

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BLEOMICINA ( )
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para inyección
<b>Fortaleza:</b>	15UI/vial
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 10 mg .
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT LTD, Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT LTD, Mumbai, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-004-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de enero de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Sulfato de bleomicina (eq. a 15,0 UI)	10,0 mg
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### 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 agente individual o en las combinaciones probadas con otros agentes quimioterapéuticos aprobados.

#### Carcinoma Celular Escamoso:

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

#### Linfomas:

Enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

#### Carcinoma Testicular:

Células embrionales, coriocarcinoma y teratocarcinoma.

#### Derrame Pleural Maligno:

Bleomicina es efectiva como un agente esclerosante para el tratamiento de derrame pleural maligno y la prevención de derrames pleurales recurrentes.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la efectividad de la Bleomicina y otros medicamentos antibacterianos, la Bleomicina debe usarse solamente para el tratamiento o prevención de las infecciones que estén probadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Se debe considerar la selección o modificación del tratamiento antibacteriano, cuando esté disponible la información sobre cultivos y susceptibilidad.

En ausencia de estos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

**Contraindicaciones:**

Bleomicina Polvo para inyección está contraindicada en pacientes que han demostrado una reacción de hipersensibilidad o reacción idiosincrática a la bleomicina.

**Precauciones:**

**General**

Los pacientes con valores del aclaramiento de la creatinina menores de 50 ml/minuto deben tratarse con precaución y su función renal debe monitorearse cuidadosamente durante la administración de Bleomicina. En estos pacientes pueden requerirse dosis más bajas que aquellos con la función renal normal.

Debe usarse con extremo cuidado en los pacientes con insuficiencia significativa de la función renal o la función pulmonar comprometida.

Pueden ocurrir toxicidades pulmonares en los pacientes tratados. En algunos pacientes la neumonitis no específica inducida por la bleomicina progresa a fibrosis pulmonar y muerte. Aunque esto está asociado con la edad y la dosis, es impredecible. Se recomiendan radiografías frecuentes.

Una reacción idiosincrática severa (similar a la anafilaxia) consistente en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilantes, en el 1 % de los pacientes con linfoma tratados con bleomicina. Debido a que estas reacciones generalmente ocurren después de la primera o segunda dosis, es esencial un monitoreo cuidadoso después de estas dosis.

Toxicidad Renal y Hepática, comenzando como un deterioro en los ensayos de la función renal o hepática. No obstante, estas toxicidades pueden ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad**

Se desconoce el potencial carcinogénico de la Bleomicina en humanos.

**Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Bleomicina en pacientes pediátricos.

**Uso Geriátrico**

La toxicidad pulmonar es más común en pacientes mayores de 70 años de edad que en los más jóvenes. Se conoce que la Bleomicina se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con trastornos de la función renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más posibilidades de tener la función renal disminuida, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil el monitoreo de la función renal.

La bleomicina se debe utilizar con precaución en pacientes que han recibido o están recibiendo radioterapia torácica. Pacientes con Insuficiencia Hepática moderada y severa.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver precauciones.

**Efectos indeseables:****Toxicidad Pulmonar:**

Este es el efecto adverso potencialmente más grave, que ocurre en los pacientes tratados. La neumonitis es la presentación más frecuente y ocasionalmente progresa a fibrosis pulmonar. Sin embargo, esta toxicidad, es impredecible y se ha visto ocasionalmente en pacientes jóvenes que reciben dosis bajas. El riesgo de toxicidad pulmonar se puede incrementar cuando la Bleomicina se usa en combinación con GCSF (filgrastim) u otras citoquinas. El síntoma más temprano asociado con la toxicidad pulmonar por Bleomicina es la disnea. Las señales que aparecen primero son estertores finos.

**Reacciones Idiosincráticas:**

Las reacciones idiosincráticas similares a la anafilaxis se han reportado en pacientes con linfoma tratados con Bleomicina. Esta reacción puede ser inmediata o tardar varias horas y usualmente consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, jadeo. El tratamiento es sintomático. Incluyendo expansión del volumen, vasotensores, antihistamínicos, y corticosteroides.

**Tegumento y Membrana Mucosa:**

Estos son los efectos más frecuentes reportados en los pacientes tratados con Bleomicina, los cuales consisten en eritemas, rash, estrías, vesiculación, hiperpigmentación, y sensibilidad de la piel. Los cambios en la piel como esclerodermia, hiperqueratosis, cambios de la uña, alopecia, prurito, y estomatitis también han sido reportados.

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 estar relacionada con 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.

**Otros:**

Común: anorexia y pérdida de peso.

Frecuente: Fiebre, escalofrío, vómitos, toxicidades vasculares, infarto del miocardio, accidente cerebro vascular, microangiopatía trombótica o artritis cerebral.

Poco frecuentes: Dolor en el lugar del tumor, flebitis, malestar, el fenómeno de Raynaud ocurre en pacientes tratados con Bleomicina en combinación con viblastina con o sin cisplatino.

