

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr Bléomycine pour injection USP**

(comme sulfate de bléomycine)

**Flacon de 15 unités de bléomycine**

Poudre stérile

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antinéoplasique

Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland, Québec  
H9J 2M5

Date de révision:  
08 août 2017

Numéro de contrôle: 206646

## RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

**Pr Bléomycine pour injection USP**

(comme sulfate de bléomycine)

**Flacon de 15 unités de bléomycine**

**Poudre Stérile**

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les expériences réalisées à base d'ADN isolé ont montré que la bléomycine se lie à la molécule d'ADN et la segmente, provoquant l'inhibition de sa synthèse. On rapporte également une inhibition moindre de la synthèse de l'ARN et des protéines.

La bléomycine est dotée d'un large spectre d'activité *in vitro* et *in vivo*. Elle inhibe la synthèse de l'ADN dans *E. coli*, *B. subtilis*, les cellules ascitiques d'Ehrlich, les cellules HeLa et les lymphocytes stimulés par PHA, les fibroblastes L-929, les cellules L5178Y et les cellules ascitiques Novikoff de l'hépatome, à des concentrations se situant généralement entre 4 et 20 microgrammes/mL dans des conditions d'incubation typiques.

L'activité de la bléomycine semble être dépendante de la phase cellulaire. On a constaté dans les systèmes *in vivo* qu'une administration cyclique et continue de bléomycine était plus efficace que l'administration d'un bolus.

La bléomycine est bien absorbée après administration parentérale (par voies intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire et intrapleurale), mais elle ne l'est pas suite à l'administration par voie orale. Une analyse de la répartition dans les tissus chez la souris révèle une forte concentration dans

la peau, les reins, les poumons, le péritoine, le système lymphatique, les tumeurs solides et les cellules tumorales ascitiques. La bléomycine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Un certain nombre de tissus ont la capacité de dégrader la bléomycine. Le taux le plus élevé d'inactivation est observé dans le foie et le tube digestif. Ce taux est plus faible dans la peau, les poumons et les reins, ce qui peut expliquer la toxicité spécifique pour certains tissus.

La demi-vie de la bléomycine varie selon la clairance de la créatinine ; elle est de 2 à 5 heures après l'administration par voie intraveineuse chez les patients dont la fonction rénale est normale.

La bléomycine est rapidement absorbée après administration intramusculaire. Elle atteint une concentration maximum en l'espace de 45 minutes environ, avec une demi-vie de clairance d'environ 2,5 heures.

Chez les patients présentant des clairances de la créatinine supérieures à 50 mL/min, après administration intrapéritonéale, la demi-vie plasmatique combinée, d'environ 5,3 heures, est nettement plus longue que les demi-vies notées après administration intrapleurale et intraveineuse, qui sont d'environ 3,4 et 4,0 heures, respectivement.

Dans le cas de perfusion intraveineuse continue, la demi-vie terminale de la bléomycine est de 9 heures chez les adultes et d'environ 2,3 heures chez les enfants. Chez les enfants de moins de 3 ans, la demi-vie terminale de la bléomycine, administrée par injection intraveineuse rapide, est de 3 heures.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale, après administration endocavitaire, l'excrétion de la bléomycine au cours des 24 premières heures est, dans la plupart des cas, inférieure à l'excrétion qui suit l'administration intraveineuse.

Environ 45 % de la bléomycine administrée par voie endocavitaire est absorbée dans la circulation générale.

**Pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance rénale :** la demi-vie sérique de la bléomycine est nettement prolongée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La demi-vie de la bléomycine augmente au fur et à mesure que diminue la clairance de la créatinine.

## INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Bléomycine pour injection USP devrait être utilisé comme traitement de première intention ou comme traitement d'appoint en cas d'intervention chirurgicale et de radiothérapie. Ce produit s'est révélé utile dans le traitement des néoplasmes suivants :

Carcinomes squameux : peau, larynx et paralarynx, pénis, col utérin, vulve. Les résultats obtenus grâce à la bléomycine en traitement d'appoint à la radiothérapie se révèlent plus satisfaisants en cas de cancer du poumon et de cancer du col utérin.

Lymphomes : maladie de Hodgkin et lymphome non hodgkinien, comprenant le réticulosarcome et le lymphosarcome.

Les protocoles BACOP, M-BACOP, COP-BLAM et MACOP-B sont utilisés comme traitement de première intention des lymphomes diffus à grandes cellules.

On utilise le protocole MOPP/ABVD comme traitement de première intention du lymphome de Hodgkin. La bléomycine s'avère utile chez les patients présentant une forme disséminée de la maladie de Hodgkin (stade IV) devenue réfractaire aux agents myélodépresseurs. La bléomycine ajoutée au protocole MOPP, largement utilisé, augmente la réponse de même que le taux de survie des patients atteints de la maladie de Hodgkin à un stade avancé; de plus, la bléomycine ne présente pas de résistance croisée avec les agents du protocole MOPP.

Carcinomes testiculaires : carcinome embryonnaire, choriocarcinome et tératocarcinome. Les protocoles PEB, PVB et VAB-6 sont utilisés dans le traitement de premier recours du cancer des testicules.

Pleurolyse et accumulation de liquide pleural : La bléomycine est efficace dans la prévention de la pleurolyse et de l'accumulation de liquide pleural causées par des cancers avec métastases, des mélanomes avec métastases, le cancer de l'œsophage et le cancer ovarien.

Autres : On a constaté que certains cas de cancer rénal et de sarcome des tissus mous répondaient à la bléomycine.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Bléomycine pour injection USP est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une idiosyncrasie au médicament. Lorsque le médicament est utilisé conformément aux indications, le médecin doit soigneusement soupeser les avantages thérapeutiques en regard des risques de toxicité.

## **MISES EN GARDE**

Des réactions idiosyncrasiques semblables à des réactions anaphylactiques ont été signalées chez 1 % des patients atteints de lymphomes. Puisque ces réactions surviennent d'habitude après la première ou la deuxième dose, une surveillance étroite s'impose après l'administration de ces doses.

