

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BLENOXANE*

(bléomycine pour injection)

Poudre lyophilisée, 15 unités par fiole

U.S.P.

Antinéoplasique, antibiotique

Laboratoires Bristol du Canada
Division de Bristol-Myers Squibb Canada Inc.
2365, chemin de la Côte-de-Liesse
Montréal, Canada

* Usager autorisé de la marque déposée
Bristol-Myers Squibb Canada Inc.

Date de préparation:
le 20 mars 1981

Date de révision
1 août 1997

N° de contrôle: 050535

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

BLENOXANE

(bléomycine pour injection)

Poudre lyophilisée, 15 unités par fiole

U.S.P.

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique, antibiotique

BLENOXANE (BLÉOMYCINE POUR INJECTION) DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉ 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 BLENOXANE 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.

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 clearance de la créatinine 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 clearance 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 clearance 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 USAGE CLINIQUE

Blenoxane (bléomycine pour injection) devrait être considéré comme un adjuvant à la chirurgie et à la radiothérapie. Il s'est révélé utile dans le traitement des néoplasmes suivants :

Épithélioma malpighien - Blenoxane 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.

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

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

Lymphomes - Blenoxane est indiqué dans le traitement de la maladie de Hodgkin et du lymphome non hodgkinien.

Cancer des testicules - Blenoxane 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 Blenoxane accroît le taux de réponse des tumeurs testiculaires.

Épanchement pleural malin - Lors de l'administration par voie intrapleurale, Blenoxane s'est avéré utile pour traiter l'épanchement pleural malin et pour prévenir les récurrences.

Autres tumeurs malignes - Blenoxane entraîne une réponse favorable dans certains cas de cancer du rein et de sarcome des tissus mous.

CONTRE-INDICATIONS

Blenoxane (bléomycine pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament.

MISES EN GARDE

BLENOXANE (BLÉOMYCINE POUR INJECTION) DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉ 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 BLENOXANE 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 RÉACTIONS 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 RÉACTIONS 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.

Usage pendant la 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 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 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

Blenoxane (bléomycine pour injection) devrait être utilisé 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, 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 des intervalles de une semaine ou deux. Si l'on note une modification, 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.

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 Blenoxane peut réduire la clearance rénale de ce dernier, et mener à une toxicité liée à l'administration de la bléomycine (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et RÉACTIONS 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 clearance rénale de la bléomycine, entraînant une demi-vie d'élimination prolongée et une aire sous la courbe concentration plasmatique vs temps plus élevée comparativement à celles 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 clearance de la créatinine ≤ 40 mL/min.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets pulmonaires - La toxicité pulmonaire est l'effet potentiel le plus grave de BLENOXANE (bléomycine pour injection) (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 des 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 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'oedème 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 *Pneumocystis 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 des intervalles de une ou deux semaines afin de déceler toute manifestation de toxicité pulmonaire. 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_{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 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 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 pleuropéricardite, 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 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 2,0 % 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^e et 3^e 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 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. 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.

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

Recommandations posologiques:

Épithélioma malpighien, lymphome non hodgkinien, cancer des testicules : de 0,25 à 0,50 unité/kg (de 10 à 20 unités/m²) 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/m²) 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 une unité par jour ou de cinq 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 deux unités par dose, pour les deux premières doses de bléomycine. En l'absence d'une réaction aiguë, on peut suivre le schéma posologique habituel.

La toxicité pulmonaire induite par Blenoxane (bléomycine pour injection) 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 deux 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 l'on associe Blenoxane 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 a recommandé des réductions de l'ordre de 40 à 75 % chez les patients dont la clearance de la créatinine est ≤

40 mL/min.

Blenoxane peut être administré par les voies intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, sous-cutanée ou intrapleurale.

RECONSTITUTION

Injection intramusculaire ou sous-cutanée - Dissoudre le contenu d'une fiole de BLENOXANE dans 1 à 5 mL d'eau stérile pour injection, de chlorure de sodium pour injection ou d'eau bactériostatique pour injection.

