

## Bléomycine pour injection, USP

**Poudre lyophilisée  
de sulfate de bléomycine équivalent  
à 15 unités de bléomycine/fiole**

Antinéoplasique, antibiotique

**La Bléomycine pour injection, USP devrait être administrée sous la surveillance d'un médecin expérimenté en chimiothérapie 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 pour cent 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 de la créatinine est > 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 < 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 %.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La Bléomycine pour injection, USP devrait être considérée comme un adjuvant à la chirurgie et à la radiothérapie. Elle s'est révélée utile dans le traitement des néoplasmes suivants :

#### Épithélioma malpighien

La bléomycine pour injection est indiquée 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.

La bléomycine pour injection est également indiquée pour le traitement de l'épithélioma malpighien du pénis, du col utérin et de la vulve.

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

#### Lymphomes

La bléomycine pour injection est indiquée dans la maladie de Hodgkin et du lymphome non hodgkinien.

#### Cancer des testicules

La bléomycine pour injection est indiquée dans le carcinome embryonnaire, choriocarcinome et téréto-

carcinome. Les études menées jusqu'à présent révèlent que l'usage simultané de sulfate de vinblastine et sulfate de bléomycine accroît le taux de réponse des tumeurs testiculaires.

#### Épanchement pleural malin

Lors de l'administration par voie intrapleurale, le sulfate de bléomycine s'est avéré utile pour traiter l'épanchement pleural malin et pour prévenir les récurrences.

#### Autres tumeurs malignes

Le sulfate de bléomycine entraîne une réponse favorable dans certains cas de cancer du rein et sarcome des tissus mous.

### CONTRE-INDICATIONS

La Bléomycine pour injection, USP est contre-indiquée chez les patients qui ont démontré une hypersensibilité au produit.

### MISES EN GARDE

**La Bléomycine pour injection, USP devrait être administrée sous la surveillance d'un médecin expérimenté en chimiothérapie 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**.)

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

La bléomycine peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. On devrait recommander aux femmes en âge de procréer de prendre les mesures contraceptives nécessaires pour éviter de devenir 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 ignore si la bléomycine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain. 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 sousepenser judicieusement les bienfaits et les risques de l'allaitement par rapport à l'arrêt du traitement.

### PRÉCAUTIONS

La Bléomycine pour injection, USP devrait être utilisée selon les indications; le médecin doit sousepenser 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 étroite-

ment, 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, attribuables 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 faut prendre des radiographies des poumons à intervalles de 1 à 2 semaines. Si l'on note un changement, il faut 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.

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. On recommande une réduction de la dose de 40 à 75 % chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 40 mL/min.

### EFFETS INDÉSIRABLES

#### Effets pulmonaires

La toxicité pulmonaire est l'effet potentiel le plus grave du sulfate de bléomycine (voir **MISES EN GARDE**).

Le lien de cause à effet entre la bléomycine et la toxicité pulmonaire a toujours été très difficile à établir, en raison du manque de spécificité du syndrome clinique et des modifications radiologiques et même tissulaires observées lors de l'examen des échantillons prélevés lors des biopsies ou 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 observées en présence de broncho-pneumonie 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 fibreux et de fibrose interstitielle. Lors de la phase aiguë, on peut observer des modifications capillaires et, ultérieurement, des exsudations fibreuses dans les alvéoles, produisant une modification qui ressemble à la formation d'une membrane hyaline, évoluant vers une fibrose interstitielle diffuse évoquant 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 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.

Pour pouvoir déceler la manifestation d'une toxicité pulmonaire, il faut prendre des radiographies des poumons à intervalles de 1 à 2 semaines. Si on note des changements, il faudra 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<sub>CO</sub>), au cours du traitement par la bléomycine, pourrait être un indice de toxicité pulmonaire subclinique.

À cette fin, on recommande de mesurer la DL<sub>CO</sub> 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 la bléomycine sont exposés à un risque accru de toxicité pulmonaire lors de l'adminis-

tration 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 que celles 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 pleurpéricardite, a été rarement signalée. Chaque patient doit faire l'objet d'une évaluation individuelle, mais des cures subséquentes par la bléomycine ne semblent pas contre-indiquées.

Par suite de l'administration par voie intrapleurale, des effets pulmonaires indésirables ont été rarement 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 cutanées comprennent les suivantes : stomatite, alopecie, hyperpigmentation, épaississement 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.

### Réactions idiosyncrasiques

Chez environ un pour cent 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 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, la phlébite et d'autres réactions locales.

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 pleurésie induite par la bléomycine chez les patients très gravement malades.

Les réactions toxiques au niveau des reins, du foie ou du système nerveux central 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.

