

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BLEOCINA® (clorhidrato de bleomicina)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV, IM, SC, IA, Infusión intrapleural.
Fortaleza:	15 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	NIPPON KAYAKU CO. LTD., TOKYO, JAPÓN.
Fabricante, país:	TAKASAKI PLANT, NIPPON KAYAKU CO. LTD., TAKASAKI-SHI, JAPÓN.
Número de Registro Sanitario:	M-04-064-L01
Fecha de Inscripción:	6 de abril de 2004
Composición:	
cada bulbo contiene:	
clorhidrato de bleomicina	15,00 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

En monoterapia o asociado a otros quimioterápicos:

Cáncer de células escamosas.

Linfomas: enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano.

Cáncer de testículo.

Derrame pleural maligno: como agente esclerosante para el tratamiento y prevención de recurrencias de efusiones pleurales.

Contraindicaciones:

Bleomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto.

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia respiratoria severa.

Precauciones:

Reacción idiosincrática: similar a la anafilaxia, manifestada como hipotensión, fiebre, escalofríos y disnea. Se produce aproximadamente en el 1% de los pacientes con linfoma. Puede presentarse de forma inmediata o diferida unas cuantas horas, suele ocurrir después

de la primera o segunda dosis. En pacientes con linfoma se aconseja dos dosis de prueba de 1-2 u.

Toxicidad dermatológica: suele ser una manifestación tardía, producida como consecuencia de dosis acumulativas (>150 u).

Toxicidad pulmonar, [fibrosis pulmonar]: se manifiesta en un 10% de los pacientes, más común con dosis totales superiores a 400 ui y en ancianos (mayores de 70 años), aunque no puede descartarse en jóvenes que reciben dosis bajas. Aunque difícil de identificar, la disnea puede ser un síntoma premonitorio de toxicidad pulmonar.

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática: posible acumulación del fármaco, especialmente aquellos con $\text{ClCr} < 30 \text{ mg/ml}$.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Notificar al médico si aparece fiebre, disnea, dolor de garganta o hemorragia.

Realizar controles periódicos (cada 1-2 semanas) de la función pulmonar (rayos X), especialmente en ancianos

Efectos indeseables:

Los efectos adversos de bleomicina son, en general, frecuentes y moderadamente importantes.

Las reacciones adversas son más frecuentes con dosis totales superiores a 400 UI.

Las más características son:

Alérgicas/Dermatológicas: muy frecuentemente (50%): después de la 2^a-3^a semana de tratamiento, eritema, erupciones exantemáticas, estrías, hiperpigmentación, hiperqueratosis, onicolisis, alopecia, prurito; ocasionalmente (1-9%): reacción anafiláctica (hipotensión, confusión, escalofríos, fiebre, disnea) inmediata o al cabo de varias horas, habitualmente después de la 1^a-2^a dosis.

Cardiovasculares: raramente (<1%): flebitis si se usan venas pequeñas, dolor anginoso y pericarditis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular.

Digestivas: frecuentemente (10-25%): vómitos y anorexia; ocasionalmente (1-9%): estomatitis, úlcera bucal.

Respiratorias: ocasionalmente el 10% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso pulmonar: pneumonitis no específica (disnea y estertores), que puede progresar a fibrosis pulmonar y muerte. Son más frecuentes en pacientes mayores de 70 años con dosis superiores a 400 UI, aunque se han dado casos en pacientes jóvenes con dosis de 200 UI.

Sanguíneas: raramente (<1%): trombocitopenia, leucopenia y hemoglobina disminuida. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de fibrosis intersticial.

Posología y método de administración:

Vía im, iv, sc e intrapleuraleal.

Carcinoma de células escamosas, linfoma no Hodgkiniano:

10-20 ui/m² (im, iv o sc) cada 4-7 días, en administración im puede añadirse un anestésico local si se desea. También se podrá utilizar infusión iv continua: 10-20 ui/m²/24 h, durante 4-7 días.

Linfoma de Hodgkin:

10-20 ui/m² (im, o sc, iv) cada 4-7 días. Después de una respuesta del 50%, administrar una dosis de mantenimiento de 5 ui/semana (iv ó im). En carcinoma testicular y enfermedad de Hodgkin la respuesta es muy rápida (< de 2

semanas), si en este periodo no se ha obtenido respuesta, es poco probable que ocurra después.