Injection intraveineuse ou intra-artérielle - Dissoudre le contenu d'une fiole de Blenoxane dans 5 à 20 mL de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % et administrer lentement sur une période de 10 minutes.

Perfusion intrapleurale - Dissoudre 60 unités de Blenoxane 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 SPÉCIALES CONCERNANT LA MANIPULATION ET LA MISE AU REBUT

1. La solution de BLENOXANE (bléomycine pour injection) 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 solution de BLENOXANE doit porter des gants de CPV, des lunettes de sécurité, un masque et des vêtements protecteurs jetables.
3. Toutes les aiguilles, seringues, fioles et autre matériel ayant été en contact avec BLENOXANE doivent

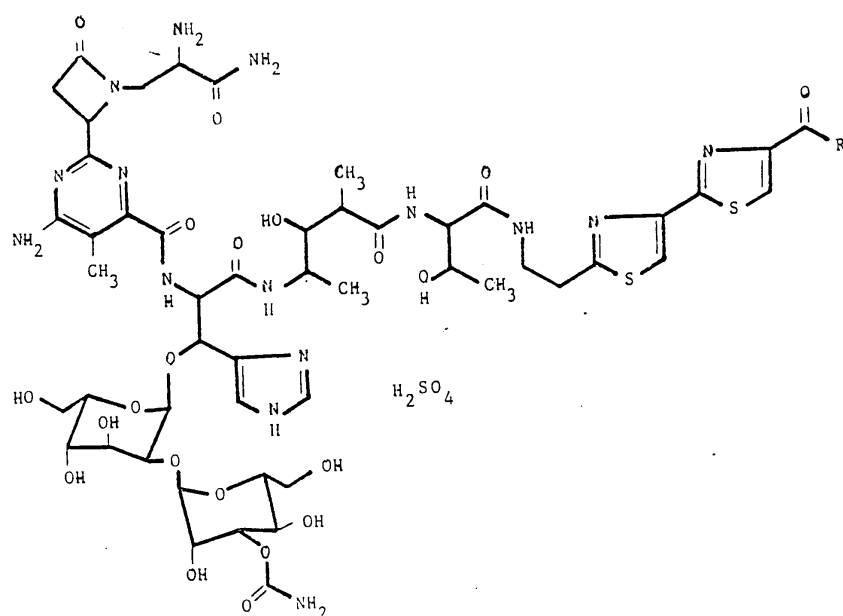
être isolés et incinérés à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui se chargera de les détruire. Il faut prendre les précautions qui s'imposent pour emballer le matériel destiné à l'expédition.

4. Le personnel qui participe régulièrement à la préparation et à la manipulation de BLENOXANE doit subir des analyses de sang deux fois par année.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I INGRÉDIENT ACTIF

Nom commercial:	BLENOXANE
Nom propre:	Bléomycine pour injection
Nom chimique:	N'- [3- (diméthylsulfonio)-propyl]-bléomycinamide
Formule empirique:	$C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$
Formule développée:	



Principe actif:	Bléomycine A ₂ , où R = [(CH ₃) ₂ S ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -]
Poids moléculaire:	Environ 1 400
Description:	La bléomycine pour injection est une poudre blanche lyophilisée. C'est un mélange d'antibiotiques glycopeptides cytotoxiques, isolés à partir d'une souche de <i>Streptomyces verticillus</i> , qui ne diffère qu'à la portion terminale amine de la molécule. La bléomycine A ₂ , glycopeptide complexe, représente plus de 60 % du mélange de bléomycine. Elle est très hydrosoluble.

II COMPOSITION

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

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.

III STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

La poudre sèche de BLENOXANE (bléomycine pour injection) doit être conservée à une température allant de 2 à 8 °C.

IV STABILITÉ DES SOLUTIONS RECONSTITUÉES

On peut conserver la solution reconstituée de BLENOXANE jusqu'à 48 heures au réfrigérateur à des températures supérieures au point de congélation.

La solution diluée de BLENOXANE est stable pendant 24 heures à 25 °C, dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % et jusqu'à 8 heures, dans une solution de mannitol dans de l'eau à 20 % p/v. Jeter la solution si un précipité se forme dans la solution de mannitol.

