

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BLEOMICINA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IM, IV, SC e Intrapleural.
Fortaleza:	15 unidades
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro y una ampolleta de PEBD con 5 mL de agua para inyección.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Panamá, República de Panamá.
Fabricante, país:	1-FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, BADDI 1, Solan, India. Producto terminado 2-AMANTA HEALTHCARE LIMITED, Gujarat, India. Fabricante del Disolvente
Número de Registro Sanitario:	M-09-039-L01
Fecha de Inscripción:	28 de febrero 2009
Composición:	
Para el polvo liofilizado:	
Cada vial contiene:	
Bleomicina (eq. a 10,5 mg de sulfato de bleomicina)	10,0 mg*
Para el Disolvente:	5,0 mL
Agua para inyección	
* Se añade 5 % de exceso	
Hidróxido de sodio	
Ácido clorhídrico	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

La Bleomicina puede ser considerada un tratamiento paliativo. Se ha demostrado que es útil en el tratamiento de los siguientes neoplasmas como un solo agente o en las combinaciones probadas con otros agentes quimioterapéuticos ya aprobados.

Carcinoma Celular Squamous: La cabeza y cuello (incluso la boca, lengua, amígdala, el nasofaringe, el oro faringe, el sinus, el paladar, el labio, la mucosa bucal, el gingival, la epiglotis, la piel, la laringe), el pene, cerviz, y vulva. La respuesta a la Bleomicina es más pobre en pacientes con cáncer en cabeza y cuello previamente irradiados.

Linfomas: Enfermedad de Hodgking's, linfoma no Hodgking's.

Carcinoma Testicular: Células embrionales, coriocarcinoma y teratocarcinoma.

Efusión Pleural Maligna: Bleomicina es efectiva como un agente esclerosante para el tratamiento de la efusión pleural maligna y prevención de efusiones pleurales recurrentes

Contraindicaciones:

Sulfato de Bleomicina es contraindicado en pacientes que han demostrado una hipersensibilidad o una reacción idiosincrásica a la misma.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La eliminación de la Bleomicina puede reducirse en los pacientes con daños en la función renal. Ninguna pauta ha sido establecida por dosis ajustadas, pero Bleomicina debe ser usada con extrema precaución en pacientes con daño renal significativo. Pacientes que reciben Bleomicina deben ser observados y monitoreados frecuentemente durante y después de la terapia. Debe ser utilizado en pacientes con extrema precaución, con daño significativo en la función renal o comprometido con la función pulmonar. La toxicidad ocurre en un 10 % de los pacientes tratados. En aproximadamente el 1 %, la neumonitis no específica inducida por Bleomicina progresa a fibrosis pulmonar y muerte. Aunque esta relaciona la edad con la dosis, la toxicidad es impredecible. Se recomienda frecuentemente el roentgenograms . (Ver Reacciones Adversas Pulmonar).

Una reacción severa idiosincrásica (similar a anafilaxia) consistente en hipotensión, confusión mental, fiebre, los escalofríos y jadeando son reportados aproximadamente 1% en pacientes con linfomas tratados con Bleomicina.

Estas reacciones normalmente ocurren en la primera o la segunda dosis, el monitoreo cuidadoso es esencial después de estas dosis (Ver Reacciones Adversas Reacciones Idiosincrásicas)

La toxicidad renal o hepática comienza como un deterioro en las pruebas de la función del hígado o renales, se han reportado, con poca frecuencia. Sin embargo estas toxicidades pueden ocurrir en cualquier momento después de la iniciación de terapia.

Carcinogénesis, Mutagénesis, y deterioro de la fertilidad:

El potencial carcinogénico de la Bleomicina (Bleomicina sulfato para inyección, USP) en humanos es desconocido. Un estudio tipo F344 en ratas macho demostraron un incremento en la incidencia de hiperplasia nodular después de inducido carcinogénesis pulmonar por nitrosaminas seguido por tratamiento con Bleomicina. En otro estudio donde la droga fue administrada a ratas por inyección subcutánea a 0.35 mg/kg semanalmente (3.82 unidades/m² semanalmente o alrededor de un 30 % a la dosis recomendada en humanos), los resultados de la necropsia concluyeron que en el sitio de inyección se relacionaron fibrosarcomas, así como varios tumores renales.

Bleomicina ha demostrado ser mutagénico tanto in vivo como in Vitro. Estos efectos de la Bleomicina en la fertilidad han sido estudiados.

