GBT Grupo Biotoscana | LKM

Producto: Bleocris - Bleomicina 15 U - Uruguay
Polvo para solución inyectable

P01

Material: Prospecto
Medida: 360 x 250 mm
Código de Material: 101645-00
Código Visual: 12N - 28N - 52N
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Colores: Negro

Cotas (no imprimir filete)

Proceso#	Fecha - Sector	Modifcaciones Realizadas
P00	12-12-2022 / RA	Cambio DT x Cam de GBT a BT + Prosp a negro
P01	02-01-2023 / RA	Agregado de códigos
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

360 mm

250 mm

LKM

Bleocris® 15

Bleomicina 15 U

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco-ampolla contiene:
Bleomicina (como Sulfato) potencia equivalente a ..... 15 U
Solución Solvente
Cada frasco-ampolla contiene:
Cloruro de Sodio..... 90,0 mg
Agua destilada para inyectable c.s.p. ..... 10,0 ml

INDICACIONES TERAPÉUTICAS
Bleomicina está indicada para el tratamiento de:
- Carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeza y cuello, genitales externos y cuello del útero
- Linfoma de Hodking
- Linfoma no Hodking de malignidad intermedia o alta en adultos
- Carcinoma testicular (seminoma y no seminoma)
- Terapia intrapleural de derrame pleural maligno

Bleomicina puede utilizarse en monoterapia, pero normalmente se utiliza en combinación con otros medicamentos citostáticos y/o con radioterapia

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
Bleomicina debe ser administrada bajo estricta supervisión de un facultativo especializado en el uso de medicamentos oncológicos, preferiblemente en hospitales con experiencia en dichas terapias.

-Bleomicina puede ser administrada por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intrapleural, intraperitoneal o intraarterial; y de forma ocasional puede indicarse la inyección local directa en el tumor (intra-tumoral).

Posología:
Carcinoma de células escamosas
Inyección intramuscular o intravenosa de 10 – 15 U/m² 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 360 U.
Perfusión intravenosa de 10 – 15 U/m² al día durante 6 - 24 horas en 4 a 7 días consecutivos cada 3 a 4 semanas.

Linfomas malignos (Hodgkin, no Hodgkin)
Cuando se utiliza sola, inyección intramuscular o intravenosa de 5 – 15 U/m² una o dos veces a la semana, hasta una dosis total de 225 U. Debido al aumento del riesgo de una reacción anafiláctica en pacientes con linfoma, deberá empezarse con dosis menores (por ejemplo 2 U). Si no se producen reacciones agudas durante 4 horas de observación, puede seguirse una pauta normal de dosificación.

Carcinoma testicular
Inyección intramuscular o intravenosa de 10 – 15 U/m² 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 U.
Perfusión intravenosa de 10 – 15 U/m² al día durante 6 - 24 horas en 5 a 6 días consecutivos cada 3 a 4 semanas.

Derrame pleural maligno
Una dosis única de hasta 60 U en 100 ml de suero fisiológico por vía intrapleural que puede repetirse a las 2-4 semanas, en función de la respuesta. Aproximadamente el 45% de la Bleomicina se reabsorberá, lo que tiene que tenerse en cuenta para la dosis total acumulada durante el periodo vital (área de superficie corporal, función renal, función pulmonar).

La aparición de estomatitis es el mejor indicador para determinar la tolerancia individual con respecto a la dosis máxima. Debido al riesgo aumentado de toxicidad pulmonar en cualquier indicación no debería superarse la dosis acumulada de 400 U (correspondiente a 225 U/m² de superficie corporal) en pacientes por debajo de 60 años. En pacientes con linfoma, la dosis total no debe ser superior a 225 U.
En caso de enfermedad de Hodgkin y tumores testiculares la mejora tiene lugar rápidamente y se puede observar en dos semanas. Si entonces no se observa mejora, la mejora es poco probable. Para el carcinoma de células escamosas la respuesta es más lenta. En algunos casos puede llegar a ser de tres semanas antes de que se observe mejora.