La bléomycine doit être administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié, ayant de l'expérience dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques anticancéreux. Puisqu'il faut disposer d'installations permettant d'effectuer des épreuves de laboratoire, il est recommandé d'hospitaliser le patient.

Les patients traités par la bléomycine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, tant pendant le traitement, qu'après. Une extrême prudence est de mise lorsque ce médicament est administré à des

patients présentant une dysfonction rénale grave ou une fonction pulmonaire affaiblie. Les patients soumis à un traitement par la bléomycine sont prédisposés à une insuffisance respiratoire à la suite d'une exposition à de fortes concentrations d'O<sub>2</sub> (anesthésie générale). Étant donné que l'on peut observer cet effet jusqu'à un an après le traitement par la bléomycine, chez ces patients, l'administration d'oxygène devrait se faire aux concentrations les plus basses possibles afin de réduire le risque d'une pneumopathie grave.

Des effets toxiques sur les poumons surviennent chez environ 10 % des patients traités. Dans approximativement 1 % des cas, la pneumopathie atypique induite par la bléomycine évolue vers une fibrose pulmonaire et la mort. Bien qu'elle soit reliée à l'âge et à la dose administrée, la toxicité n'est pas prévisible.

Pour diminuer la fréquence de la toxicité pulmonaire, on recommande d'administrer la bléomycine en perfusion intraveineuse continue.

On a rapporté quelques rares cas de toxicité rénale ou hépatique prenant initialement la forme d'une détérioration des résultats des tests de l'exploration fonctionnelle de ces organes. Cependant, ce type de toxicité peut survenir à n'importe quel moment après le début du traitement.

Chez la femme enceinte : On n'a pas établi l'innocuité de la bléomycine chez la femme enceinte.

## **PRÉCAUTIONS**

### Générales

Bléomycine pour injection USP devrait être administré de préférence aux patients hospitalisés, qui peuvent être surveillés attentivement et à des intervalles fréquents tout au long du traitement et après. En raison du risque apparemment accru de toxicité pulmonaire, il faut administrer ce médicament avec une extrême prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale marquée ou une fonction pulmonaire affaiblie par suite d'une maladie autre que le cancer, ainsi que chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

Le recours à des radiogrammes fréquents ne constitue pas la méthode de prédilection de suivi ou de dépistage de la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine. Selon l'usage établi, on recommande actuellement d'effectuer des examens physiques fréquents (la toux, les râles à la base du poumon et les douleurs de poitrine pleurétiques constituent souvent les premiers signes de toxicité) et une évaluation initiale de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone, qui permet d'exclure les patients présentant une réserve pulmonaire affaiblie et de faire le suivi de l'évolution de la pneumopathie après l'arrêt du traitement par la bléomycine.

Si on note des changements pulmonaires, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce qu'on puisse déterminer s'ils sont dus au médicament. La pneumopathie induite par la bléomycine devrait être traitée avec des corticostéroïdes dans une tentative d'en prévenir l'évolution vers la fibrose pulmonaire. La pneumopathie infectieuse devrait être traitée avec les antibiotiques appropriés.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### Peau

Cinquante pour cent des patients souffrent soit d'hyperpigmentation de la peau soit d'hyperkératose des mains et des ongles, et d'œdème et d'érythème des mains et des pieds. La toxicité cutanée est survenue plus souvent lors de l'administration de doses plus élevées, de l'ordre de 200 à 300 unités, et elle peut être un facteur limitant la dose. L'érythème apparaît sur les surfaces d'appui du corps et dans les plis abdominaux. Il s'agit d'un effet secondaire courant (causé par l'accumulation de la bléomycine dans la peau), signalé chez 8 % des patients traités par des doses de 1,25 à 35 mg/m<sup>2</sup>, qui peut survenir dans un laps de temps allant de quelques jours à 2 ou 3 semaines.

### Poumons

La toxicité pulmonaire pourrait être l'effet secondaire le plus grave; elle survient chez environ 10 % des patients traités. La forme la plus fréquente est une pneumopathie pouvant évoluer à l'occasion vers une fibrose pulmonaire dont l'issue peut être fatale.

Environ 1 % des patients traités succombent à la toxicité pulmonaire. Elle est généralement reliée à la dose prescrite et à l'âge du patient, et survient plus fréquemment chez les personnes âgées de plus de 70 ans qui reçoivent une dose totale de 400 unités. Toutefois, cette toxicité reste imprévisible et peut être observée à l'occasion chez de jeunes patients traités par de faibles doses.

Il est très difficile de repérer les patients chez lesquels la bléomycine exerce des effets toxiques sur les poumons à cause du manque de spécificité du syndrome clinique et des modifications observées à la radiographie et même dans les tissus lors de l'examen des biopsies et des échantillons prélevés à l'autopsie.

La pneumopathie induite par la bléomycine semble provoquer une dyspnée et des râles crépitants qui ne diffèrent en rien de ceux entraînés par les pneumonies infectieuses ou des signes et des symptômes causés chez certains patients par une maladie pulmonaire primitive ou métastatique.

Les changements tissulaires microscopiques causés par les effets toxiques de la bléomycine se manifestent fréquemment sous la forme d'une métaplasie de l'épithélium bronchique, de macrophages réactionnels, de cellules épithéliales alvéolaires atypiques, d'un œdème fibrineux, de fibrose interstitielle, et ils correspondent à ceux observés en cas de pneumopathie interstitielle. Ces manifestations microscopiques ne sont pas spécifiques.

Chez environ 20 % des patients traités par la bléomycine, les épreuves en série de la fonction pulmonaire révèlent une modification évidente. Parmi les changements les plus courants, on note une diminution du volume pulmonaire total et de la capacité vitale. Cependant, on n'a pas pu établir de corrélations prédictives entre ces changements et l'évolution vers la fibrose pulmonaire.

Le recours à des radiogrammes fréquents ne constitue pas la méthode de prédilection de suivi ou de dépistage de la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine. Selon l'usage établi, on recommande actuellement d'effectuer des examens physiques fréquents (la toux, les râles à la base du poumon et les douleurs pleurétiques constituent souvent les premiers signes de toxicité) ainsi qu'une évaluation initiale de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone, qui permet d'exclure les



patients présentant une réserve pulmonaire affaiblie et de faire le suivi de l'évolution de la pneumopathie après l'arrêt du traitement par la bléomycine.