Efusión pleural maligna:

Diluir 60 ui en 50-100 ml de CNa 0.9% y administrar intrapleuralmente. Normas para la correcta administración: Vía im, sc: disolver 10-20 ui en 5-10 ml de la ampolla disolvente. Vía iv: disolver 10-20 ui en 5-10 ml y administrar lentamente en 10 min. Intraarterial, local-regional: perfusión continua 15ui/día, durante 10 días.

Existen distintos esquemas de tratamiento.

La posología media de bleomicina es de 10-20 unidades/m² de superficie corporal, dos veces por semana, hasta completar un total de 225-400 mg por vía IM. Bleomicina, ajustándose a técnicas establecidas, puede ser administrada por vía IV intraarterial, intracavitaria e intralesional.

Inicial:

Enfermedad de Hodgkin, carcinoma de célula escamosa, linfosarcoma, sarcoma de célula reticular, carcinoma de testículo; intramuscular, IV o SC., 0,25 a 0,50 unidades/kg de peso corporal, ó 10 a 20 unidades/m² superficie corporal 1 ó 2 veces por semana, o infusión IV continua 0,25 unidades/kg peso corporal ó 15 unidades/m² superficie corporal/día (durante 24 horas) durante 4 ó 5 días.

Derrames malignos:

Intrapleural 60 unidades de bleomicina son disueltas en 50 – 100 ml de cloruro de sodio 0,9 % y administrados a través del tubo de toracotomía habiendo previamente drenado del fluido pleural excedente y confirmado una completa expansión pulmonar. La literatura sugiere que una pleurodesis exitosa es, en parte, dependiente de un drenaje completo del líquido pleural y el restablecimiento de la presión negativa intrapleural previo a la instilación del agente esclerosante. Por lo cual, el débito por el tubo de tórax, debe ser lo menor posible previo a la instilación de bleomicina. Aunque no hay una evidencia concluyente que lo avale, está generalmente aceptado que el débito debe ser de 100 ml 24 horas antes de la esclerosis. De cualquier modo, la instilación de bleomicina puede ser apropiada cuando el débito es de 100 – 300 ml bajo condiciones clínicas que necesiten de una terapia esclerosante. El tubo de toracotomía se clampea después de la instilación de bleomicina. El paciente es movido desde la posición supina a los laterales derecho e izquierdo varias veces durante las siguientes 4 horas. Se saca entonces el clampeo y se restablece la succión. El tiempo que permanece colocado el tubo de tórax luego de la esclerosis se dictamina según la situación clínica del paciente. Generalmente, no se requiere ni la inyección intrapleural de anestésicos tópicos ni de analgesia narcótica sistémica.

Mantenimiento:

Enfermedad de Hodgkin (intramuscular o intravenosa) después de la obtención de una respuesta del 50%, 1 unidad por día, ó 5 unidades por semana.

Preparación de la solución:

1 U (USP) es equivalente a 1.000 UI (Ph. Eur.)

1 mg de polvo seco es equivalente a 1.500 UI de bleomicina.

1 ml de la solución reconstituida contiene 1.500 UI de bleomicina.

Bleomicina estéril puede ser preparada para uso intravenoso disolviendo el contenido de la ampolla (15 unidades en 5 ml o más de inyección de cloruro de sodio. No debe diluirse con dextrosa al 5% o cualquier otro constituyente que contenga dextrosa porque se ha demostrado una pérdida de su potencia.

Bleomicina estéril puede ser utilizada para uso intramuscular o subcutáneo mediante disolución del contenido de la ampolla (15 unidades en 1 a 5 ml de agua estéril para inyección, inyección de cloruro de sodio o agua esterilizada para inyección).

La solución reconstituida con cloruro de sodio es estable a temperatura ambiente por 24 horas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Cisplatino: hay estudios en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de bleomicina, por disminución de su aclaramiento renal.

Fenitoína, digoxina: algunos quimioterápicos (incluyendo bleomicina) pueden disminuir las concentraciones de digoxina o fenitoína.

Oxígeno: hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la toxicidad pulmonar, tras la utilización de oxígeno durante anestesia (sobre todo en concentraciones mayores del 30%).

Las siguientes interacciones de la droga y/o problemas relacionados han sido seleccionados en base a su potencial significado clínico.

Anestésicos, general :

El uso en pacientes previamente tratados con bleomicina puede resultar en rápido deterioro pulmonar, porque bleomicina causa sensibilización del tejido pulmonar al oxígeno; aún con concentraciones de oxígeno inspirado, que son considerados como seguros, puede desarrollar fibrosis pulmonar post-cirugía.

