

## BLEOMICINA

### 1. INFORMACIÓN GENERAL

**Nombre del Producto** BLEOMICINA

**Imagen del Producto**



**Nombre Genérico** Bleomicina

**Concentración** 15 UI

**Forma Farmacéutica** Polvo Liofilizado

**No. Registro Sanitario** INVIMA 2010M-0010751

**Vigencia del Registro Sanitario** 31-05-2020

**Modalidad del Registro** Importar y vender

**Vida Útil** 24 meses

**Código de Barras** 8906006570030

**Código ATC** L01DC01

**Código CUM** 020010927-01 Caja por un vial de vidrio tipo I por 15 UI con tapón de caucho y sello de aluminio

**Código IUM** N/A

**Vía de Administración** Intramuscular  
Intravenosa

**Grupo Farmacológico** Agentes Antineoplásicos

<b>Presentación Comercial</b>	Caja por un vial de vidrio tipo I por 15 UI con tapón de caucho y sello de aluminio
<b>Fabricante</b>	Venus Remedies Limited
<b>Titular</b>	Venus Remedies Limited
<b>Importador</b>	Al pharma S.A.S
<b>País de Origen</b>	India
<b>Condición de Venta</b>	Con fórmula médica
<b>Medicamento Esencial</b>	Si
<b>PBS ( Plan de Beneficios de Salud)</b>	Si
<b>Precio Regulado</b>	No

## 2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada vial contiene Bleomicina sulfato equivalente a Bleomicina 15UI.

## 3. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

### Características Farmacológicas

#### Farmacodinamia

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 anti-infeccioso. 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.

Se ha estudiado el mecanismo de resistencia tumoral a bleomicina. La inactivación metabólica de la bleomicina mediante una hidrolasa citosólica parece estar involucrada en la aparición de resistencia tumoral a la bleomicina y de mayor sensibilidad a su toxicidad. Tejidos normales con alta actividad intrínseca de hidrolasa de bleomicina tales como hígado, bazo, intestino y médula ósea no son dianas para la toxicidad de bleomicina. Por el contrario, el tejido pulmonar y la piel tienen bajos niveles de hidrolasa y son especialmente sensibles a la toxicidad por bleomicina.

## Farmacocinética

### Absorción

La bleomicina se administra por vía parenteral. Después de la administración intrapleurar o intraperitoneal la bleomicina se absorbe de forma sistémica. Después de la administración intrapleurar aproximadamente el 45% se absorbe en la circulación.

La inyección intramuscular de 15.000 UI en humanos da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de 1 mU/ml (1 µg/ml) en 30 minutos después de la administración. La inyección intravenosa de 15.000 UI en humanos da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de 3,3 mU/ml (3,3 µg/ml).

### Distribución

Después de la administración parenteral la bleomicina se distribuye principalmente a través de la piel, pulmones, riñones, peritoneo y linfa. Solo están presentes concentraciones bajas en la médula ósea. En caso de meninges intactas, la bleomicina no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución es aproximadamente 17,5l/m<sup>2</sup>. La bleomicina atraviesa la placenta.

En plasma la bleomicina se une de forma escasa a proteínas plasmáticas.

### Biotransformación

El metabolismo no se conoce completamente.

La inactivación de bleomicina tiene lugar por degradación enzimática por medio de hidrólisis en plasma, hígado y otros órganos principalmente, y en menor medida en la piel y pulmones.

### Eliminación

Después de la administración intravenosa de una inyección en bolo, el aclaramiento es rápido y se producen dos fases de eliminación. Una fase inicial breve ( $t_{1/2\alpha}$ ; 24 min.) seguida de una fase terminal más larga ( $t_{1/2\beta}$ ; 2-4 horas). Después de una inyección IV en bolo de 15 x 10<sup>3</sup> UI/m<sup>2</sup> la concentración plasmática máxima es de 1 a 10 µg/ml. Después de una perfusión i.v. continua la semivida de eliminación puede aumentar a 9 horas aproximadamente.

Alrededor de 2/3 de la cantidad de bleomicina administrada se excreta de forma inalterada por la orina. La tasa de excreción se ve afectada de forma importante por la función renal.

