

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bleomycine Hikma 15 000 U.I. poudre pour solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de bléomycine : 15 000 U.I. (= 15 mg d'activité) par flacon.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable  
Poudre de couleur blanche à jaune-blanc.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Carcinomes épidermoïdes de la bouche, du nasopharynx et des sinus paranasaux, du larynx, de l'oesophage, des organes génitaux externes, du col de l'utérus et de la peau.
- Maladie d'Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.
- Carcinomes testiculaires.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### POSOLOGIE

Le sulfate de bléomycine stérile contient 1 500 à 2 000 U.I. ou 1,5 à 2 mg d'activité de bléomycine par mg de poudre.

1 flacon de lyophilisat de sulfate de bléomycine contient 15 000 U.I. de bléomycine, l'équivalent de 15 mg d'activité.

La dose recommandée est de 10 000 à 20 000 U.I./m<sup>2</sup> de surface corporelle (= 10 à 20 mg d'activité), une ou deux fois par semaine, selon l'indication.

La poudre est dissoute dans du sérum physiologique et habituellement administrée par voie intraveineuse (bolus ou perfusion) ou intramusculaire. Elle peut cependant également être injectée par voie sous-cutanée, intra-artérielle, intra-pleurale ou intrapéritonéale.

Bleomycine Hikma peut également être injectée localement dans la tumeur.

Une dose cumulative totale de 300 000 U.I. (= 300 mg d'activité) ne sera dépassée qu'avec la plus extrême prudence. (Tout dépassement de cette dose ne peut être envisagé que si le bénéfique que l'on peut en attendre l'emporte sur le risque encouru.)

La dose à administrer, la voie d'administration et la fréquence d'administration dépendent du schéma thérapeutique et de l'indication à traiter.

#### **Adultes**

- **Carcinomes épidermoïdes, tumeurs testiculaires**

Age	Dose totale (U.I.)	Dose par semaine (U.I.)
> 80 ans	100 000	15 000
70-79	150 000-200 000	30 000
60-69	200 000-300 000	30 000-60 000
< 60 ans	300 000	30 000-60 000

En cas de traitement combiné, la dose doit être adaptée.

Lorsque la bléomycine est utilisée seule, la dose normale est de 15 000 U.I. (=15 mg d'activité) 3 x par semaine ou 30 000 U.I. (=30 mg d'activité) 2 x par semaine jusqu'à ce que l'on ait atteint la dose totale.

Une perfusion I.V. continue de 15 000 U.I./24 h. pendant plus de 10 jours ou de 30 mg d'activité/24 h. pendant 5 jours peut donner des résultats plus rapides.

L'apparition d'une stomatite est la manière la plus indiquée de déterminer la tolérance individuelle vis-à-vis de la dose maximale.

- **Lymphomes malins**

Lorsque la bléomycine est utilisée seule, la posologie recommandée est de 15 000 U.I. (= 15 mg d'activité) I.M. une à deux fois par semaine jusqu'à une dose totale de 225 000 U.I. (= 225 mg d'activité). Chez les patients âgés de plus de 60 ans, on n'administrera que 75% de la dose mentionnée ci-dessus.

En cas de traitement combiné, la dose doit être adaptée.

- **Traitement combiné**

Bleomycine Hikma est parfois utilisée en association à la radiothérapie, surtout dans le traitement des cancers de la tête et du cou.

Bleomycine Hikma est également parfois utilisée pour réduire le volume de la tumeur dans l'optique d'une intervention chirurgicale ou d'une irradiation.

Ce type de traitement augmente cependant la toxicité muqueuse, lorsque l'on atteint les doses maximales pour les deux traitements. Il peut dès lors être indiqué de réduire la dose de bléomycine, par exemple à 5 000 U.I. lors de chaque irradiation pendant 5 jours par semaine.

Bleomycine Hikma est également régulièrement utilisée en chimiothérapie dans les schémas de traitements combinés.

Lorsque l'on instaure un schéma de traitement combiné, on doit tenir compte de la toxicité de la bléomycine au niveau de la muqueuse.

### **Population pédiatrique**

La bléomycine ne doit être administrée à des enfants que dans des cas particuliers.

La dose doit être adaptée au poids corporel ou à la surface corporelle, sur base de la posologie recommandée chez l'adulte.