Si des changements pulmonaires surviennent, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce qu'on puisse déterminer s'ils sont liés au médicament. La mesure en série de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ( $DL_{CO}$ ) au cours d'un traitement par la bléomycine pourrait révéler une toxicité pulmonaire subclinique. C'est pourquoi, on recommande de mesurer la  $DL_{CO}$  tous les mois pour dépister une toxicité pulmonaire et de cesser l'administration du médicament si elle tombe au-dessous de 30 à 35 % des valeurs d'avant le traitement.

Il faut noter qu'une irradiation concurrente ou préalable prédisposera aussi les patients à une toxicité pulmonaire accrue.

Les réactions, qui peuvent être immédiates ou apparaître avec un retard de plusieurs heures, se manifestent seulement après la première ou la deuxième dose. Ces réactions sont notamment l'hypotension, la fièvre, les frissons, la confusion mentale et la respiration sifflante.

Afin de réduire l'incidence de pneumopathie induite par la bléomycine, il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale de 200 unités/m<sup>2</sup>, de ne pas dépasser 100 unités/m<sup>2</sup> si le patient reçoit simultanément une irradiation des poumons, de ne pas dépasser 100 unités/m<sup>2</sup> chez les patients âgés de plus de 70 ans et d'opter pour une perfusion continue afin d'éviter les concentrations sériques de pointe.

### Fièvre

On administre fréquemment des antipyrétiques ou des antihistaminiques en prétraitement, car la fièvre se manifeste chez 50 % des patients qui reçoivent la bléomycine par voie intraveineuse et chez 25 % de ceux qui la reçoivent par voie intramusculaire.

### Toxicité gastro-intestinale

L'inflammation des muqueuses et la stomatite touchent 30 % des patients.

### Autres

La fièvre, les frissons et les vomissements sont des effets secondaires fréquemment rapportés. L'anorexie et la perte de poids sont courantes et peuvent persister longtemps après l'arrêt du traitement. On a aussi signalé occasionnellement des douleurs au siège de la tumeur, des phlébites et d'autres réactions locales.

On rapporte également des cas isolés du phénomène de Raynaud chez des patients atteints de carcinomes testiculaires, traités par la bléomycine en association avec la vinblastine. On ignore actuellement si, dans ces cas, le phénomène de Raynaud est imputable à la maladie elle-même, à la bléomycine, à la vinblastine ou à l'association de tous ces facteurs.

Les réactions toxiques au niveau des reins, du foie et du système nerveux central sont rares, mais comme dans le cas de tout agent thérapeutique, il faut les suivre de près. Il est à noter que, contrairement aux autres agents antinéoplasiques couramment employés, la bléomycine ne semble entraîner que dans de très rares cas, une insuffisance médullaire ou un déficit immunitaire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Chaque mg de bléomycine contient de 1,5 à 2,0 unités de sulfate de bléomycine stérile pour injection USP.

Étant donné le risque d'anaphylaxie, les deux premières doses de bléomycine, administrées à tous les patients porteurs de lymphomes, ne devraient pas dépasser 2 unités chacune. En l'absence de toute réaction d'intolérance aiguë, on pourra alors suivre la posologie régulière.

La bléomycine peut être administrée par voie intramusculaire, intraveineuse, intra-artérielle, endocavitaire ou sous-cutanée.

On recommande la posologie suivante :

Carcinome squameux, lymphosarcome, réticulosarcome, carcinome testiculaire :

0,25 à 0,50 unité/kg (10 à 20 unités/m<sup>2</sup>) par voie intraveineuse ou intramusculaire, une ou deux fois par semaine.

Maladie de Hodgkin

0,25 à 0,50 unité/kg (10 à 20 unités/m<sup>2</sup>) par voie intraveineuse ou intramusculaire, une ou deux fois par semaine. Lorsqu'on atteint une réponse de 50 %, on administre une dose d'entretien de 1 unité par jour par voie sous-cutanée ou de 5 unités par semaine par voie intraveineuse ou intramusculaire.

La toxicité du sulfate de bléomycine semble reliée à la dose, et elle s'intensifie considérablement lorsque la dose totale dépasse 400 unités. Des doses totales supérieures à 400 unités doivent être administrées avec une très grande prudence.

Chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin ou de carcinome testiculaire, on note une amélioration en l'espace de deux semaines. Si aucun changement positif n'apparaît pendant ce laps de temps, les chances d'amélioration sont très faibles. Les carcinomes squameux répondent plus lentement, et il faut parfois attendre trois semaines avant qu'on puisse observer une amélioration.

Remarque: Lorsque la bléomycine est administré en association avec d'autres agents antinéoplasiques, une toxicité pulmonaire peut survenir à des doses plus faibles. Afin de diminuer la toxicité pulmonaire, on recommande d'administrer une perfusion continue plutôt qu'un bolus intraveineux.

Administration intra-artérielle:

Pour l'injection ou la perfusion intra-artérielle, lorsqu'il est souhaitable d'administrer des concentrations plus élevées de médicament au siège de la tumeur, on conseille un schéma posologique de 30 à 60 unités, une ou deux fois par semaine, jusqu'à l'atteinte de la dose totale recommandée de 300 unités.

Voie endocavitaire :

On recommande la méthode suivante lorsque la bléomycine est utilisée comme agent sclérosant pour traiter les épanchements pleuraux dus à des tumeurs métastatiques ou un pneumothorax (associé au syndrome d'immunodéficience acquise et à la pneumocytose pulmonaire) :

50 à 60 unités de bléomycine, diluées dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou de dextrose à 5 % injectable (sans dépasser 1 unité/kg ou 40 unités/m<sup>2</sup>, chez les personnes âgées). La solution est injectée dans la poitrine à travers un tube à thoracostomie. On clampé ensuite le tube, on tourne le patient à intervalles réguliers et on retire le liquide au bout de 24 heures.

Remarque : Avant l'administration selon la méthode décrite ci-dessus chez des patients présentant des épanchements, on draine la cavité pleurale par le tube à thoracostomie (par gravité ou aspiration), car l'efficacité de la bléomycine peut être réduite si on injecte la solution dans la cavité pleurale lorsque le drainage du liquide dépasse les 100 mL en 24 heures.