Las concentraciones plasmáticas se elevan de manera importante cuando se administran dosis normales a pacientes con trastornos en la función renal. La bleomicina no se dializa bien.

## 4. INDICACIONES

Agente alternativo como coadyuvante en el tratamiento de rescate en pacientes con carcinoma de células escamosas carcinoma testicular y linfoma en adultos y niños.

## 5. CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad a la bleomicina, embarazo, grupos etáreos menores hasta cuando se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitantes. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

## 6. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

### Carcinoma de células escamosas

- Inyección intramuscular o intravenosa de 10 – 15 x 10<sup>3</sup> UI/m<sup>2</sup> una o dos veces a la semana. Se puede continuar el tratamiento en las semanas siguientes o, lo que es más común, en intervalos de 3 - 4 semanas, hasta una dosis total acumulada de 400 x 10<sup>3</sup> UI.
- Perfusión intravenosa de 10 – 15 x 10<sup>3</sup> UI/m<sup>2</sup> al día durante 6 - 24 horas en 4 a 7 días consecutivos cada 3 a 4 semanas. La aparición de estomatitis es el mejor indicador para determinar la tolerancia individual con respecto a la dosis máxima.

### Carcinoma testicular

- Inyección intramuscular o intravenosa de 10 – 15 x 10<sup>3</sup> UI/m<sup>2</sup> una o dos veces a la semana. Se puede continuar el tratamiento en las semanas siguientes o, lo que es más habitual, en intervalos de 3-4 semanas, hasta una dosis total acumulada de 400 x 10<sup>3</sup> UI.
- Perfusión intravenosa de 10 – 15 x 10<sup>3</sup> UI/m<sup>2</sup> al día durante 6 - 24 horas en 5 a 6 días consecutivos cada 3 a 4 semanas. La aparición de estomatitis es el mejor indicador para determinar la tolerancia individual con respecto a la dosis máxima.

### Linfomas malignos (Hodgkin, no Hodgkin)

- Cuando se utiliza solo, la dosis recomendada es de 5 – 15 x 10<sup>3</sup> UI una o dos veces a la semana, hasta una dosis total de 225 x 10<sup>3</sup> UI.

Debido al aumento del riesgo de una reacción anafiláctica en pacientes con linfoma, deberá empezarse con dosis menores (por ejemplo 2 x 10<sup>3</sup> UI).

Si no se producen reacciones agudas durante 4 horas de observación, puede seguirse una pauta normal de dosificación.

### Terapia de combinación

Se puede encontrar información sobre las pautas utilizadas para indicaciones específicas en la literatura actual.

Puede requerirse un ajuste de dosis cuando se utiliza bleomicina en terapia de combinación.

Cuando se utiliza la bleomicina en combinación con radioterapia el riesgo de daño en las mucosas aumenta. Por esta razón, puede ser necesario reducir la dosis de bleomicina.

La bleomicina se usa frecuentemente como componente de pautas quimioterápicas múltiples (por ejemplo en carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfoma).

Debe tenerse en cuenta la toxicidad en mucosas de la bleomicina al elegir y dosificar productos de toxicidad similar cuando éstos se usan en terapias combinadas.

### Pacientes de edad avanzada

La dosis total de bleomicina en pacientes ancianos deberá reducirse de la siguiente manera:

Edad (años)	Dosis total (UI)	Dosis por semana (UI)
80 o mas	100 x 10 <sup>3</sup> UI	15 x 10 <sup>3</sup> UI
70-79	150-200 x 10 <sup>3</sup> UI	30x 10 <sup>3</sup> UI
60-69	200-300 x 10 <sup>3</sup> UI	30-60 x 10 <sup>3</sup> UI
Menos de 60	500 x 10 <sup>3</sup> UI	30-60 x 10 <sup>3</sup> UI

**Niños**

Hasta que no haya más información disponible, la administración de bleomicina en niños sólo deberá realizarse en casos excepcionales y en centros especiales. La dosis deberá basarse en la dosis recomendada para adultos y ajustarla a la superficie corporal y al peso.