**Posología y modo de administración:**

Debido a la posibilidad de reacción anafiláctica, los pacientes con linfoma deben tratarse con 2 unidades o menos las primeras dos dosis. Si no ocurre reacción aguda, entonces puede seguirse el esquema de dosis regular.

Se recomienda el siguiente esquema de posología:

Carcinoma de células escamosas, linfoma no-Hodgkin, carcinoma testicular: De 0,25 a 0,50 unidades/kg (de 10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administrados por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea una o dos veces por semana.

Enfermedad de Hodgkin: De 0,25 a 0,50 unidades/kg (de 10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administrados por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanalmente o dos veces por semana. Después de una respuesta de 50 %, debe administrarse una dosis de mantenimiento de 1 unidad diaria o 5 unidades semanalmente por vía intravenosa o intramuscular.

La toxicidad pulmonar de la Bleomicina parece estar relacionada con la dosis, con un incremento destacado cuando la dosis total excede las 400 unidades. Las dosis totales por encima de 400 unidades deben administrarse con gran precaución.

Nota: Cuando Bleomicina Polvo para Inyección se utiliza en combinación con otros agentes antineoplásicos, pueden ocurrir toxicidades pulmonares a dosis más bajas.

La mejoría de la Enfermedad de Hodgkin y de los tumores testiculares es rápida y se observa dentro de las 2 semanas. Si no se observa mejoría en este tiempo, la mejoría es poco probable. Los cánceres de células escamosas responden más lentamente, algunas veces se requieren hasta 3 semanas antes de observar una mejoría.

Derrame Pleural Maligno: 60 unidades administradas como dosis única por inyección en bolo intrapleural.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

Se proponen las siguientes reducciones de dosis para pacientes con valores de aclaramiento de creatinina (CrCL) de menos de 50 ml/minuto:

Paciente CrCL (ml/minuto)	Dosis de Bleomicina (%)
50 y más	100
40-50	70
30-40	60
20-30	55
10-20	45
5-10	40

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Se proponen las siguientes reducciones de dosis para los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina (CrCL) menores de 50 ml/minutos:

La CrCL debe ser estimada de los valores de creatinina sérica medida de los pacientes individuales (Scr) utilizando la fórmula Cockcroft y Gault.

CrCL masculino=  $[\text{peso} \times (140 - \text{edad})] / (72 - \text{Scr})$

CrCL femenino=  $0,85 \times [\text{peso} \times (140 - \text{edad})] / (72 - \text{Scr})$

Donde:

CrCL en ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>, peso en kg, edad en años, y Scr en mg/dl.

Administración:

La Bleomicina puede administrarse por vía IM, IV, S.C. e intrapleural.

Intramuscular o Subcutánea:

La Bleomicina 15 unidades por vial debe ser reconstituida con 1 a 5 ml de agua estéril para inyección, USP; Cloruro de sodio para inyección 0,9 %; o agua bacteriostática estéril para inyección.

Intravenosa: El contenido de 15 o 30 unidades por vial debe disolverse en 5 ml o 10 ml, respectivamente, de Cloruro de sodio 0,9 % para inyección, y administrar lentamente en un período de 10 minutos.

Intrapleural:

Disolver 60 unidades de bleomicina con 50 a 100 ml de Cloruro de Sodio para Inyección 0,9 % y administrar a través de una sonda de pleurostomía después del drenaje del exceso de líquido pleural y confirmación de la expansión pulmonar completa. La literatura sugiere que una pleurodesis satisfactoria depende, en parte, del drenaje completo del fluido pleural y del

restablecimiento de la presión intrapleurales negativa antes de la instilación del agente esclerosante. Por lo tanto, la cantidad de drenaje de la sonda debe ser el mínimo posible antes de instilar la bleomicina. Aunque no hay evidencia concluyente que sustente esta opinión, generalmente se acepta que el drenaje de la sonda sea menor de 100 ml en un período de 24 horas antes de la escleroterapia. Sin embargo, la instilación de la bleomicina puede ser apropiada cuando el drenaje está entre 100-300 ml bajo condiciones clínicas que requieran la terapia de escleroterapia. Después de instilar la bleomicina se pinza la sonda y se coloca al paciente de posición supina a lateral izquierda y derecha varias veces durante las cuatro horas siguientes. Después se retira la pinza y se restablece la succión. Una vez efectuada la escleroterapia, el tiempo para mantener colocada la sonda de pleurostomía lo dicta la situación clínica. La cantidad de tiempo que permanece el tubo en el pecho se determina por la situación clínica después de la escleroterapia. Generalmente no se requiere la inyección intrapleurales de anestésicos tópicos o analgesia narcótica sistémica.

Los productos 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.

#### **Solución reconstituida:**

Desde un punto de vista microbiológico el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de la utilización son responsabilidad del usuario, y normalmente no deberán ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Medicamentos que pueden afectar el aclaramiento renal

Debido a que la Bleomicina se elimina predominantemente mediante excreción renal, la administración de medicamentos nefrotóxicos con Bleomicina puede afectar su aclaramiento renal. En pacientes que reciben concomitantemente cisplatino con Bleomicina, el aclaramiento total corporal de Bleomicina disminuye a medida que la dosis acumulativa de cisplatino excede 300 mg/m<sup>2</sup>. La vida media terminal de Bleomicina también se incrementa.