Insuffisance rénale :

On recommande le schéma posologique suivant chez les insuffisants rénaux :

Insuffisance rénale modérée (TFG 10 à 50 mL/min) - réduire à 75 % de la dose normale en respectant l'intervalle posologique fixé.

Insuffisance rénale grave (TFG < 10 mL/min) - réduire à 50 % de la dose normale en respectant l'intervalle posologique fixé.

TFG supérieur à 50 mL/min - aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

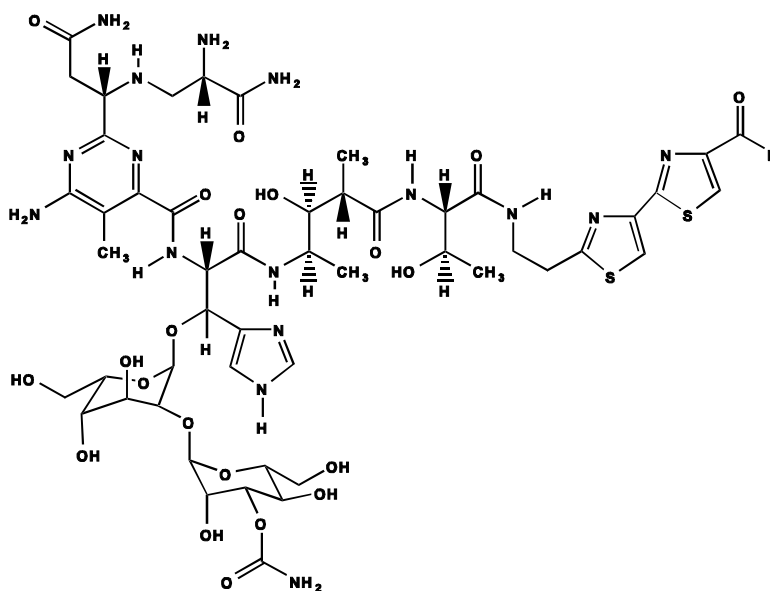
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance médicamenteuse**

**Dénomination commune :** sulfate de bléomycine

**Formule moléculaire :**  $C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$

**Formule développée :**



**Masse moléculaire :** approximativement 1400

**Description :** Le sulfate de bléomycine est un mélange d'antibiotiques glycopeptides isolés à partir d'une souche de *Streptomyces verticillus* et transformés en sulfates. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche lyophilisée très soluble dans l'eau. Approximativement 60 % du mélange de bléomycine est représenté par la bléomycine A<sub>2</sub>, un complexe glycopeptidique.

Le sulfate de bléomycine est facilement soluble dans l'eau, partiellement soluble dans le méthanol et insoluble dans l'acétone, le chloroforme, l'éther, l'éthanol et l'acétate d'éthyle. Il est soluble dans les solutions aqueuses dont le pH se situe entre 3,5 et 12. Cependant, il est hydrolysé dans des acides et des bases forts.

Le sulfate de bléomycine, 10 unités/mL (solution aqueuse), a un pH de 4,5 à 6,0.

**Composition :** Bléomycine pour injection USP est offert en flacon. Chaque flacon contient du sulfate de bléomycine lyophilisé équivalant à 15 unités de bléomycine. Pour ajuster le pH, on peut utiliser de l'acide sulfurique ou de l'hydroxyde de sodium.

### **Stabilité et recommandations d'entreposage**

Conserver les flacons de bléomycine pour injection USP à une température de 2 à 8 °C et à l'abri de la lumière.

Le produit est offert en flacon de verre transparent de type 1 de 10 mL muni d'un bouchon de caoutchouc et d'une bague d'aluminium. Le produit est présenté dans un emballage ONCO-TAIN<sup>MD</sup> (gaine de plastique polytéréphtalate d'éthylène transparente) destiné à protéger du bris. Il est recommandé de conserver le flacon dans son carton d'origine jusqu'au moment de l'emploi. Il faut bien examiner le flacon afin de déceler tout bris ou toute fuite. En cas de bris ou de fuites, ne pas utiliser le produit. Incinérer le produit dans son emballage non ouvert.

### **Préparation et reconstitution**

Usage intramusculaire ou sous-cutané : dissoudre le contenu du flacon dans 1 à 5 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable.

Usage intraveineux ou intra-artériel : dissoudre le contenu du flacon dans 5 à 10 mL d'eau stérile pour injection ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable.

### **Usage endocavitaire**

Voie intrapleurale : dissoudre le contenu de 1 à 8 flacons (15 à 120 unités) dans 100 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable ou de dextrose à 5 % injectable.

Voie intrapéritonéale : dissoudre le contenu de 4 à 8 flacons (60-120 unités) dans 100 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable.

Les solutions reconstituées peuvent être conservées à la température ambiante pendant 24 heures ou au réfrigérateur jusqu'à 48 heures à une température de 2 à 8 °C. Après ce laps de temps, jeter toute portion inutilisée.

**Mise en garde** : Comme dans le cas de tous les autres médicaments administrés par voie parentérale, avant d'injecter un mélange destiné à l'administration intraveineuse, il faut l'inspecter visuellement, chaque fois que la solution et le contenant le permettent, afin de s'assurer qu'il est limpides et de détecter la présence de particules ou d'un précipité, un changement de couleur ou une fuite éventuelle. Ne pas utiliser les solutions troubles, contenant des particules ou un précipité, qui ont changé de couleur ou qui fuient.

### **Manipulation et élimination**

- 1) Les agents cytotoxiques, comme le sulfate de bléomycine, doivent être préparés dans une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique - classe II).
- 2) Le personnel qui prépare les agents cytotoxiques doit porter des gants en PVC, des lunettes de sécurité, une blouse jetable et un masque.

- 3) Toutes les aiguilles, seringues, flacons, ampoules et tout autre matériel qui a été en contact avec la bléomycine doivent être triés et incinérés à une température de 1 000 °C ou plus. Les contenants fermés hermétiquement peuvent exploser.
- 4) On recommande au personnel qui prépare et manipule régulièrement des agents cytotoxiques de se soumettre à des analyses de sang tous les six mois.

