avec l'administration de la bléomycine en association avec d'autres antinéoplasiques. Les épisodes sont hétérogènes sur le plan clinique et peuvent inclure l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique) ou l'artérite vasculaire cérébrale.

On a également signalé la manifestation du phénomène de Raynaud chez les patients traités par la bléomycine en association avec la vinblastine, avec ou sans cisplatine, ou, dans quelques rares cas, par la bléomycine en monothérapie. On ignore actuellement si le phénomène de Raynaud est attribuable, dans ces cas, à la maladie, à l'atteinte vasculaire sous-jacente, à la bléomycine, à la vinblastine, à l'hypomagnésémie ou à une association de certains de ces facteurs.

Par suite de l'administration par voie intrapleurale, la bléomycine a parfois entraîné des douleurs localisées. On a rarement signalé des cas d'hypotension nécessitant un traitement symptomatique. On a très rarement signalé des décès attribuables à une pleurodèse induite par la bléomycine chez les patients très gravement malades.

Des effets toxiques touchant les tissus mous du point d'injection ont été signalés à la suite de l'administration de la bléomycine et peuvent entraîner œdème, douleur et nécrose.

Les réactions toxiques au niveau des reins, du foie ou du SNC sont rares, mais comme dans le cas de tout médicament puissant, les symptômes doivent être suivis de près. Il est à noter qu'on n'a pas observé jusqu'à présent de signes d'hypoplasie médullaire ou d'affaiblissement de la fonction immunologique, ce qui distingue cet agent des autres antinéoplasiques présentement utilisés.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

-

- **En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**

- **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**

- **par la poste au: Programme Canada Vigilance**

**Santé Canada**

**Indice postal 0701D**

**Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*



## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

On recommande le schéma posologique suivant :

**Épithélioma malpighien, lymphome non hodgkinien, cancer des testicules** : de 0,25 à 0,50 unité/kg (de 10 à 20 unités/m<sup>2</sup>) par voie intraveineuse ou intramusculaire, une ou deux fois par semaine.

**Maladie de Hodgkin** : de 0,25 à 0,50 unité/kg (de 10 à 20 unités/m<sup>2</sup>) par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, une ou deux fois par semaine. Lorsque la réponse est de l'ordre de 50 %, on devrait administrer la dose d'entretien de 1 unité par jour ou de 5 unités par semaine par voie intraveineuse ou intramusculaire.

**Épanchement pleural malin** : 60 unités, administrées en une seule injection intrapleurale (voir RECONSTITUTION).

Étant donné le risque d'une réaction anaphylactoïde, il ne faut pas administrer aux patients atteints d'un lymphome plus de 2 unités/dose, pour les 2 premières doses de bléomycine. En l'absence d'une réaction aiguë, on peut suivre le schéma posologique habituel.

La toxicité pulmonaire induite par le sulfate de bléomycine semble être liée à la dose et elle s'intensifie de façon marquée lorsque la dose totale est supérieure à 400 unités. Les doses totales supérieures à 400 unités devraient être administrées avec une extrême prudence.

L'amélioration ou les réponses sont habituellement rapides dans les cas de cancer des testicules et de la maladie de Hodgkin; elles deviennent notable en l'espace de 2 semaines. Si aucun effet n'est observé après ce laps de temps, on devrait évaluer l'utilité de poursuivre le traitement par la bléomycine.

Chez les patients atteints d'épithélioma malpighien, la réponse est lente et il faut parfois attendre jusqu'à trois semaines avant de pouvoir déceler une amélioration.

Remarque : Si on associe la bléomycine à un autre agent antinéoplasique, la toxicité pulmonaire peut survenir à des doses plus faibles. Les toxicités associées à la bléomycine peuvent également être plus fréquentes chez les patients dont la fonction rénale est altérée. On conseille dans ce cas de modifier la dose. On recommande des réductions de l'ordre de 40 à 75 % chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\leq 40$  mL/min.