**Función renal reducida**

En caso de alteración de la función renal, particularmente con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min, la eliminación de bleomicina se retrasa. No existen, sin embargo, guías para ajustes específicos de dosis en tales pacientes, pero se ha sugerido lo siguiente:

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR de 10 a 50 ml/minuto) deberán recibir el 75% de la dosis normal administrada a intervalos de dosificación normales y los pacientes con insuficiencia renal grave (GFR menor de 10 ml/minuto) deberán recibir el 50% de la dosis normal administrada a intervalos de dosificación normales.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con GFR mayor de 50 ml/minuto.

**7. INTERACCIONES**

**Digoxina:** Existen informes de casos de reducción del efecto de la digoxina como resultado de la reducción de la biodisponibilidad oral cuando se combina con bleomicina.

**Fenitoína y fosfenitoína:** Existen informes de casos de reducción de los niveles de fenitoína cuando se combina con bleomicina. Existe riesgo de exacerbación de las convulsiones por la disminución de la absorción digestiva de fenitoína debido a los medicamentos citotóxicos, o aumento de la toxicidad o pérdida de eficacia del citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático producido por fenitoína.

No se recomienda el uso concomitante.

**Alcaloides de la vinca:** En pacientes con carcinoma testicular tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de la vinca, se ha descrito un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud: isquemia de las partes periféricas del cuerpo, que puede llegar a producir necrosis (dedos de las manos, dedos de los pies, nariz).

**Vacunas vivas:** La vacunación con vacunas vivas tales como la vacuna de la fiebre amarilla, al utilizarse en combinación con agentes quimioterápicos inmunosupresores, ha provocado infecciones graves y mortales. Este riesgo aumenta en sujetos que por su enfermedad subyacente ya están inmunodeprimidos. Usar una vacuna inactivada si existe (poliomelitis). Esta combinación no debe utilizarse.

**Sustancias nefrotóxicas, como por ejemplo cisplatino:** El daño renal inducido por el cisplatino puede producir un descenso del aclaramiento de bleomicina. En pacientes que reciben bleomicina y cisplatino se ha notificado un aumento de la toxicidad pulmonar, en algunos casos mortales.

**Oxígeno:** La administración de oxígeno durante la anestesia puede producir fibrosis pulmonar. Los pacientes que han sido tratados con bleomicina, presentan mayor riesgo de toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno puro durante una operación. Se recomienda la reducción de la concentración de oxígeno durante la operación y después de la operación..

**Radioterapia:** La radioterapia concomitante puede aumentar el riesgo de aparición de toxicidad pulmonar y dermatológica. Un tratamiento de radiación previo o actual del tórax es un factor importante que puede aumentar la incidencia y gravedad de toxicidad pulmonar.

**Terapia combinada:** Cuando la bleomicina se usa como uno de los fármacos en regímenes de quimioterapia combinada, su toxicidad debería tenerse en cuenta a la hora de elegir y dosificar los medicamentos con un potencial tóxico similar o que produzcan nefrotoxicidad. La adicción de estos fármacos puede requerir un ajuste de las dosis.

Se ha descrito un aumento de toxicidad pulmonar por la administración concomitante de otros agentes con toxicidad pulmonar, por ejemplo carmustina, mitomicina-C, ciclofosfamida y metotrexato.

**Ciclosporina, Tacrolimus:** Existe excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

**Vitaminas:** Las vitaminas pueden disminuir la actividad de ciertos antibióticos. La bleomicina puede ser inactivada in vitro por ácido ascórbico y riboflavina.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

Los datos documentados disponibles sobre el uso de bleomicina en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. En base a los resultados de estudios en animales y la eficacia farmacológica del producto, hay un riesgo potencial de anomalías embrionales y fetales.

Por lo tanto, la bleomicina no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá informarse al paciente sobre el riesgo para el bebé y deberá monitorizarse cuidadosamente. Deberá considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. También se recomienda asesoramiento genético para pacientes que deseen tener niños después del tratamiento.