Efectos indeseables:

Toxicidad Pulmonar: Este es el efecto más serio, que ocurre en un 10 % de los pacientes tratados. La neumonitis es la presentación más frecuente y ocasionalmente progresa a fibrosis pulmonar. La toxicidad pulmonar relaciona la dosis y la edad y es más común en pacientes con más de 70 años de edad y aquellos que hayan más de 400 unidades de la dosis total. La toxicidad pulmonar se caracteriza por la tos seca, disnea, taquipnea, fiebre y cianosis. La disminución en el volumen pulmonar total y en la capacidad vital son los cambios más comunes en el ensayo de función pulmonar. Roentgenograms del pecho debe hacerse cada 1 y 2 semanas para supervisar el ataque de toxicidad pulmonar y si los

cambios pulmonares son apreciables, el tratamiento debe discontinuarse hasta que pueda determinarse si estos son relacionados con la droga, la medida secuencial de la capacidad de disfunción pulmonar para monóxido de carbono (DLco) durante el tratamiento con Bleomicina puede ser un indicador de toxicidad pulmonar subclínica.

DLco debe ser monitoreado mensualmente y la droga debe discontinuarse cuando el DLco está por debajo de 30 a 35 % del valor pretratamiento. Las opacidades llenas no específicas generalmente encontradas en la parte inferior del pulmón son producidas por las neumonitis inducidas por la Bleomicina radiográficamente. Pacientes que llevan el tratamiento con la bleomicina tienen un mayor riesgo de desarrollar la toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno en la cirugía, debido a la sensibilización de la bleomicina en el tejido pulmonar. Para evitar estos eventos, existen algunas medidas preventivas las cuales son:

Mantenga FI O₂ a las mismas concentraciones de aire del ambiente (25%) durante la Cirugía y el período post – operatorio.

El reemplazo del flujo debe supervisarse cuidadosamente, dando más importancia en la administración del coloide en lugar del cristaloides.

Reacciones Idiosincráticas: Las reacciones idiosincráticas similares a la anafilaxis se han reportado clínicamente aproximadamente el 1 % en pacientes con linfoma tratados con Bleomicina. Estas reacciones consisten en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, jadeo y pueden ser inmediatas o puede tardar durante varias horas y normalmente ocurren después de la primera o segunda dosis. El tratamiento es sintomático.

Integument y Membrana Mucosa: Estos son los efectos más frecuentes reportados en aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados. Los cuales consisten en eritemas, rash, striae, vesiculación, hiperpigmentación, y sensibilidad de la piel. La Hiperkeratosis, cambios de la uña, alopecia, pruritos, y stomatitis también han sido reportadas. Fue necesario discontinuar la terapia con bleomicina en el 2% de los pacientes tratados debido a estas toxicidades. Los cambios en la piel como el Scleroderma también han sido reportados como parte de la vigilancia de la post comercialización. La toxicidad de la piel es una manifestación relativamente tardía que normalmente se desarrolla en la segunda y tercera semana de tratamiento después de la administración de 150 a 200 unidades de bleomicina y parece ser relacionado a la dosis acumulativa. La administración intrapleural de bleomicina ocasionalmente ha sido asociada con dolor local. Se han reportados casos muy poco frecuentes de hipotensión que requiere el tratamiento sintomático. La muerte muy raramente ha sido informada en la asociación con la pleurodesis de la bleomicina en estos pacientes muy seriamente enfermos.

Otros: La toxicidad vascular coincidente con la utilización de la Bleomicina en combinación con otros agentes antineoplásicos han sido reportados raramente. Los eventos que son clínicamente heterogéneos y pueden incluir infartación miocárdica, accidentes cerebro vasculares, microangiopatía trombótica (HUS) o artritis cerebral. Varios mecanismos han sido propuestos para estas complicaciones vasculares. Existen también informes de ocurrencia de Fenómeno de Raynaud's ocurridos en pacientes tratados con Bleomicina en combinación con Vinblastina o con cisplatino y en muy pocos casos con Bleomicina como un simple agente. Actualmente se desconoce si la causa de fenómeno de Raynaud's en estos casos es la enfermedad, el compromiso vascular, bleomicina, vinblastina, hipomagnesemia o una combinación de algunos de estos factores. Fiebre, escalofríos y vómitos son eventos adversos reportados frecuentemente. Anorexia y pérdida de peso son comunes y pueden persistir por largo tiempo después de la terminación de esta medicación. Dolor en el lugar del tumor, flebitis y otras reacciones locales son reportadas como no frecuentes. Se reporta el malestar como parte de la vigilancia post comercialización.