Información clínica

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR, INTRAPLEURAL, INTRAPERITONEAL, INTRAARTERIAL, INTRATUMORAL, SUBCUTÁNEA
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta profesional
Industria Argentina

Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada (a partir de 60 años)
La dosis total de bleomicina en pacientes ancianos deberá reducirse de la siguiente manera:

Edad (años)	Dosis total (U)	Dosis semanal (U)
≥ 80	100 U	15 U
70-79	150 – 200 U	30 U
60-69	200 – 300 U	30 – 60 U
< 60	400 U	30 – 60 U

Población pediátrica
No hay suficiente experiencia en relación a la administración de bleomicina en pacientes pediátricos. Hasta que no haya más información disponible, la administración de bleomicina en niños sólo deberá realizarse en casos excepcionales y en centros especiales. Si se administra bleomicina en combinación la dosis normalmente se calcula basándose en la superficie corporal y se ajusta para alcanzar los requerimientos individuales de cada paciente. Se deben consultar para el régimen de tratamiento apropiado los protocolos y guías especializados actuales.

Insuficiencia renal
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 recomienda que 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.

Terapia de combinación
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 dosis tambien puede tener que ajustarse cuando bleomicina se usa en combinación con quimioterapia.
Se puede encontrar información sobre las pautas utilizadas para indicaciones específicas en la literatura actual.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Inyección intramuscular
Disolver el contenido de un vial en 1-5 ml de solución fisiológica. Puesto que la repetición de las inyecciones IM en el mismo lugar puede causar molestia local, se recomienda cambiar periódicamente el lugar de inyección. Si la molestia local es exagerada, puede añadirse un anestésico local a la solución para inyección (p. ej., 1,5-2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1 %)

Inyección intravenosa
Disolver el contenido de un vial en 5-10 ml de solución fisiológica e inyectarlo lentamente durante 5-10 minutos. Se debe evitar realizar inyecciones intravenosas rápidas porque se pueden elevar las concentraciones plasmáticas intrapulmonares lo que aumenta el riesgo de lesión pulmonar.

Perfusión intravenosa
Disolver el contenido de un vial en 200-1.000 ml de solución fisiológica.

Inyección intrarterial
Disolver el contenido de un vial de bleomicina como mínimo en 5 ml de solución fisiológica e inyectarlo lentamente durante 5-10 minutos.

Perfusión intrarterial
Disolver la bleomicina en 200-1.000 ml de solución fisiológica. La perfusión se puede administrar en unas horas o varios días. Se puede añadir heparina para prevenir la trombosis en el lugar de inyección, sobre todo en caso de períodos de perfusión más prolongados.

La inyección o la perfusión en una de las arterias que irriga el tumor suele ser más eficaz que otras vías generales de administración. Los efectos tóxicos son los mismos que se observan en la inyección o perfusión intravenosa.

Inyección subcutánea
Disolver el contenido de un vial como máximo en 5 ml de solución fisiológica. Después de la inyección subcutánea, se produce un retraso de la absorción por lo que se parece a una perfusión IV lenta; esta vía de administración se utiliza rara vez. Deberán tomarse precauciones para evitar la inyección intradérmica.

Inyección intratumoral
Disolver la bleomicina en solución fisiológica para obtener una concentración de 1-3 U/ml; a continuación, esta solución se inyecta dentro del tumor o en el tejido circundante.

Instilación intrapleural
Tras el drenaje de la cavidad pleural, se instila la bleomicina disuelta en 100 ml de solución fisiológica a través de una cánula de punción o catéter de drenaje. A continuación, se retira la cánula o el catéter. Para garantizar la distribución uniforme de la bleomicina en la cavidad serosa, se deberá cambiar la posición del paciente cada 5 minutos durante un período de 20 minutos. Se absorberá aproximadamente el 45 % de la bleomicina; esto se deberá tener en cuenta para el cálculo de la dosis total (superficie corporal, función renal o pulmonar).