## **PRÉSENTATION**

Bléomycine pour injection USP est présenté en flacon ONCO-TAIN<sup>MD</sup> à usage unique contenant 15 unités de bléomycine active (sous forme de sulfate de bléomycine lyophilisé) pour injection. Pour ajuster le pH, on peut utiliser de l'acide sulfurique ou de l'hydroxyde de sodium.

Bléomycine pour injection USP est disponible dans un flacon en verre ordinaire.



## **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS**

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, ou
- Par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

*REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au **1-800-463-6001**.

Ce dépliant a été rédigé par :  
Pfizer Canada inc., Kirkland, Québec, H9J 2M5

## PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE

L'excrétion de la bléomycine se fait essentiellement par les reins. Au cours des études de pharmacocinétique, la bléomycine a été mesurée par dosage radio-immunologique (RIA) et par dosage microbiologique. La corrélation entre ces méthodes est bonne, même si des rapports ont mentionné que les techniques de RIA sont plus précises, plus sensibles et moins sujettes aux interférences causées par les autres agents chimiothérapeutiques utilisés couramment en concomitance.

### Administration par voie intraveineuse

Les caractéristiques cinétiques de l'élimination plasmatique et de l'excrétion urinaire de la bléomycine ont été étudiées chez neuf patients après qu'ils aient reçu des injections de 13,7 à 19,9 U/m<sup>2</sup> sous forme de bolus intraveineux. Le dosage de la bléomycine dans les échantillons de plasma et d'urine a été fait par RIA. Les données ainsi obtenues chez l'ensemble des patients ont été ajustées au moyen d'un programme informatisé de régression non linéaire pour en arriver à une équation multiexponentielle.

La demi-vie plasmatique initiale, la demi-vie plasmatique terminale et le volume de distribution tirés de l'ensemble des données sur l'élimination plasmatique de huit patients ayant une créatininémie normale se chiffraient à  $24,4 \pm 4,0$  min, à  $237,5 \pm 8,5$  min (approximativement 4 heures) et à  $17,3 \pm 1,5$  L/m<sup>2</sup>, respectivement. Chez sept patients dont la créatininémie était normale et pour lesquels la collecte des urines était complète,  $44,8 \pm 12,6$  % de la dose en moyenne était excrétée par voie urinaire en 24 heures. La clairance corporelle totale et la clairance rénale chez ces sept patients s'élevaient à  $50,5 \pm 4,1$  mL/min/m<sup>2</sup> et à  $23,0 \pm 1,9$  mL/min/m<sup>2</sup>, en moyenne, respectivement. Chez un patient ayant une créatininémie de 1,5 mg/dL (valeurs normales : de 0,7 à 1,3 mg/dL) et ayant reçu une dose de 15,6 U/m<sup>2</sup>, la demi-vie plasmatique terminale s'établissait à 624 min, le volume de distribution s'élevait à 36,3 L/m<sup>2</sup> et l'excrétion urinaire sur 24 heures correspondait à 11,6 % de la dose.

Dans le cas d'une perfusion intraveineuse continue, la demi-vie terminale se chiffrait à 9 heures chez les adultes et à 2,3 heures environ chez les enfants.

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, la demi-vie terminale de la bléomycine administrée par injection intraveineuse rapide se chiffrait à 3 heures.

#### Administration par voie intramusculaire

Après injection d'une seule dose de 15 mg (15 unités) par voie intramusculaire, une concentration moyenne ( $\pm$  é.-t.) de 318 ng/mL a été atteinte. La concentration a culminé environ 45 minutes après l'administration de la dose par voie intramusculaire. Selon les estimations, la  $t_{1/2\beta}$  se chiffrait à 2,5 heures et presque toute la dose administrée a été excrétée dans les urines en 24 heures.

#### Administration intracavitaire

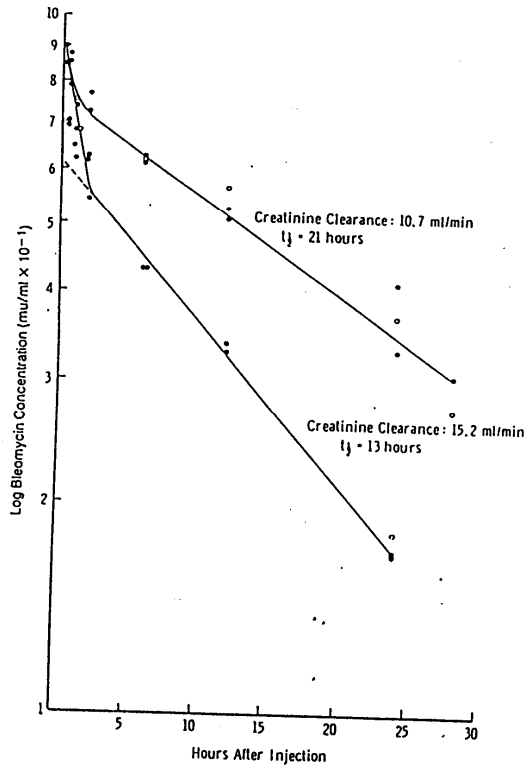
Dans leur rapport, Alberts et ses collaborateurs (1979) ont fait état de concentrations plasmatiques maximales situées entre 0,4 et 5,0 mU/mL consécutivement à l'administration d'une dose de 60 U/m<sup>2</sup> de bléomycine par voie intrapéritonéale ou intrapleurale. La demi-vie plasmatique terminale s'élevait à  $3,4 \pm 0,3$  heures en moyenne après administration intrapleurale et à  $5,3 \pm 0,4$  heures après instillation intrapéritonéale.

#### Patients dont la fonction rénale est altérée

La Figure 1 rend compte des concentrations sériques de bléomycine obtenues en fonction de deux valeurs pour la clairance de la créatinine, telles qu'elles ont été déterminées par dosage radio-immunologique après administration de 15 unités (7,5 U/m<sup>2</sup>) par voie intraveineuse. Selon cette figure, la demi-vie sérique de la bléomycine s'élevait à 21 heures et à 13 heures lorsque la clairance de la créatinine se situait respectivement à 10,7 mL/min et à 15,2 mL/min, signe que la clairance de la bléomycine était beaucoup plus lente en présence d'un dysfonctionnement rénal et que, chez ce patient en particulier, elle variait en fonction de la clairance de la créatinine. La Figure 1 montre également que des résultats similaires ont été obtenus pour le sérum et le plasma.