### **Fonction rénale réduite**

En cas de créatinine sérique de 2 à 4 mg/100 ml, la dose recommandée doit être réduite de moitié.

En cas de créatinine sérique > 4 mg/100 ml, la dose doit encore être réduite davantage.

On ne dispose que de données limitées concernant cette population de patients. Les réductions de dose suivantes sont recommandées pour les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Patients ayant une clairance de la créatinine (CLCr) (ml/min) de	Dose de bléomycine (%)
50 et plus	100
40 à 50	70
30 à 40	60
20 à 30	55
10 à 20	45
5 à 10	40

## MODE D'ADMINISTRATION ET PREPARATION DES SOLUTIONS

### • I.M. et sous-cutanée

Dissoudre la dose dans 5 ml de sérum physiologique.

*Remarque* : Si cette administration s'avère trop douloureuse, on peut également utiliser de la lidocaïne à 1%.

### • I.V.

Dissoudre la dose dans 5 à 200 ml de sérum physiologique et injecter lentement :

- soit par injection directe dans la veine (il est nécessaire de rincer ensuite la veine au moyen de sérum physiologique);
- soit en perfusion lente.

La prudence est recommandée pour éviter une extravasation pendant l'administration intraveineuse de bléomycine et il est recommandé de surveiller attentivement le site de perfusion (voir rubrique 4.4).

- **Intra-artérielle** : en perfusion prolongée dans du sérum physiologique.
- **Intracavitaire** : dissoudre 60 mg de bléomycine dans 100 ml de sérum physiologique.
- **Locale** : dans du sérum physiologique à des concentrations de 1 000 à 3 000 U.I./ml.

Bleomycine Hikma sera toujours préparée extemporanément. Il faut éviter tout contact direct avec la peau. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse – allaitement.
- Infection pulmonaire aiguë – insuffisance respiratoire sévère.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Chez les patients traités par la bléomycine, il convient de pratiquer régulièrement une auscultation et un examen radiologique des poumons (toutes les 1 à 2 semaines); ces examens doivent être poursuivis jusqu'à quatre semaines après la fin du traitement.
- On peut pratiquer des tests fonctionnels respiratoires, leurs principales modifications étant une diminution du volume respiratoire total et une diminution de la capacité vitale. Ces modifications ne sont cependant pas toujours utilisables pour prédire le développement d'une fibrose pulmonaire.
- Des mesures régulières (mensuelles) de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone peuvent également constituer un bon indicateur d'une toxicité pulmonaire subclinique. Le traitement par la bléomycine doit être interrompu lorsque ce paramètre se situe en dessous de 30% de la valeur obtenue avant traitement.

### **Précautions d'emploi**

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

En cas d'une microangiopathie thrombotique (y compris syndrome hémolytique-urémique), le traitement avec la bléomycine doit être arrêté immédiatement et des soins médicaux urgents sont nécessaires.

Une leucémie myéloïde aiguë et un syndrome myélodysplasique ont été signalés chez des patients qui avaient reçu la bléomycine en association avec d'autres agents anticancéreux.

#### Affections du système immunitaire

En cas des réactions allergiques graves, des réactions anaphylactiques ou une idiosyncrasie médicamenteuse (= des réactions médicamenteuses individuelles), l'interruption immédiate de bléomycine est nécessaire, parce que ces cas peuvent être fatals (voir aussi rubrique Effets indésirables).

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bleomycine Hikma doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une infection pulmonaire ou d'une réduction préexistante de la fonction pulmonaire et chez les patients ayant subi une radiothérapie, en particulier au niveau du thorax. La toxicité pulmonaire due à Bleomycine Hikma est dépendante de la dose. La toxicité pulmonaire constitue la toxicité dose-limitante de Bleomycine Hikma. Le risque de pneumotoxicité fatale est plus élevé chez les personnes âgées (patients de plus de 70 ans), chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les patients qui reçoivent des doses supérieures aux doses recommandées, qui subissent ou ont subi une radiothérapie pulmonaire, auxquels on administre simultanément de l'oxygène ou une chimiothérapie, ou chez les patients ayant des antécédents de tabagisme ou de prise de facteurs de croissance. Un suivi étroit de la fonction pulmonaire est requis. En présence de complications pulmonaires, le traitement par Bleomycine Hikma doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être initié. A cet effet, des glucocorticoïdes et des antibiotiques à large spectre peuvent être utilisés.