### POSOLOGIE ET 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 (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 de 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 la réponse est habituellement rapide dans les cas de cancer des testicules et de la maladie de Hodgkin; elle devient 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 le sulfate de 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 recommande une réduction de la dose de 40 à 75 % chez les patients présentant une clairance de la créatinine  $\leq$  40 mL/min.

La bléomycine pour injection peut s'administrer par les voies intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, sous-cutanée ou intrapleurale.

### Reconstitution

**Injection intramusculaire ou sous-cutanée :** dissoudre le contenu d'une fiole de 15 unités de Bléomycine pour injection, USP dans 1 à 5 mL d'eau stérile injectable, USP ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP. La concentration finale de la solution reconstituée sera de 3 unités/mL ou de 15 unités/mL.

**Injection intraveineuse ou intra-artérielle :** dissoudre le contenu d'une fiole de 15 unités de Bléomycine pour injection, USP dans 5 à 10 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP et administrer lentement sur une période de dix minutes. La concentration finale de la solution reconstituée sera de 1,5 unités/mL à 3 unités/mL.

**Perfusion intrapleurale :** dissoudre 60 unités de Bléomycine pour injection, USP dans 50 à 100 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP pour obtenir une concentration de 0,6 à 1,2 unités/mL, 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 suction. 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 devrait être préparée sous une hotte verticale à flux laminaire (hotte de type biologique classe II).
2. Le personnel affecté à la préparation de la bléomycine pour injection doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité, un masque et des vêtements protecteurs jetables.
3. Toutes les aiguilles, seringues, fioles et autres matières ayant été en contact avec la bléomycine pour injection doivent être isolées et incinérées à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui se chargera de les détruire. Il faut 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 la bléomycine pour injection doit subir des analyses de sang deux fois par année.

### RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

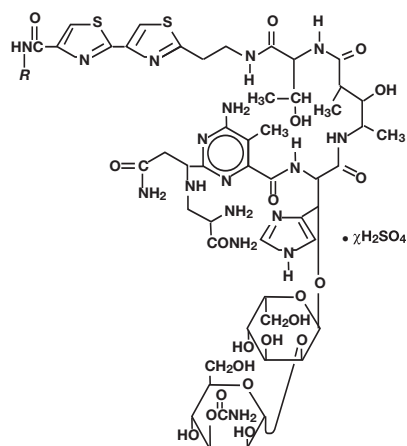
#### Substance Médicamenteuse

**Nom propre :** Sulfate de bléomycine

**Nom chimique :** N'-[3-(diméthylsulfonyl)-propyl] bléomycinamide

**Formule moléculaire :** C<sub>55</sub>H<sub>84</sub>N<sub>17</sub>O<sub>21</sub>S<sub>3</sub>

**Formule développée :**



Bléomycine A<sub>2</sub> :

R = [-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]

Bléomycine B<sub>2</sub> :

R = [-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>]

**Constituant principal :** Bléomycine A<sub>2</sub>, dans laquelle R = [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-]

**Masse moléculaire :** Sulfate de bléomycine :

1400 environ

Bléomycine A<sub>2</sub> : 1414

Bléomycine B<sub>2</sub> : 1424

**Description :** Le sulfate de bléomycine est une poudre lyophilisée blanche. Il s'agit d'un mélange d'antibiotiques glycopeptidiques cytotoxiques isolés à partir d'une souche de *Streptomyces verticillus* qui ne varient que dans la portion amine terminale de la molécule. La bléomycine A<sub>2</sub>, complexe glycopeptidique, représente plus de 60 % du mélange de bléomycine. Très soluble dans l'eau, son pH est compris entre 4,5 et 6,0.

### COMPOSITION

Une fiole contient du sulfate de bléomycine stérile équivalant à 15 unités de bléomycine.

À noter : L'action d'une unité de bléomycine est équivalente à celle mesurée auparavant en milligrammes.

## **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. Fliale à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

### **Stabilité des solutions reconstituées**

On peut conserver la solution reconstituée de Bléomycine pour injection, USP jusqu'à 48 heures au réfrigérateur à des températures supérieures au point de congélation.

La solution diluée de bléomycine pour injection est stable pendant 24 heures à 25 °C, dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP à l'intérieur d'un sac en PVC.

Avant d'administrer tout médicament par voie parentérale, on doit examiner la solution reconstituée afin de vérifier sa limpidité et de déceler la présence de toute particule, d'un précipité, d'une coloration anormale ou d'une fuite quand la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une coloration anormale, ou en cas de fuite.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

C103610 La Bléomycine pour injection, USP est présentée en fioles contenant du sulfate de bléomycine stérile équivalant à 15 unités de bléomycine. Conditionnement individuel.

Remarque : Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.