La bleomicina suele disminuir los niveles plasmáticos de digoxina y fenitoína. El uso de oxígeno inhalado durante o después de la terapia con bleomicina puede aumentar el riesgo de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo Categoría D: Bleomicina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Si la Bleomicina se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se embarazada mientras esté recibiendo este fármaco, ella debe estar advertida del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Bleomicina.

Lactancia Materna: Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia en las madres que reciben tratamiento con Bleomicina.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No hay datos que indiquen que bleomicina afecta a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, dados sus efectos adversos, tales como cansancio, náuseas y vómitos, la bleomicina puede influir en la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

#### **Sobredosis:**

La toxicidad pulmonar es más frecuente en pacientes mayores de 70 años y en aquellos que reciben dosis total por encima de 400 unidades.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01DC01 Otros antibióticos citotóxicos

Grupo farmacoterapéutico: otros antibióticos citotóxicos

La bleomicina es un antibiótico antineoplásico de tipo glucopeptídico aislado del hongo *Streptomyces verticillus*. El fármaco es activo frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y hongos pero su citotoxicidad impide su uso como un agente antiinfeccioso.

El efecto de la bleomicina consiste en la intercalación con cadenas simples y dobles de ADN, produciendo fragmentación de cadenas simples y dobles, lo que inhibe la división celular, crecimiento y síntesis de ADN.

La bleomicina también afecta en menor grado a la síntesis de ARN y proteínas. El factor más importante de la selectividad tisular de bleomicina es la diferencia en la inactividad intercelular. Las células en la fase G2 y M del ciclo celular son las más sensibles. Sin embargo, en la década pasada se han reunido cada vez más pruebas que se refieren al ARN como otra posible diana molecular. Las células escamosas con escaso grado de hidrólisis de bleomicina, presentan alta sensibilidad a bleomicina. En tejidos sensibles, así como en tejidos neoplásicos normales, se producen de forma frecuente anomalías cromosómicas como fragmentación, ruptura de cromátides y translocaciones.

No se ha demostrado que la bleomicina tenga efecto inmunosupresor in vitro y no muestra inhibición significativa de la respuesta inmune en pacientes tratados con el fármaco.

Los tumores de alta diferenciación normalmente reaccionan mejor que los anaplásicos.

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

**Absorción:** La Bleomicina se absorbe rápidamente después de la administración intramuscular (IM), subcutánea (SC), intraperitoneal (IP) o intrapleural (IPL) alcanzando las concentraciones máximas plasmáticas de 30 a 60 minutos. La biodisponibilidad sistémica de bleomicina es 100 % y 70 % seguido de las administraciones IM o SC, respectivamente, y 45 % seguido de ambas administraciones IP e IPL, comparadas con la administración intravenosa y bolo.

Después de la dosis IM de 1 a 10 unidades/m<sup>2</sup>, las concentraciones plasmáticas y el AUC se incrementan en proporción con el incremento de la dosis.

Después de la administración en bolo IV de 30 unidades de Bleomicina a un paciente con un tumor primario de células germinales del cerebro, un nivel máximo de LCR fue del 40 % del nivel plasmático obtenido simultáneamente y se alcanzó en dos horas después de la administración del fármaco. El área bajo la curva de concentración de Bleomicina en LCR x tiempo fue del 25 % del área de la curva de concentración plasmática de Bleomicina x tiempo.

**Distribución:** La Bleomicina se distribuye a través del cuerpo con un volumen medio de distribución de 17,5 l/m<sup>2</sup> en pacientes seguido de una dosis de bolo IV 15 unidades/m<sup>2</sup>. No se ha estudiado la unión a proteínas.

**Metabolismo:** La Bleomicina se inactiva por una enzima citosólica cisteína proteinasa, bleomicina hidrolasa. La enzima está ampliamente distribuida en los tejidos normales con excepción de la piel y los pulmones, ambos blancos de la toxicidad por la Bleomicina. La eliminación sistémica del fármaco mediante degradación enzimática es importante probablemente solo en los pacientes con una función renal gravemente comprometida.

**Excreción:** La principal vía de eliminación son los riñones. Alrededor del 65% de la dosis IV administrada se excreta por la orina dentro de las 24 horas.

En pacientes con una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de Bleomicina declinan bioexponencialmente con una vida media terminal de 2 horas seguido de administración en bolo IV.

El aclaramiento corporal total y el aclaramiento renal promedian 51 ml/minuto/m<sup>2</sup> y 23 ml/minuto/m<sup>2</sup>, respectivamente. Después de la administración intrapleural a pacientes con

función renal normal, un porcentaje bajo del fármaco (40%) se recupera en la orina, al compararlo con el encontrado en la orina después de una administración IV.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para medicamentos citotóxicos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 21 de enero de 2019.