#### Affections gastro-intestinales

Des symptômes de troubles gastro-intestinaux peuvent inclure des signes prématurés de toxicité gastro-intestinale.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Bleomycine Hikma doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min). Il est recommandé de suivre étroitement la fonction rénale et d'ajuster la dose, s'il y a lieu (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales)).

### Affections vasculaires

Des incidents thromboemboliques artériels (comme un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral ischémique) et des incidents thromboemboliques veineux pouvant être fatals (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire) ont été rapportés chez des patients qui ont reçu Bleomycine Hikma en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Les patients doivent être informés de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes d'incidents thromboemboliques (voir rubrique 4.8).

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Bleomycine Hikma peut provoquer une toxicité cutanée, y compris une dermatite flagellaire, pouvant entraîner des éruptions cutanées toxiques. Il peut s'avérer nécessaire de différer ou d'arrêter le traitement en cas de réactions graves (voir rubrique 4.8).

### Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués lors d'un traitement à la bléomycine. Les vaccins vivants atténués doivent être administrés au moins 4 semaines avant le traitement immunosuppresseur, et la vaccination après la bléomycine ne doit avoir lieu qu'au moins 6 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

### Interactions médicamenteuses

L'association de bléomycine avec la phénytoïne, et la fosphénytoïne par extrapolation n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'association de bléomycine et d'olaparib doit être utilisée avec prudence (voir rubrique 4.5).

Bleomycine Hikma sera utilisé uniquement sous contrôle étroit d'un médecin spécialisé dans l'utilisation des oncolytiques, de préférence dans un hôpital avec de l'expérience avec des thérapies pareilles.

Une extravasation peut causer de fortes douleurs, des lésions tissulaires et une nécrose (voir rubrique 4.8).

En cas d'extravasation, la perfusion doit être immédiatement interrompue. Il faut tenter d'aspirer autant de solution extravasée que possible. Toute pression manuelle sur la zone d'extravasation doit être évitée. La zone doit être évaluée et surveillée quant à la douleur, l'érythème, l'induration et la nécrose et un traitement approprié doit être appliqué. Si les lésions progressent malgré un traitement conservateur, une évaluation chirurgicale doit avoir lieu.

L'administration de packs de glace peut aider à réduire l'inconfort local et à prévenir une extension.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Voir rubrique 6.2.

Si la bléomycine est l'un des médicaments utilisés dans un traitement par plusieurs chimiothérapies, il convient de tenir compte de la toxicité de la bléomycine lors de la sélection et de la fixation de la posologie de médicaments présentant une telle toxicité potentielle. Des modifications et adaptations de dose peuvent être nécessaires si d'autres médicaments cytotoxiques sont administrés. Une radiothérapie préalable ou concomitante de la cage thoracique, l'administration d'agents antitumoraux (par exemple, le cisplatine) et/ou l'administration concomitante d'oxygène sont des facteurs importants dans l'augmentation de l'incidence et de la gravité de la pneumotoxicité, comme une pneumonie interstitielle ou la fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.4).

### Associations à utiliser avec précaution

#### Olaparib

L'olaparib en association avec d'autres agents antitumoraux, tels que la bléomycine, peut être associé à un risque accru de myélosuppression (voir rubrique 4.4).

L'activité de la bléomycine est renforcée par la vincristine.

L'administration de bléomycine avec d'autres agents antitumoraux tels que, mais sans s'y limiter, le cisplatine, le cyclophosphamide, la carmustine, la gemcitabine et les taxanes et/ou l'administration concomitante d'oxygène sont des facteurs importants susceptibles d'augmenter l'incidence et la sévérité de la toxicité pulmonaire telle que la pneumonie interstitielle ou la fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.4).

Avec la flucytosine, risque accru de toxicité hématologique.

### Combinaisons à envisager

Immunosuppresseurs (tels que, mais sans s'y limiter, ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, temsirolimus, sirolimus)

Immunosuppression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez les hommes et les femmes

En raison de la génotoxicité de la bléomycine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et éviter de commencer une grossesse pendant leur traitement par Bléomycine Hikma, et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et ne pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent Bléomycine Hikma, et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.

### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de la bléomycine chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison de la toxicité potentielle pour la reproduction, Bléomycine Hikma est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

### Allaitement

On ne sait pas si la bléomycine est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être écarté. Bléomycine Hikma est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

### Fertilité

Les données relatives à l'effet de la bléomycine sur la fertilité sont limitées. Certains cas d'azoospermie ont été signalés chez des hommes (voir rubrique 4.8).

Des conseils sont recommandés concernant la cryoconservation du sperme et/ou le recours à un conseil génétique individuel pour les patients de sexe masculin ou féminin ayant l'intention d'avoir un enfant avant le début du traitement par Bléomycine Hikma (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### **4.8 Effets indésirables**

L'effet toxique le plus grave de la bléomycine est la toxicité pulmonaire, qui se produit chez environ 10 % des patients recevant le médicament. La toxicité pulmonaire semble liée à la dose et à l'âge et elle se produit le plus souvent chez des patients âgés de plus de 70 ans et chez des patients recevant une dose totale de plus de 400 unités. La toxicité pulmonaire est souvent retardée.

Les effets indésirables les plus fréquents avec la bléomycine se rapportent à la peau et aux muqueuses. Les réactions fébriles (fièvre, frissons) se produisent le plus souvent à des doses uniques élevées, quelques heures après l'administration de bléomycine, et elles durent 4 à 12 heures. Les effets indésirables suivants sont énumérés ci-dessous selon la classification MedDRA, par classe d'organes et par ordre d'apparition décroissant (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$  ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Certains effets indésirables ont été identifiés dans les études cliniques et les recherches épidémiologiques, avec les catégories de fréquence reprises ci-dessous.

Certains effets indésirables ont été déclarés spontanément dans le cadre de l'utilisation après la commercialisation. Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la fréquence, qui est donc classée comme « indéterminée ».

Classes de systèmes/ d'organes :	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réactions d'hypersensibilité			Anaphylaxie/choc anaphylactique potentiellement fatal, réactions anaphylactiques et réactions médicamenteuses idiosyncrasiques
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>			Douleur tumorale		Syndrome de lyse tumorale
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique<sup>5</sup></b>					Myélosuppression <sup>5</sup> ; leucopénie ; légère dépression de l'hémoglobine thrombocytopénie microangiopathie thrombotique (y compris syndrome hémolytique-urémique), potentiellement fatale, anémie, neutropénie, pancytopenie
<b>Affections du système nerveux</b>					Hypoesthésie ; hyperesthésie ; paresthésie désorientation
<b>Affections vasculaires<sup>4</sup></b>				Accident vasculaire cérébral <sup>4</sup> ; microangiopathie thrombotique	Hypotension <sup>4</sup> ; thrombophlébite ; phénomène de Raynaud pouvant évoluer en nécrose ; incidents thromboemboliques artériels (comme infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique) et incidents thromboemboliques veineux pouvant être fatals (comme thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Douleur thoracique/pleurale ; dyspnée ; pneumotoxicité <sup>3</sup>	Pneumopathie interstitielle (notamment pneumopathie interstitielle et fibrose pulmonaire pouvant être fatale) <sup>3</sup>			
<b>Affections gastro-intestinales<sup>2</sup></b>	Inflammation des muqueuses ;	Vomissements ; nausées ; mucite			Diarrhée, iléus paralytique, ulcères gastro-intestinaux (notamment ulcères du duodénum, du gros intestin/rectum ou de l'estomac), dysphagie, anorexie, douleur abdominale/ douleur abdominale haute, stomatite,
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>					Toxicité rénale ; cystite hématurie

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané<sup>2</sup></b>	Erythème ; vergetures ; hyperpigmentation de la peau ; sensibilité cutanée ; formation de cloques ; prurit	Hyperpigmentation de la peau (dermatite flagellaire)			hyperkératose ; modifications des ongles ; alopécie diffuse ; gonflement de la peau ; rash, ichtyose ; exfoliation de la peau ; éruptions cutanées toxiques
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>					Modifications de type sclérodermique sclérodermie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fièvre <sup>1</sup> ; frissons		Douleur au site d'injection		Faiblesse ; nécrose au site de perfusion
<b>Investigations</b>		Perte de poids			

Comme la plupart des médicaments cytotoxiques, la bléomycine peut donner lieu à une toxicité aiguë ou tardive. L'effet toxique le plus aigu est de la fièvre, le jour de l'injection. Il peut également se produire une anorexie, de la fatigue, des nausées et une douleur au niveau du site d'injection ou de la zone tumorale, ainsi qu'une nécrose au site d'injection. Des effets indésirables rares sont une hypotension et une thrombophlébite locale après administration intraveineuse.