Posología y método de administración:

La posibilidad de una reacción anafiláctica, en pacientes con linfoma deben ser tratados con 2 unidades o menos para las primeras y las segundas dosis. Si no ocurren reacciones severas entonces el programa de dosis regular puede ser seguido.

El siguiente programa de dosis recomendado:

Carcinoma testicular, linfoma no Hodgkin's, carcinoma Squamous celular: De 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) administrados intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente semanal o dos veces por semana.

Enfermedad de Hodgkin's: De 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) administrados intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente semanal o dos veces por semana. Después una respuesta 50%, una dosis de mantenimiento de 1 unidad diaria o 5 unidades semanalmente deben ser administrados intravenosamente o intramuscularmente.

Toxicidad pulmonar de bleomicina (sulfato de bleomicina para inyección, USP) está relacionada con la dosis relativa con un notable aumento cuando el total de dosis es por encima de las 400 unidades. Total de dosis por encima de las 400 unidades deben ser administrados con extrema precaución.

Nota: Cuando la bleomicina es utilizada en combinación con otros agentes antineoplásicos. La toxicidad pulmonar puede ocurrir a dosis más bajas

En la enfermedad de Hodgkin's y tumor testicular se aprecia una mejora entre las 2 semanas. Si no mejora en ese tiempo es poco probable la mejora. En cáncer de Células Squamous responden más lentamente, algunas veces requiere de más de 3 semanas para poder apreciar alguna mejora.

Efusión Pleural Maligna: 60 unidades administradas como una dosis simple de inyección bolo intrapleural.

Administración:

La Bleomicina puede ser administrada por vía IM, IV, subcutánea e intrapleural.

Intramuscular o Subcutánea: La Bleomicina 15 unidades, vial debe ser reconstituida con 1 a 5 mL de agua estéril para inyección, USP; Cloruro de sodio para inyección 0.9 %, USP; o agua bacteriostática estéril para inyección, USP.

Intravenosa: El contenido de un vial 15 unidades debe ser disuelto en 5 mL de Cloruro de sodio 0.9 % para inyección, USP y administrar lentamente en un período de 10 minutos.

Intrapleural: 60 unidades de Bleomicina es disuelta en 50-100 mL de cloruro de sodio 0.9% inyección y administrar a través de un tubo toracostómico que canaliza el exceso de fluido pleural y la confirmación de expansión pulmonar completa. La literatura sugiere que para que la pleurodesis sea exitosa, depende en parte del drenaje completo del fluido pleural y el restablecimiento de la presión intrapleural negativa antes de la instilación de un agente esclerosante. Por consiguiente, la cantidad de drenaje del tubo del pecho debe ser tan mínima como sea posible antes de una instilación de bleomicina. Aunque no hay ninguna evidencia conclusiva para soportar esta contención, generalmente se acepta que el drenaje del tubo del pecho debe ser inferior a 100 mL en un período de 24 horas previos a la escleroterapia. Sin embargo, la instilación de la Bleomicina puede ser apropiada cuando el drenaje se encuentra entre 100 - 300 mL bajo las condiciones clínicas que necesita la terapia de escleroterapia. El tubo toracostómico es asegurado después de la instilación de la bleomicina. El paciente se mueve de supino a las posiciones laterales de la izquierda y derecha varias veces durante las próximas cuatro horas, se elimina el seguro del tubo y se restablece la succión.

La cantidad de tiempo que permanece el tubo en el pecho se determina por la situación clínica después de la escleroterapia. La inyección intrapleural de anestésicos tópicos o analgesia narcótica sistémica generalmente no se requiere.

Los productos que son drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente para determinar la presencia de partículas materiales y decoloración antes de la administración, siempre que el recipiente que la contenga lo permita.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Glucósidos cardiacos: Los agentes antineoplásicos pueden disminuir la absorción de glucósidos cardiacos. Esto pudiera afectar solamente las tabletas de digoxina. Gemcitabina: Puede aumentar el efecto tóxico/adverso de la bleomicina.

Puede incrementar el efecto de toxicidad pulmonar.

Trastuzumab puede aumentar el efecto neutropénico de los inmunosupresores. Los inmunosupresores pueden aumentar el efecto adverso/tóxico de las vacunas (vivas). Pueden desarrollarse infecciones por vacunas. Los inmunosupresores también pueden disminuir la respuesta terapéutica a las vacunas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría D

Bleomicina puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Se ha mostrado teratogenicidad en ratas.