**Mujeres en edad fértil/anticoncepción**

Tanto los pacientes hombres como las pacientes mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento. Antes del tratamiento deberá solicitar asesoramiento sobre la conservación de esperma debido a la posible esterilidad irreversible por el tratamiento con bleomicina.

**Lactancia**

Se desconoce si la bleomicina o los metabolitos se excretan por la leche materna. Debido a los posiblemente muy dañinos efectos para el bebé, durante el tratamiento con bleomicina, la lactancia está contraindicada.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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.

## 8. REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Como la mayoría de los citostáticos, la bleomicina puede producir efectos tóxicos tanto agudos como a largo plazo. Los síntomas agudos: anorexia, fatiga, náuseas y fiebre.

### Trastornos cardiacos

Raras

Infarto de miocardio, enfermedad cardiaca coronaria.

### Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes

La bleomicina produce supresión leve de la médula ósea. Puede producirse trombocitopenia leve, que desaparece rápidamente después de que el tratamiento ha finalizado. Esto es una consecuencia del aumento del gasto de plaquetas y no puede atribuirse a una reducción de la formación de trombocitos.

### Trastornos del sistema nervioso

Se ha notificado parestesia e hiperestesia.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes

El efecto adverso más grave es neumonía intersticial, que puede ocurrir durante, o, en casos aislados, después del final del tratamiento con bleomicina. La neumonía intersticial ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes que reciben bleomicina. La neumonía producida por la bleomicina puede provocar fibrosis pulmonar en casos aislados y ha producido la muerte en aproximadamente el 1% de los pacientes que reciben bleomicina.

El riesgo de toxicidad pulmonar aumenta con las dosis acumulativas. La toxicidad pulmonar puede ocurrir con dosis acumulativas muy bajas en pacientes ancianos, pacientes que han recibido radiación del tórax o que están recibiendo oxígeno.

Se ha insinuado que los pacientes que reciben bleomicina previamente a una operación, tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar. Cuando se utiliza un porcentaje de oxígeno de más del 21%, se recomienda una reducción de la concentración del oxígeno administrado durante y después de la operación.

Se producen cambios vasculares en el pulmón, que afectan de forma parcial a la elasticidad de la pared vascular. Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitación basal o imagen reticular difusa en los rayos X del tórax, cualquiera de estos síntomas es una razón para suspender la administración de bleomicina hasta que se haya descartado la toxicidad de bleomicina como causa. No existe un tratamiento específico para la toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina. En algunos casos se ha descrito un efecto beneficioso después de un tratamiento con corticosteroides.

### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

La mayoría de los pacientes (hasta el 50% de los pacientes) que recibieron un tratamiento completo con bleomicina, desarrollaron daño en las mucosas o en la piel. Cuando bleomicina se combina con radiación u otros medicamentos tóxicos para las mucosas, puede potenciarse la ulceración de las mucosas.

Pueden producirse efectos adversos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso e inflamación de las mucosas (mucositis, estomatitis), principalmente con dosis altas.

Pueden utilizarse antieméticos. La estomatitis raramente es grave y normalmente desaparece después de la finalización del tratamiento.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes

La mayoría de los pacientes (hasta el 50% de los pacientes) que recibieron un tratamiento completo con bleomicina, desarrollaron daño en la piel o en las mucosas.

### Trastornos gastrointestinales

Estos efectos adversos normalmente se producen en la segunda o tercera semana del tratamiento y son normalmente, pero no siempre reversibles.

La pigmentación flagelada es una forma de hiperpigmentación cutánea localizada que se produce en el 8 al 38% de los pacientes que reciben bleomicina. Las lesiones están relacionadas con la dosis y se muestra como hiperpigmentación lineal que incluye prurito. Engrosamiento, hiperqueratosis, enrojecimiento, sensibilidad e inflamación de las yemas de los dedos, eritema y exantema principalmente en manos y pies, estrías, ampollas, cambios en las uñas, inflamación por la presión de lugares sensibles, tales como codos y pérdida del cabello, raramente son graves y normalmente desaparecen después de la finalización del tratamiento.

También se ha notificado esclerodermia en pacientes que reciben bleomicina.