1. De la fièvre peut se développer, quelques heures après l'administration de ce médicament. Comme il existe une relation dose-dépendante entre la fièvre et le dosage à un moment donné, des mesures appropriées doivent être prises si la fièvre est forte, comme l'administration de doses réduites à des intervalles plus courts. L'administration de salicylates et d'antihistaminiques n'a pas donné de résultats uniformes dans la réduction de la fièvre associée à l'administration de bléomycine. Habituellement, les réactions fébriles sont moins fréquentes lorsque l'utilisation du médicament est poursuivie.
2. La majorité des patients qui ont reçu un traitement complet par bléomycine ont présenté des affections de la peau et des muqueuses : épaisissements, hyperkératose, rougeur, sensibilité et gonflement de la peau soumise à une pression (par exemple les coudes), perte de cheveux et stomatite. Ces effets secondaires sont rarement graves et ils disparaissent généralement après l'arrêt du traitement. L'apparition d'une hyperpigmentation de la peau (dermatite flagellée), de modifications de type sclérodermique ou d'une sclérodermie sont également possibles.
3. La toxicité retardée la plus grave et dose-dépendante de la bléomycine se produit au niveau des poumons. Cliniquement, ce syndrome est caractérisé par une dyspnée, une tachypnée et une toux non productive. À la base du poumon, des râles fins peuvent être entendus à l'auscultation et des infiltrats peuvent être localisés à la radiologie et, dans certains cas, des signes de fibrose interstitielle diffuse peuvent être observés. Le tableau histopathologique est celui d'une fibrose interstitielle avec œdème, métaplasie des cellules pavimenteuses alvéolaires et hyalinisation. L'incidence de la toxicité pulmonaire est d'environ 10 % ; celle des évolutions fatales à la suite d'une fibrose pulmonaire est de 1 %. Bien que l'incidence soit relativement constante à des doses plus faibles, on observe une augmentation significative de la toxicité lorsque la dose totale administrée dépasse 400 unités. La plus grande prudence est donc de rigueur à des doses plus élevées, en particulier chez les patients de plus de 70 ans, en raison du risque accru de développement d'une pneumonie interstitielle et de fibrose fatale.  
Une irradiation antérieure ou simultanée du thorax augmente significativement l'incidence et la gravité de la toxicité pulmonaire. L'exposition des poumons à des concentrations très fortes d'oxygène est une cause connue d'atteintes pulmonaires. Après l'administration de bléomycine, ces atteintes pulmonaires peuvent se produire à des concentrations généralement considérées comme inoffensives. Chez des patients qui reçoivent de la

bléomycine après une intervention chirurgicale, la concentration d'oxygène pendant et après l'opération doit être maintenue aussi proche que possible de celle de l'air ambiant. Il est recommandé de vérifier régulièrement l'état du parenchyme pulmonaire pour détecter tout risque de lésions pulmonaires de type fibrotique. La pneumotoxicité est moins marquée lorsque Bleomycine Hikma est administré sous forme de perfusion IV continue plutôt qu'une injection en bolus.

4. Une toxicité vasculaire a rarement été associée à l'utilisation d'une chimiothérapie combinée contenant de la bléomycine. Les effets indésirables vasculaires sont cliniquement hétérogènes et ils peuvent comprendre entre autres un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Le rôle de la bléomycine n'a pas été établi dans le développement de ces effets vasculaires parfois mortels.

Le phénomène de Raynaud est survenu chez des patients recevant de la bléomycine et de la vinblastine avec ou sans cisplatine, et chez certains patients recevant de la bléomycine en agent unique.

Des événements thromboemboliques artériels (comme un infarctus du myocarde), des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, potentiellement fatals, ont été rapportés chez des patients qui avaient reçu Bleomycine Hikma en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Le rôle contributif de Bleomycine Hikma dans cette évolution n'a pas été établi.

5. Bléomycine Hikma provoque rarement une myélosuppression, les effets hématologiques suivants ont été signalés : thrombocytopenie, leucopénie et légère dépression de l'hémoglobine.