PRÉSENTATION

Blenoxane (bléomycine pour injection) est présenté en fioles contenant du sulfate de bléomycine stérile équivalant à 15 unités de bléomycine.

PHARMACOLOGIE

Chez les animaux

Le sulfate de bléomycine est bien absorbé par suite de l'administration intramusculaire, intrapéritonéale et sous-cutanée.

Après l'administration de la bléomycine, on en trouve des concentrations élevées dans la peau, les poumons, les reins, le péritoine, le système lymphatique et les tumeurs. On considère que cette répartition explique jusqu'à un certain point son efficacité dans le traitement de l'épithélioma malpighien et sa toxicité. Le sulfate de bléomycine est principalement excrété par les reins, une fraction de 69 % de la dose étant éliminée, sous forme de bléomycine active, en l'espace de 8 heures (chez les lapins). On trouve de fortes concentrations de sulfate de bléomycine dans le liquide amniotique, chez les souris gravides, et des concentrations moindres, chez le fœtus.

Chez les humains

On a étudié, chez un petit nombre de patients, les concentrations sanguines après l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire de 15 unités de BLENOXANE. Bien que l'administration intraveineuse produise, comme on pouvait s'y attendre, des concentrations initiales plus élevées, ces concentrations persistent plus longtemps après l'injection intramusculaire.

TOXICOLOGIE

1. On a analysé en profondeur la toxicité aiguë chez les souris, les rats et les chiens.

Toxicité aiguë (unités/kg de bléomycine sans cuivre)

Animal	Sexe	I.V.	I.P.	S.-C.
Souris	M	210	312	200
Souris	F	187	190	188
Rats	M		168	168
Rats	F		143	226
Chien	M	< 100		

2. On a étudié la toxicité subaiguë chez un groupe de 20 rats Wistar, pendant 30 jours. Les doses quotidiennes de 0,3 unité/kg et de 0,9 unité/kg, administrées par voie intrapéritonéale, ont été bien tolérées; on n'a observé aucune modification importante de l'hémogramme ni des résultats des épreuves histopathologiques ou biochimiques. Les effets toxiques, pulmonaires et cutanés ont commencé à se manifester à des doses plus élevées.
3. Diverses études de longue durée, menées chez des rats, des chiens et des singes, ont montré que le principal effet toxique de la bléomycine est de nature épithéliale, et se manifeste au niveau des poumons, de la peau et des reins. La toxicité hématopoïétique, toutefois, ne se produit qu'à des doses élevées.

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité : L'effet carcinogène potentiel de la bléomycine chez les êtres humains est encore inconnu. Étant donné son mécanisme d'action, on devrait supposer que la bléomycine est carcinogène chez l'homme. Lors d'analyses *in vitro* et *in vivo*, on a observé que la bléomycine exerçait des effets mutagènes. La bléomycine a un effet tératogène chez les rats et les souris lorsqu'elle est administrée au cours de l'organogénèse. Les effets de la bléomycine sur la fertilité n'ont pas été établis.

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, juin 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. Dalgleish 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. *Compte rendu de l'AACR et de l'ASCO* 1980; 21:366 (Résumé n° 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), janvier 1967; 20:15-24.
14. Ingrassia TS, Trastek VF and Rosenow EC. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Compte rendu de la Mayo Clin.* 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.* 22 mars, 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. Référence I-17, Laboratoire biologique, Oji Pharmaceutical Factory, Nippon Kayaku Company, Ltd, document de 74 p., 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.*, octobre 1970, 102:667-668.
31. Thompson G et al. Toxicity of bleomycin (NSC 125066), A new carcinostatic antibiotic, in dogs and monkeys. *Pharmacologist.* Automne 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. Référence I-42, Institute of Microbial Chemistry, Dép. des antibiotiques, National Institute of Health, Institute of Applied Microbiology, Université de Tokyo, document de 40 p., 1970.
35. Umezawa H et al. New antibiotics, bleomycin A and B. *J. Antibiot. (A).* Septembre 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.