Bléomycine pour injection USP peut s'administrer par les voies intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée ou intrapleurale.

Pour la prise en charge de tout cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## **RECONSTITUTION**

Injection intramusculaire ou sous-cutanée - Dissoudre le contenu d'une fiole de Bléomycine pour injection USP dans 1 à 5 mL d'Eau stérile pour injection, de Chlorure de sodium pour injection ou d'Eau bactériostatique pour injection.

Injection intraveineuse - Dissoudre le contenu d'une fiole de Bléomycine pour injection USP dans 5 à 20 mL de Chlorure de sodium pour injection à 0,9 % et administrer lentement sur une période de dix minutes.

Perfusion intrapleurale - Dissoudre 60 unités de Bléomycine pour injection USP dans 50 à 100 mL de Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, et administrer par jet rapide dans une canule à thoracostomie après avoir drainé le surplus de liquide pleural et confirmé la distension complète des poumons. La canule à thoracostomie est ensuite clampée et, durant les quatre heures suivantes, le patient devra changer de position : de décubitus dorsal, en position latérale gauche et droite. On retirera ensuite le clamp et on rétablira la succion. La période pendant laquelle la canule à thoracostomie doit rester en place après la sclérose dépend des besoins de chaque patient.

En général, une injection intrapleurale d'anesthésiques locaux ou une analgésie narcotique systémique ne sont pas nécessaires.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION ET LA DESTRUCTION**

1. La solution de Bléomycine pour injection USP (sulfate de bléomycine) devrait être préparée sous une hotte verticale à flux laminaire (hotte de type biologique classe II).
2. Le personnel affecté à la préparation de Bléomycine pour injection USP devrait porter des gants en CPV, des lunettes de sécurité, un masque et des vêtements protecteurs jetables.
3. Toutes les aiguilles, les seringues, les fioles et autres matières ayant été en contact avec Bléomycine pour injection USP devraient être isolées et incinérées à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes devraient être retournées au fabricant qui se chargera de les détruire. On devrait prendre les précautions qui s'imposent pour emballer le matériel destiné à l'expédition.
4. Le personnel qui participe régulièrement à la préparation et à la manutention de Bléomycine pour injection USP devrait subir des analyses de sang deux fois par année.

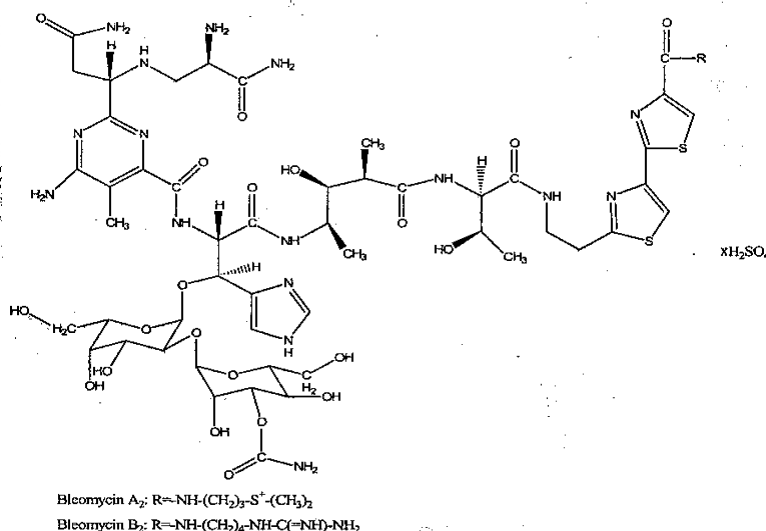
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** le sulfate de bléomycine

**Nom chimique :** bléomycine A<sub>2</sub>: N<sup>1</sup>-[3(diméthylsulphonio)propyl] bléomycine-amide  
bléomycine B<sub>2</sub>: N<sup>1</sup>-4(guanidobuty) bléomycine