Quelques cas de réactions aiguës fulminantes (tels que hyperpyrexie et collapsus cardiovasculaire) ont été rapportés après administration intraveineuse de doses supérieures aux doses recommandées.

De très rares cas d'hypotension, d'hyperpyrexie et de décès lié au produit ont été rapportés après injection intracavitaire.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les symptômes d'une intoxication aiguë seront vraisemblablement de l'hypotension, de la fièvre, un pouls rapide et des symptômes d'un état de choc.

Le traitement est purement symptomatique. En cas de complications respiratoires, le patient sera traité par corticostéroïdes et antibiotique à large spectre.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques antitumoraux, code ATC : L01 DC01.

Bleomycine Hikma est un cytostatique dont le mécanisme d'action exact n'a pas encore été totalement élucidé.

Des études comparatives réalisées sur *Escherichia coli* et sur des cellules HELA permettent de supposer que la bléomycine empêche l'incorporation de la thymidine dans les chaînes d'ADN et qu'elle perturberait la structure de l'ADN, ce qui entraînerait une fragilisation, puis la scission des chaînes d'ADN.

On reconnaît à la bléomycine une action de synchronisation cellulaire : elle induit un arrêt des cellules en phase G<sub>2</sub> du cycle.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Résorption :*

Bleomycine Hikma est résorbée après administration parentérale, intra-pleurale, intrapéritonéale et intrapéricardique.

### *Distribution :*

Au cours des études animales, il est apparu qu'après administration parentérale, la bléomycine se concentre surtout dans la peau, les poumons, les reins, le péritoine et le tissu lymphatique. Il est également apparu que la concentration de la bléomycine dans les cellules tumorales de la peau et des poumons était plus élevée que dans les tissus hématopoïétiques. Chez l'animal, la concentration en bléomycine sembla également plus élevée dans les carcinomes épidermoïdes induits chimiquement, que dans les sarcomes. Ce phénomène est dû en partie à une plus faible concentration d'enzymes inactivant la bléomycine dans les carcinomes épidermoïdes.

### *Élimination :*

60 à 70% de la bléomycine administrée par voie parentérale sont éliminés dans l'urine sous forme active.

Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie de la bléomycine est d'environ 2 heures.

Chez les patients dont la clairance créatinique est inférieure à 35 ml/min., la demi-vie du médicament est inversement proportionnelle à la clairance rénale.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

La bléomycine a montré des propriétés tératogènes, mutagènes et cancérigènes dans des études animales.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Un effet sur les spermatogonies différenciées a été observé chez les souris mâles. En raison du nombre limité d'études réalisées sur des animaux, la réversibilité de cet effet n'a pas été déterminée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Néant

### 6.2 Incompatibilités

Bleomycine Hikma est compatible avec de l'eau pour préparations injectables, du glucose à 5% et du chlorure de sodium à 0,9%.

Dans ces cas, le pH de la solution est compris entre 4,5 et 6.

Il ne faut pas mélanger Bleomycine Hikma à des solutions contenant des acides aminés, de la riboflavine, de l'acide ascorbique, de la dexaméthasone, de l'aminophylline ou du furosémide.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C-8°C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte de 1 flacon contenant 15 000 U.I. (= 15 mg d'activité) de bléomycine.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Précautions à prendre lors de la manipulation et de l'administration de ce médicament :

Les précautions usuelles pour la préparation et l'administration des médicaments cytotoxiques sont nécessaires.

En ce qui concerne les consignes d'élimination et de sécurité, les recommandations concernant les précautions à prendre avec des agents antinéoplasiques doivent être suivies. La préparation de la bléomycine doit être effectuée par du personnel spécialement formé et compétent. Les femmes enceintes doivent être averties de ne pas travailler avec des agents cytotoxiques. La préparation doit être effectuée dans des conditions aseptiques et en un endroit désigné où il est strictement interdit de fumer, manger ou boire. Les mesures de protection individuelle comprennent des gants, un masque, des lunettes et des vêtements de protection. L'utilisation d'une hotte à flux laminaire est recommandée. Des gants doivent être portés pendant l'administration.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

## **8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE : BE058116

LU : 2007019157 - 0014412

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 11.12.1970

Date de dernier renouvellement: 10.11.2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 08/2025