Administración de dosis intraperitoneal de 1.5 mg/kg/día a ratas (alrededor de 1.6 veces de la dosis humana recomendada en una unidad/m² base) en 6-15 días de gestación ha causado malformación esquelética, reducción de la arteria innominate e hidroureter. Bleomicina es abortiva pero no teratogénica en conejos, a dosis IV de 1.2 mg/kg/día (alrededor de 2.4 veces de la dosis humana recomendada en una unidad/m² base) administrado entre los días 6-18 de gestación. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Si la bleomicina es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está consumiendo esta droga, la paciente debe conocer acerca de los peligros potenciales para el feto.

Las mujeres potencialmente fértiles deben evitar quedar embarazadas durante la terapia con Bleomicina.

Lactancia: No se conoce que la droga se excreta por la leche materna. Porque muchas drogas se excretan por la leche materna y por el potencial de reacciones adversas serias en los lactantes. Se recomiendan discontinuar la lactancia a las mujeres que reciben terapia con Bleomicina.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de la Bleomicina en pacientes pediátricos aún no se ha establecido.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Se desconocen el antídoto para la sobredosificación de Bleomicina.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

La Bleomicina produce rupturas simples y dobles de la cadena de ADN por la intercalación con sus dos sulfuros que contiene el anillo de bitiazol entre los pares de la base de ADN generando los radicales libres de oxígenos tóxicos. El ADN dirige la síntesis de ARN, la síntesis de la proteína, las síntesis de la glutatión, las cuales son inhibidas por estas rupturas.

Estas rupturas también causan la mitosis defectiva y las altas proporciones de mutación. Bleomicina es eficaz en ambos casos en las células cíclicas y las células no cíclicas pero la inhibición más pronunciada de crecimiento celular ocurre en G2 y Fase M de la división celular 1.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En pacientes con función renal normal, una dosis administrada se recupera entre 60% y 70 % en la orina como Bleomicina activa. En pacientes con un clearance de creatinina > 35 mL/ min, el tiempo de vida media de la eliminación terminal sérica o plasmática de la bleomicina es aproximadamente de 115 min. En pacientes con un clearance de creatinina de < 35 mL/min el tiempo de vida media de la eliminación terminal sérica o plasmática aumenta exponencialmente. A medida que disminuye la eliminación de creatinina. Se ha reportado que pacientes con insuficiencia renal moderadamente severa excretaron menos del 20 % de la dosis en la orina. Estos resultados sugieren que la insuficiencia renal grave puede conducir a acumulación de la droga en sangre. La información sobre la proporcionalidad de la dosis de bleomicina no está disponible. Cuando se administra intrapleuralmente para el tratamiento de efusión pleural maligna, bleomicina actúa como un agente esclerosante.

Después de la administración intrapleural a un número limitado de pacientes (n=4), los resultados de las concentraciones de bleomicina en plasma sugieren una absorción sistémica de aproximadamente 45 %.

Estudios clínicos:

La seguridad y eficacia de 60 unidades de bleomicina y tetraciclina (1 g) como tratamiento para efusión pleural maligna fueron evaluadas en ensayos aleatorios en un multicentro. Pacientes que debían tener efusión pleural positiva citológicamente, buen estado funcional (0.12), reexpansión del pulmón seguido teracostomía de tubo con eliminación de 100 mL/24 horas o menos, no antes de la terapia intrapleural, no antes de la terapia de bleomicina sistémica, no irradiación de pecho y no cambio reciente en terapia sistémica. La supervivencia general no difiere entre los grupos de bleomicina 60 unidades (n=44) y tetraciclina (n=41). De los pacientes evaluados en 30 días de instilación, la tasa de recurrencia fue de 36 % (10/28) con bleomicina y 67 % (18/27) con tetraciclina (p=0.023). La toxicidad fue similar entre ambos grupos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El polvo liofilizado estéril de bleomicina es estable bajo refrigeración 2 °C– 8 °C (36° - 46° F) y debe ser utilizado antes de la fecha de vencimiento.

Bleomicina para inyección no debe ser reconstituido o diluido con dextrosa inyección u otro diluyente que contenga dextrosa.

Bleomicina para inyección es estable por 24 horas a temperatura ambiente en cloruro de sodio 0.9 % inyección IP.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2015.