FIGURE 1

Bleomycin concentrations in serum and plasma as determined by RIA.  
The open circles indicate bleomycin concentrations in heparinized blood.  
The closed circles represent bleomycin concentrations in serum.  
(The open circle at 15 minutes corresponds to the curve for a creatinine clearance of 15.2 mL).  
From Crooke, et al, 1977



### Traduction de la Figure 1

FIGURE 1

Concentrations sériques et plasmatiques de la bléomycine mesurées par RIA

Les cercles ouverts correspondent aux concentrations de bléomycine dans le sang hépariné.

Les cercles fermés représentent les concentrations sériques de bléomycine.

(Le cercle ouvert tracé à la 15<sup>e</sup> minute suit la courbe d'une clairance de la créatinine de 15,2 mL.)

D'après Cooke, *et al.*, 1977

y-axis : Concentration logarithmique de la bléomycine (mU/mL x 10<sup>-1</sup>)

Clairance de la créatinine : 10,7 mL/min

t<sub>1/2</sub> = 21 heures

Clairance de la créatinine : 15,2 mL/min

t<sub>1/2</sub> = 13 heures

x-axis : N<sup>bre</sup> d'heures après l'injection

Les échantillons de sang artériel et veineux prélevés avant et après la dialyse n'ont pas permis de confirmer la moindre réduction de la concentration sérique de bléomycine, ce qui porte à croire que ce médicament n'est pas dialysable.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aigüe

Le Tableau 1 rend compte de la toxicité aigüe de la bléomycine.

Tableau 1  
Toxicité aigüe de la bléomycine (unités/kg)

	<u>Sexe</u>	<u>i.v.</u>	<u>I.P.</u>	<u>s.-c.</u>
Souris	M	210	312	200
Souris	F	187	190	188
Rats	M		168	168
Rats	F		143	226
Chiens	M	> 100		

En général, le décès est survenu plus tard et a été précédé d'une perte de poids et d'appétit, d'une leucocytose et d'hépatotoxicité. Aucun effet toxique de nature rénale ou digestive n'a été observé.

### Toxicité subaigüe et toxicité chronique

L'administration d'injections répétées de doses subaigües de bléomycine à des souris et à des chiens a permis de démontrer que les effets hépatotoxiques de ce médicament sont réversibles chez les animaux qui y survivent. Une alopecie, une inflammation cutanée et une déformation des griffes étaient nettement visibles. Chez la souris, la toxicité de la bléomycine pourrait avoir eu un lien avec l'âge et le sexe des animaux, puisqu'elle était plus marquée avec l'âge et chez les mâles. Des lésions pulmonaires ont été objectivées chez les souris ayant reçu une seule dose de 100 U/kg de bléomycine par voie i.v., quoique les symptômes cliniques de toxicité n'étaient pas évidents.

Au cours d'une étude de longue durée, la bléomycine a été administrée à 14 chiens à des doses allant de 0,312 à 5,0 mg/kg par voie i.v. tous les 4 jours pendant 6 à 28 semaines. Les effets toxiques que ce traitement a entraînés ne cadraient pas avec ceux observés avec la plupart des agents

antitumoraux, puisqu'une pneumonie interstitielle indépendante de la dose et une fibrose pulmonaire restreinte aux régions pleurale et sous-pleurale survenues chez 93 % des chiens ont été les effets toxiques ayant limité le traitement.

Les manifestations pulmonaires n'ont pas été le fait d'une seule dose. Ces lésions ne sont en effet apparues qu'après 38 jours d'administration au moins et leur gravité augmentait, semble-t-il, en fonction de la durée du traitement. Des lésions très graves ont été observées 128 jours après la fin du traitement même à la dose la plus faible utilisée (0,625 mg/kg de poids vif). Les caractéristiques morphologiques de la pneumonie interstitielle étaient les suivantes : atteinte sous-pleurale, hyperplasie mésothéliale en foyer, hyperplasie importante et métaplasie des pneumocytes de type II, fœtalisme des alvéoles et infiltrat inflammatoire polymorphe. Des coupes transversales des lobes pulmonaires sélectionnées à des fins histologiques ont permis de constater la présence de lésions dans de 1 à 22 % du parenchyme. Les zones touchées affichaient une élastose prononcée et une présence plus marquée de glycosaminoglycanes.

Chez le chien, les lésions provoquées par la bléomycine se sont manifestées dans les organes où les concentrations les plus élevées de ce composé avaient déjà été signalées, c'est-à-dire les poumons, les reins et la peau.

Les premiers signes pathologiques à se manifester ont été une inflammation locale et une exsudation des phagocytes alvéolaires, suivies plus tard d'un épaissement de la plèvre ainsi que d'une hyperplasie et d'une métaplasie des pneumocytes de type II. Les alvéoles ont fini par être envahies par une quantité beaucoup plus grande de collagène interstitiel, de réticuline, d'élastine et de glycosaminoglycanes.

L'observation d'une pneumonie interstitielle et d'une fibrose pulmonaire chez les chiens traités par des doses faibles de bléomycine pendant de longues périodes donne à penser qu'il faudra surveiller la fonction respiratoire des humains traités par ce médicament.

Les effets toxiques épithéliaux relevés chez 70 % des sujets pendant l'étude de longue durée menée chez le chien ont pris la forme d'une dermatite, d'ulcères aux points de friction, d'une onychoptose et d'une alopecie. Les effets hématologiques et hépatotoxiques ont été minimes et réversibles. Par ailleurs, une anorexie liée à la dose et une perte de poids pouvant aller jusqu'à 60 % ont également été objectivées. Les altérations de la globulinémie notées chez 2 chiens ayant reçu des doses de 5,0 mg/kg de bléomycine comprenaient une hausse des concentrations d'alpha 2-globulines, une baisse des concentrations d'alpha 1-globulines et l'apparition d'une deuxième bande d'alpha 1-globulines à l'électrophorèse. Les chiens ayant reçu des doses de 2,5 ou de 5,0 mg/kg ont été atteints d'une néphrose grave ou de néphrite, ces affections ayant été pour beaucoup dans l'état moribond des deux chiens ayant reçu les doses les plus élevées.