Antineoplásicos o terapia de radiación:

El uso concurrente puede resultar en aumento de la toxicidad por bleomicina, incluyendo depresión de la médula ósea, la que rara vez es causada por bleomicina sola, y toxicidad de mucosas y pulmones; puede ser necesario un ajuste de dosis.

Cisplatino:

La insuficiencia de la función renal inducida por cisplatino puede resultar en excreción demorada y toxicidad por bleomicina, aún en bajas dosis; se recomienda cautela debido al frecuente uso combinado de estos dos agentes.

Vincristina:

La administración en secuencia previo a la bleomicina, detiene las células en proceso de mitosis, de manera que son más susceptibles a la bleomicina; es usado con frecuencia con ventaja terapéuticas.

Con drogas nefrotóxicas:

Pueden ocasionar una excreción demorada al alterar el normal funcionamiento renal, provocando toxicidad por la bleomicina.

Con ciclosporina:

Provoca inmunodepresión excesiva, incrementando el riesgo de pseudolinfoma.
Con vacunas a virus vivos atenuados:

Riesgo de enfermedad generalizada potencialmente mortal en los individuos que quedan inmunodeprimidos por el tratamiento.

Utilizar cuando existan vacunas inactivas (poliomelitis)

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Categoría D de la FDA. Los estudios sobre animales, han registrado efectos teratógenos (defectos esqueléticos, acortamiento arterial e hidro ureter) en ratas y efectos abortivos, aunque no teratógenos, en conejas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, no obstante, la bleomicina puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Se recomienda a las mujeres en edad

fértil la utilización de método anticonceptivo adecuado. También se recomienda advertir del riesgo potencial del feto en caso de que la paciente use el fármaco durante el embarazo o se quede embarazada durante su uso.

Lactancia

Se ignora si la bleomicina es excretada con la leche materna. A causa de la posibilidad de graves efectos adversos en los lactantes, y considerando que éstos son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Niños

La seguridad y eficacia del uso de bleomicina en niños no han sido establecidas. Uso no recomendado.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios del efecto de la bleomicina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

Síntomas: Anemia, leucopenia, náuseas, vómitos, hemorragias, espesamiento de la piel. Tratamiento: Supresión de la medicación y tratamiento sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Antineoplásico de tipo glucopeptídico, del grupo de los desnaturalizantes de ADN. Actúa produciendo radicales libres, fuertemente reactivos, que dan lugar a la fragmentación de las cadenas de ADN. Actúa preferentemente sobre las fases G2 (postsíntesis) y M (mitosis) del ciclo celular, aunque también actúa durante la fase G0 (reposo proliferativo).

Bleomicina es clasificada como un antibiótico, pero no es usado como un agente antimicrobiano. Si bien la bleomicina es efectiva tanto contra células en división o en reposo, parece ser sumamente efectiva en la fase G2 de la división celular. Se desconoce su exacto mecanismo de acción antineoplásico, pero puede abarcar la combinación con DNA, induciendo la labilidad de la estructura DNA, reduciendo la síntesis y, en menor medida, el RNA y las proteínas.

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

Absorción:

Aproximadamente el 45% de una dosis es absorbida a la circulación sistémica después de la administración intrapleural o intraperitoneal.

Combinación proteica:

Muy baja (1%).

Biotransformación:

Desconocida; probablemente por degradación enzimática en tejidos (basada en estudios de animales). La actividad enzimática tisular varía, lo que puede determinar la toxicidad y el efecto antitumoral de la bleomicina; la actividad enzimática es alta en hígado y riñones, así como en médula espinal y ganglios linfáticos, pero es baja en piel y pulmones. Se desconoce si algún metabolito es activo.

Vida media:

Con la excreción de creatinina superior a 35 mL por minuto la vida media es de 115 minutos. Con excreción de creatinina inferior a 35 mL/minuto está aumentada exponencialmente a medida que se reduce la excreción de creatinina.

Eliminación:

Renal, 60 a 70%, ampliamente como droga inalterada; marcadamente reducida en casos de insuficiencia renal.

En diálisis - probablemente no sea dializable.

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

El uso de diluyentes conteniendo bencil alcohol no es recomendado para el preparado de medicaciones para uso en neonatos. Un síndrome tóxico fatal que consiste en acidosis metabólica, depresión del SNC, problemas respiratorios, insuficiencia renal, hipotensión, posibles ataques epilépticos y hemorragias intracraneanas han sido asociados con su uso.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2016.