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** bléomycine A<sub>2</sub>: C<sub>55</sub>H<sub>84</sub>N<sub>17</sub>O<sub>21</sub>S<sub>3</sub>  
bléomycine B<sub>2</sub>: C<sub>55</sub>H<sub>84</sub>N<sub>20</sub>O<sub>21</sub>S<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** bléomycine A: 1 414 g/mol  
bléomycine B: 1 424 g/mol

**Description :** le sulfate de bléomycine est une poudre amorphe dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Très soluble dans l'eau et le méthanol; légèrement soluble dans l'éthanol. Pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et l'éther.

### COMPOSITION

La Bléomycine pour injection USP (sulfate de bléomycine) est disponible en fioles; chaque fiole contient du sulfate de bléomycine lyophilisé stérile équivalent à 15 unités de bléomycine. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour ajuster le pH.

Remarque : L'action d'une unité de bléomycine est équivalente à celle mesurée auparavant en milligrammes. Puisque le terme activité par milligramme prêtait à confusion, on l'a changé en unités pour plus de précision.

## **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION**

La Bléomycine pour injection USP est une poudre sèche à conserver à une température entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière.

### **STABILITÉ DES SOLUTIONS RECONSTITUÉES**

On peut conserver la solution reconstituée de Bléomycine pour injection USP jusqu'à 72 heures au réfrigérateur, à des températures supérieures au point de congélation.

La solution diluée de Bléomycine pour injection USP est stable pendant 48 heures à 25 °C, dans une solution de Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %.

Comme c'est le cas pour tous les produits médicamenteux administrés par voie parentérale, les mélanges de solutions intraveineuses doivent être inspectés visuellement pour vérifier la clarté, la présence de particules, de précipité, de décoloration et de fuite avant l'administration, si possible, en fonction de la solution et du contenant. Les solutions brouillées, contenant des particules, un précipité, une décoloration ou présentant une fuite ne doivent pas être utilisées.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Bléomycine pour injection USP est disponible en fioles à usage unique contenant du sulfate de bléomycine stérile équivalent à 15 unités de bléomycine (sous forme de sulfate de bléomycine lyophilisée). Une fiole par boîte.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Pharmacologie animale**

L'administration par voies intramusculaire, intrapéritonéale et sous-cutanée permet une bonne absorption du sulfate de bléomycine.

Une fois la bléomycine administrée, des concentrations élevées sont retrouvées dans la peau, les poumons, les reins, le péritoine, le système lymphatique et les tumeurs et cette distribution est considérée comme ayant une certaine relation avec l'efficacité du médicament dans le traitement de l'épithélioma malpighien chez les sujets humains et avec sa toxicité. Le sulfate de bléomycine est principalement excrété par les reins, 69 % de la dose (chez les lapins) étant éliminé, sous forme de bléomycine active, dans les 8 heures qui suivent. Chez les souris femelles gravides, le sulfate de bléomycine se retrouve en concentration élevée dans le liquide amniotique et dans une moindre mesure, dans le fœtus.

### **Pharmacologie chez les sujets humains**

Les concentrations sanguines du médicament ont été mesurées chez quelques patients après l'injection de 15 unités de bléomycine par voie intraveineuse ou intramusculaire. Bien que l'administration par voie intraveineuse présente, comme prévu, des concentrations plus élevées

au départ, celles-ci sont plus soutenues à la suite de l'administration par voie intramusculaire.

## **TOXICOLOGIE**

La toxicité aiguë a fait l'objet d'investigations approfondies chez les souris, les rats et les chiens.