### Mutagénicité

La majorité des substances chimiques qui inhibent la synthèse de l'ADN et causent des ruptures des brins d'ADN exercent également des effets sur les chromosomes et pourraient donc être dotées d'un pouvoir mutagène. Il a été démontré que la bléomycine provoque des aberrations génétiques dans des levures et dans des préparations de chromosomes en métaphase issus de cellules de moelle osseuse de patients cancéreux traités par la bléomycine, ce qui n'a pas été le cas pendant les essais classiques comme ceux réalisés avec *Salmonella*.

### Carcinogénicité

Au cours d'une étude de carcinogénicité réalisée chez le rat et ayant duré toute la vie de ces animaux, l'administration de doses répétées de 2 à 8 mg/kg de bléomycine par voie s.-c. toutes les deux semaines a entraîné une perte de poids vif et une réduction de l'espérance de vie de ces animaux qui avaient un lien avec la dose. Des altérations des cellules tubulaires et une prolifération cellulaire, signes d'une néphrotoxicité prononcée, ont été observées. La bléomycine s'est révélée carcinogène; son administration s'est traduite par une incidence élevée et liée à la dose de tumeurs au point d'injection (fibrosarcomes) et de tumeurs rénales (adénomes, adénocarcinomes, sarcomes).

Notons toutefois que le nombre d'animaux par groupe de doses était relativement faible (30 mâles et 30 femelles). La voie sous-cutanée n'est pas la voie d'administration de la bléomycine qui est la plus



souvent utilisée en clinique et pourrait stimuler davantage la formation de tumeurs au point d'injection que les autres voies d'administration parentérales.

### Tératogénicité

Des études de tératogénicité ont été menées chez le rat Sprague-Dowley et le lapin Dutch-belted. La bléomycine a été administrée pendant toute la période d'organogenèse de ces deux espèces, ainsi que pendant 4 jours consécutifs au cours de l'organogenèse chez le rat. Chez le rat, les intervalles thérapeutiques ont été segmentés de manière à permettre de repérer la période de vulnérabilité aux effets tératogènes du médicament. Les doses maximales tolérées avaient préalablement été déterminées chez des femelles en gestation, ce qui a permis de choisir les doses optimales à utiliser dans le cadre des études tératologiques. La bléomycine s'est révélée relativement peu tératogène puisqu'elle n'a entraîné qu'une hausse des atteintes squelettiques et une faible incidence des anomalies des tissus mous chez le rat. Elle n'a pas semblé tératogène chez le lapin même si les avortements ont quelque peu augmenté.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Germa Lluch, J.R., Segui Palmer, M.A., Climent Duran, M.A., Blanco Guerrero, R., Fernandez Sagarra, A., Villavicencio, H., Solé Balcells, F.J. Intensive Chemotherapy in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *Eur Urol* 1992;21:287-293
- 2) Bajorin, Dean F., Herr, H., Motzer R.J., Gosl, G.J. Current perspective on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Seminars in Oncology*, Vol 19, N° 2 (avril), 1992:pp 148-158
- 3) Topilow, A.A., Guerre O.R., Tarantolo, S.R., Lerner W.A., Snyder, G.C. COP-BLAM multidrug infusion chemotherapies for lymphoma: Results in a community hospital setting. *Cancer Investigation*, 11(4), 371-378 (1993)
- 4) Gerhartz, H.H., Engelhard, M., Meusers P., Brittinger, G., Wilmanns, W. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, vol. 82, n° 8 (15 octobre), 1993: pp 2329-2339
- 5) Ngan, H.Y.S., Liang, R.H.S., Lam. W.K., Chan, T.K. Pulmonary toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with bleomycin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* (1993) 32: 407-409
- 6) Ang, P-T., Soh, L-T., Sng, I., Chua, E-J., Ong, Y-W. MACOP-B in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol (CCT)* 16(4):315-318, 1993
- 7) LLiang, R., Todd, D., Chan, T.K., Chiu, E., Lie, A. Ho, F. COPP chemotherapy for elderly patients with intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Hematological Oncology*, vol. 11, 43-50 (1993)

- 8) Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., Oken, M.M., Grogan, T.M. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6)
- 9) Santana, V.M., Abromowitch, M., Sandlund, J.T., Behm, F.G., Ayers, G.D., Roberson, P.K., Pui C-H. MACOP-B treatment in children and adolescents with advanced diffuse large-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *Leukemia*, vol. 7, n° 2 (février), 1993: pp 187-191
- 10) Koldslund, S., Svennevig, J.L., Lehne, G., Johnson, E. Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomised prospective study of mepacrine versus bleomycin. *Thorax* 1993;48:790-793
- 11) Goff, B.A., Mueller, P.R., Muntz, H.G, Rice, W.L. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural effusions. *Obstetrics & Gynecology*, vol. 81, n° 6, juin 1993
- 12) AHFS American Hospital Formulary Services Drug Information 93, p. 528
- 13) USP DI Volume 1, 1993 13<sup>e</sup> édition, p. 583
- 14) Crooke, S.T. and Bradner, W.T. Bleomycin, a review. 1976 *Journal of Medicine* 7:333 (volume 4, page 37)
- 15) Haidle, C.W. Fragmentation of deoxyribonucleic acid by bleomycin. 1971. *Molecular Pharmacology*. 7: 645 (volume 4, page 138)
- 16) Moore, W. Internucleosomal cleavage and chromosomal degradation by bleomycin and phleomycin in yeast. 1988. *Cancer Res.* 48: 6837 (volume 4, page 167)