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor en los músculos y extremidades.

### Trastornos vasculares

Se han descrito episodios de hipotensión en pacientes con enfermedad de Hodgkin, tratados con altas dosis iniciales. Puede producirse hipotensión arterial, tromboflebitis local y oclusión venosa después de la administración intravenosa.

Se ha notificado un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud, con isquemia que puede llegar a necrosis de las partes periféricas.

Raras

Daño en los vasos sanguíneos (por ejemplo infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos de la circulación cerebral, inflamación de los vasos sanguíneos del cerebro, denominado síndrome urémico hemolítico).

### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes Se han observado en aproximadamente el 1% de los pacientes, principalmente en pacientes con linfoma, reacciones graves de hipersensibilidad/idiosincrasia similares a anafilaxia clínica. Las reacciones anafilácticas pueden ser inmediatas o retrasarse varias horas, y normalmente ocurren después de la primera o segunda dosis. Consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, respiración sibilante y puede ser mortal. El tratamiento es sintomático e incluye expansión del volumen, agentes presores, antihistamínicos y corticosteroides.

### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Puede provocar espermatozoides aneuploides durante y justo después de la quimioterapia con bleomicina.

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Puede producirse fiebre a las 2 a 6 horas después de la primera inyección .

### Trastornos del sistema inmunitario

En caso de que continúe la fiebre podría ser necesario administrar antitérmicos. La incidencia de aparición de fiebre disminuye con las siguientes inyecciones.

Puede producirse dolor en el lugar de la inyección o en el área de tumor después de la administración intravenosa o intracavitaria.

Si se utiliza la bleomicina como parte de una pauta de dosificación de quimioterapia múltiple, deberá tenerse en cuenta la toxicidad de bleomicina para la selección y dosificación de otros citostáticos con toxicidad similar.

Puede requerirse modificaciones y cambios de dosis si se administran otros citostáticos.



Se han notificado reacciones agudas con hiperpirexia y colapso cardiorrespiratorio después de inyecciones intravenosas con dosis mayores que las recomendadas.

Raras

Raramente se ha notificado hipotensión, hiperpirexia y casos de muerte relacionados con el medicamento después de la administración intracavitaria de bleomicina.

## 9. SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis. Las reacciones agudas después de una sobredosis consisten en hipotensión, fiebre, aumento del pulso y síntomas generales de shock. El tratamiento es sintomático con monitorización precisa de la función pulmonar y parámetros hematológicos.

Si hay complicaciones respiratorias el paciente debe tratarse con corticosteroides y antibióticos de amplio espectro. Normalmente las reacciones pulmonares a una sobredosis (fibrosis) no son reversibles, a menos que se diagnostiquen en una fase temprana. La bleomicina no se puede dializar.

## 10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacenar a temperatura de 2-8°C. Proteger de la luz

Estabilidad después de Reconstitución		
Concentración	Volumen	Vehículo/Diluyente
3000 UI	5mL	Cloruro de sodio 0,9 %
Estabilidad	Temperatura	Protección de la Luz
24 horas	Temperatura inferior a 30°C	Si
10 días	2-8°C.	Si

## 11. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Deben tomarse las precauciones habituales para la preparación y administración de otros compuestos citostáticos.

La preparación debe llevarse a cabo por personal especializado entrenado. Debe advertirse a las mujeres embarazadas que eviten manipular efectos citotóxicos. La preparación debe realizarse en condiciones de asepsia. Debe realizarse en un área designada a tal efecto. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área. Como medidas de protección se incluye el uso de guantes, mascarillas, gafas protectoras y ropa de protección. Se recomienda la utilización de cabinas de laboratorio con flujo laminar (LAF). Durante la administración se deben utilizar guantes. Con el procesamiento de los residuos, se debe tener en cuenta la naturaleza citotóxica de esta sustancia. Debe evitarse el contacto directo con la piel, ojos y mucosas. En caso de contacto directo, lavar inmediatamente con agua abundante. Para la limpieza de la piel puede utilizarse jabón.

Se deben manejar con precaución las heces y los vómitos.

### Eliminación

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.