### **Toxicité aiguë (nombre d'unités/kg de bléomycine ne contenant pas de cuivre)**

<b>Animal</b>	<b>Sexe</b>	<b>IV</b>	<b>IP</b>	<b>S-C</b>
Souris	M	210	312	200
Souris	F	187	190	188
Rats	M		168	168
Rats	F		143	226
Chiens	M	< 100		

La toxicité subaiguë a fait l'objet d'études chez des rats Wistar, réunis en groupes de 20 rats pendant 30 jours. Les doses quotidiennes administrées par voie intrapéritonéale à raison de 0,3 et de 0,9 unités/kg ont été bien tolérées. On n'a relevé aucun changement significatif en ce qui concerne la composition sanguine, l'histopathologie ou les résultats des tests biochimiques. Au-dessus de ce niveau, les effets toxiques sur les poumons et la peau sont apparus.

Des études diverses sur la toxicité chronique réalisées sur des rats, des chiens et des singes ont démontré que la bléomycine s'attaque surtout à l'épithélium, soit celui des poumons, de la peau et des reins. Quant à la toxicité hématopoïétique, elle est surtout associée aux doses élevées.

Carcinogénèse, mutagenèse et infertilité : le potentiel cancérigène de la bléomycine chez les humains est inconnu. En raison de son mode d'action, elle doit être considérée comme ayant un effet cancérigène possible chez les humains. Il a été démontré que la bléomycine a un effet mutagène tant dans les systèmes faisant appel aux tests *in vitro* que *in vivo*. La bléomycine présente un effet tératogène chez les rats et les souris lorsqu'elle est administrée au cours de l'organogénèse. Les effets de la bléomycine n'ont pas été établis relativement à la fertilité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Audu PBD, Sing RF, Mette SA, Fallahnejhad M. Fatal diffuse alveolar injury following use of intrapleural bleomycin. *Chest* 1993; 103:1638.
2. Blum RC, Carter SK, and Agre K. A clinical review of bleomycin - A new antineoplastic agent. *Cancer*. April 1973; 31(4):903-914.
3. Clinical Screening Co-operative Group of the European Organization for Research on the Treatment of Cancer. Study of the clinical efficiency of bleomycin in human cancer. *Brit. Med. J.* 13, June 1970; 2:643- 645.
4. Crooke ST and Bradner WT. Bleomycin -A Review. *Journal of Medicine* 1976; 7(5):333-427.
5. Crooke ST, Luft F, Broughton A, Strong J, Casson K, and Einhorn L. Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and a microbiologic assay in a patient with compromised renal function. *Cancer*.1977; 39:1430-1434.
6. Crooke ST, Comis RL, Einhorn LH, Strong JE, Broughton A and Prestayko AW. Effects of various renal function on the clinical pharmacology of bleomycin administered as an IV bolus. *Cancer Treat. Rep.* 1977; 61(9):1631-1636.
7. Dalglish AG, Woods RL, Levi JA. Bleomycin pulmonary toxicity: Its relationship to renal dysfunction. *Medical and Pediatric Oncology* 1984; 12:313-317.
8. Doll DC, List AF, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, and Johnson DH. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann. Intern. Med.* 1986;105:48-51.
9. Dorr RT. Bleomycin pharmacology: Mechanism of action and resistance, and clinical pharmacokinetics. *Seminars in Oncology* 1992; 19(suppl 5):3-8.
10. Gupta N, Opfell RW, Padova J, et al. Intrapleural bleomycin vs. tetracycline for control of malignant pleural effusion. *Proceedings of AACR and ASCO* 1980; 21:366 (Abstract #C-189).
11. Hall SW, Strong JE, Broughton A, Frazier ML and Benjamin RS. Bleomycin clinical pharmacology by radioimmunoassay. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982;9:22-25.
12. Ichikawa T, Nakano I, and Hirokawa I. Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum. *J. Urol.* 1969; 102:699-707.
13. Ichikawa M et al. Activity and toxicity of bleomycin. *J. Antibiot. (A) (Tokyo)*, Jan. 1967;20:15-24.