- 17) Bishun, N.P., Smith, N.S., and Williams, D.C. Bleomycin (review). 1978. *Oncology*. 35: 228 (volume 4, page 242)
- 18) Peng, Y.M., Alberts, D.S., Chen, H.S.G. et al. Antitumour activity and plasma kinetics of bleomycin by continuous and intermittent administration. 1980. *Br. J. Cancer* 41: 644 (volume 4, page 258)
- 19) Jorgensen, S.J. Dose schedules in bleomycin treatment. 1972. *Europ. J. Cancer*. 8: 93 (volume 4, page 270)
- 20) Thompson, G.R., Baker, J.R., Fleischman, R.W. et al. Preclinical toxicologic evaluation of bleomycin (NSC 125 066), a new antitumor antibiotic. 1972 *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22: 544 (volume 4, page 353)
- 21) Fleischman, R.W., Baker, J.R., Thompson, G.R. et al. Bleomycin-induced interstitial pneumonia in dogs. 1971. *Thorax* 26: 675 (volume 4, page 366)
- 22) Vig, B.K. and Lewis, R. Genetic toxicology of bleomycin. 1978. *Mutation Res.* 55: 121 (volume 4, page 375)
- 23) Bornstein, R.S., Hungerford, D.A., Haller, G. et al. Cytogenetic effects of bleomycin therapy in man. 1971. *Cancer Res.* 31: 2004 (volume 4, page 401)
- 24) Moore, C.W. Modulation of bleomycin cytotoxicity. 1982. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 595 (volume 4, page 412)
- 25) Krakoff, I.H., Cvitkovic, E., Currie, V. et al. Clinical pharmacologic and therapeutic studies of bleomycin given by continuous infusion. 1977. *Cancer* 40: 2027 (volume 5, page 2)

- 26) Samuels, M.L., Johnson, D.E., Holoye, P.Y. et al. Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. 1976. JAMA 235: 1117 (volume 5, page 14)
- 27) Ivacovino, M.D., Leitner, J., Abbas, A.K. et al. Fatal pulmonary reaction from low doses of bleomycin. 1976. JAMA 235: 1253 (volume 5, page 19)
- 28) Cohen, I.S., Mosher, M.B., O'Keefe, E.J. et al. Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. 1973. Arch. Dermatol. 107: 553 (volume 5, page 23)
- 29) Alberts, D.S., Chen, H.S.G., Liu, R. et al. Bleomycin pharmacokinetics in man. Intravenous administration. 1978. Cancer Chemother. Pharmacol. 1: 177 (volume 5, page 38)
- 30) Alberts, D.S., Chen, H.S.G., Mayersohn, M. et al. Bleomycin pharmacokinetics in man. Intracavitary administration. 1979. Cancer Chemother. Pharmacol. 2: 127 (volume 5, page 44)
- 31) Crooke, S.T., Luft, F., Broughton, A. et al. Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and a microbiologic assay in a patient with compromised renal function. 1977. Cancer 39: 1430 (volume 5, page 51)
- 32) Blum, R.H., Carter, S.K., and Agre, K. A clinical review of bleomycin-a new antineoplastic agent. 1973. Cancer 31: 903 (volume 5, page 57)
- 33) Cunningham, T.J., Olson, K.B., Horton, J. et al. A clinical trial of intravenous and intracavitary bleomycin. 1972. Cancer 29: 1413 (volume 5, page 133)
- 34) Mosher, M.B., DeConti, R.C., and Bertino, J.R. Bleomycin therapy in advanced Hodgkin's disease and epidermoid cancers. 1972. Cancer 30: 56 (volume 5, page 141)

- 35) Rudders, R.A. Treatment of advanced malignant lymphomas with bleomycin. 1972 *Blood* 40: 317 (volume 5, page 147)
- 36) Ohnuma, T., Selawry, O.S., Holland, J.F. et al. Clinical study with bleomycin: tolerance to twice weekly dosage. 1972. *Cancer* 30: 914 (volume 5, page 177)
- 37) 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. 1970. *Brit. Med. J.* 2: 643 (volume 5, page 215)
- 38) Clinical Screening Co-operative Group of the European Organization for Research on the Treatment of Cancer. Bleomycin in the reticuloses. 1972. *Brit. Med. J.* 1: 285 (olume 5, page 218)
- 39) Samuels, M.L., Holoye, P.Y., and Johnson, D.E. Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. 1975. *Cancer* 36: 318 (olume 5, page 231)
- 40) Seeber, S., Scheulen, M.E., Schilcher, R.B. et al. Sequential combination chemotherapy with vinblastine-bleomycin and adriamycin-cisplatin in early and late testicular cancer. 1980 in "Cisplatin - current status and New Developments", Prestayko, A.W., Crooke, S.T. and Carter, S.K., eds., Academic Press, N.Y. p. 329 (volume 5, page 241)
- 41) Merrin, C., Takita, H., Beckley, S. et al. Treatment of recurrent and widespread testicular tumor by radical reductive surgery and multiple sequential chemotherapy. 1977. *J. Urol.* 117: 291 (olume 5, page 258)
- 42) Einhorn, L.H. and Donohue, J.P. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. 1977. *J. Urol.* 117: 65 (olume 5, page 264)

- 43) Randolph, V.L., Vallejo, A., Spiro, R.H. et al. Combination therapy of advanced head and neck cancer. 1978. *Cancer* 41: 460 (volume 5, page 287)
- 44) Hong, W.K., Bhutani, R., Shapshay, S.M. et al. Induction chemotherapy of advanced previously untreated squamous cell head and neck cancer with cisplatin and bleomycin. 1980 in "Cisplatin - current status and new developments", Prestayko, A.W., Crooke, S.T. and Carter, S.K., eds. Academic Press, N.Y. p. 431 (volume 5, page 303)
- 45) Livingston, R.B., Bodey, G.P., Gottlieb, J.A. et al. Kinetic scheduling of vincristine (NSC - 67574) and bleomycin (NSC - 125006) in patients with lung cancer and other malignant tumors. 1973. *Cancer Chemother. Rep.* 57: 219 (volume 5, page 318)
- 46) Livingston, R.B., Einhorn, L.H., Bodey, G.P. et al. COMB (cyclophosphamide, Oncovin, methyl-CCNU, and bleomycin): a four-drug combination in solid tumors. 1975. *Cancer* 36: 327 (volume 5, page 325)

Dernière révision: 08 août 2017