14. Ingrassia TS, Trastek VF and Rosenow EC. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Mayo Clin. Proc.* 1991;66:173-178.
15. Kessinger A, Wigton RS. Intracavitary bleomycin and tetracycline in the management of malignant pleural effusions: A randomized study. *Journal of Surgical Oncology* 1987; 36:81-83.
16. Koberda M, Zieste PA, Raghavan NV and Payton RJ. Stability of bleomycin sulfate reconstituted in 5 % dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection stored in glass vials or polyvinyl chloride containers. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1990;47:2528-2529.
17. Lacavino JR, Leitner J, Abbas AK, Lokich JJ, and Snider GL. Fatal pulmonary reaction from low doses of bleomycin. *JAMA.* March 22,1976; 235 (12): 1253-1255.
18. Levy RL and Chiarillo S. Hyperpyrexia, allergic-type response and death occurring with low-dose bleomycin administration. *Oncology* 1980;37:316-317.
19. Livingston RB, Einhorn HE, Bodey GP, Burgess MA, Freireich EJ, and Glittlieb JA. COMB (cyclophosphamide, oncovin, methyl-CCNU and bleomycin): a four-drug combination in solid tumors. *Cancer.*1975; 36:327-332.
20. Matsuda A, Miyamoto K, Ishabashi H et al. Effect on fetus and peculiar toxicity of bleomycin. Reference I-17, Biological Laboratory, Oji Pharmaceutical Factory, Nippon Kayaku Company, Ltd, 74 pp. paper, 1968.
21. Ostrowski MJ, Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: A multicenter study. *Cancer Treatment Reports* 1982; 66 1903-1907.
22. Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, et al.: Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer.* 1976; 38:1903-1908.
23. Petrilli ES, Castaldo TW, Matutat RJ, et al. Bleomycin pharmacology in relation to adverse effects and renal function in cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 1982; 14:350-354.
24. Ruckdeschel JC, Morres D, Lee JY et al.: Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. *Chest.* 1991;100:1528-1535.
25. Samuels BL, Vogelzang NJ, and Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1987;19:253-256.
26. Samuels ML, Holoye PY, and Johnson DE. Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. *Cancer.* 1975; 36:318-326.

27. Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY, and Lanzotti VJ. Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. JAMA. 1976; 235: 1117-1120.
28. Schwarzer S, Ebert B, Greinix H, and Lind P. Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. Eur. Heart J. 1991;12:748-750.
29. Shastri S et al. Clinical study with bleomycin. Ann. Intern. Med. 1971; 74:837-838.
30. Tabara M et al. Development of remarkable lung fibrosis in a case of skin cancer during treatment with bleomycin. Jap. J. Chest. Dis. March 1970; 29:174-177. Amer. Rev. Resp. Dis. October 1970,102:667-668.
31. Thompson G et al. Toxicity of bleomycin (NSC 125066), A new carcinostatic antibiotic, in dogs and monkeys. Pharmacologist. Fall 1970, 12:241.
32. Trotter JM, Stuart JFB, McBeth F, et al.: The management of malignant effusions with bleomycin. British Journal of Cancer. 1979; 40: 310.
33. Umezawa H et al. Studies on bleomycin. Cancer. 1967; 20(5):891-895
34. Umezawa H. Fundamental studies on bleomycin. Reference I-42, Institute of Microbial Chemistry, Dept. of Antibiotics, National Institute of Health, Institute of Applied Microbiology, University of Tokyo, 40 pp. paper, 1970.
35. Umezawa H et al. New antibiotics, bleomycin A and B. J. Antibiot. (A). September 1966;19 (5):200- 209.
36. White DA, Schwartzberg LS, Kris MG, and Bosl GJ. Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. Cancer 1987;59:1582-85.
37. BLENOXANE\* (Bleomycin for Injection). Bristol-MyersSquibb Canada Inc. Product Monograph. Control Number:141156. Date of Preparation: March 20, 1981. Date of Revision: 3 December 2010.