La administración perivascular de la bleomicina no suele requerir la adopción de medidas especiales. En caso de duda (solución muy concentrada, tejido esclerótico, etc.) la perfusión se puede realizar con una solución salina.

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 2ºC y 8ºC cuando es reconstituido con Cloruro de Sodio 0,9 %.

INCOMPATIBILIDADES
La bleomicina no se debe mezclar con soluciones de aminoácidos esenciales, riboflavina, ácido ascórbico, dexametasona, aminofilina, bencilpenicilina, carbenicilina, cefalotina, cefazolina, diazepam, furosemida, glutatión, peróxido de hidrógeno, succinato sódico de hidrocortisona, metotrexato, mitomicina, nafcilina, penicilina G, terbutalina o sustancias que contienen grupos sulfhidrilo o tioles. Puesto que la bleomicina forma quelantes con los cationes bivalentes y trivalentes, no se debe mezclar con soluciones que contengan esos iones, en particular las que lleven cobre.
Este medicamento no se debe mezclar con otros.

CONTRAINDICACIONES
Bleomicina está contraindicada en pacientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formula
- Ataxia telangiectasia
- Infección pulmonar, función pulmonar gravemente alterada o antecedentes de lesión pulmonar causada por bleomicina.
- Lactancia materna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO
En los pacientes que reciben quimioterapia con bleomicina se deberá realizar una estrecha vigilancia a cargo de oncólogos con experiencia.
Se deberá efectuar una evaluación muy rigurosa de los riesgos y beneficios tras la radioterapia mediastínica o pulmonar. En caso de alteración de la función renal, la bleomicina sólo se administrará con precaución y a una dosis reducida. Debido a los posibles efectos mutágenos de la bleomicina en las células reproductoras femeninas y masculinas, se deberá procurar el uso de medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo.

Reacciones pulmonares
Durante el tratamiento con bleomicina, se deberá realizar una estrecha vigilancia de los pacientes para detectar signos de disfunción pulmonar.
Las reacciones pulmonares son los efectos secundarios más graves; se producen en aproximadamente el 10 % de los pacientes, durante un ciclo de tratamiento o tras finalizarlo. La forma más frecuente es la neumonitis intersticial. Si esta afección no se detecta ni se trata de inmediato, puede degenerar en una fibrosis pulmonar. Aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados ha fallecido como consecuencia de la fibrosis pulmonar.
En los pacientes que reciben tratamiento con bleomicina se deben realizar radiografías de tórax una vez por semana. Esto se deberá seguir haciendo durante un máximo de 4 semanas tras finalizar el ciclo de tratamiento y se deberá realizar la evaluación clínica de los pacientes durante unos 2 meses. Si se administra radioterapia concomitante en el tórax, tal vez debería realizarse una radiografía de tórax con más frecuencia.
En pacientes tratados con bleomicina no se deben realizar pruebas de la función pulmonar con 100 % de oxígeno. Como alternativa, se recomienda utilizar pruebas de la función pulmonar con menos de un 21 % de oxígeno. Puede programarse un análisis mensual de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. Un estudio de la función pulmonar, en particular la medición de la difusión de monóxido de carbono y la capacidad vital, a menudo sirve para diagnosticar de forma prematura una posible toxicidad pulmonar.
La toxicidad pulmonar se asocia tanto a la dosis administrada como a la edad del paciente; se produce con más frecuencia en los mayores de 70 años y en pacientes que han recibido una dosis total superior a 400 unidades. Aumenta de forma significativa con la irradiación torácica y la hiperoxia en la anestesia quirúrgica.
Ocasionalmente se ha observado toxicidad pulmonar también en pacientes jóvenes tratados con dosis bajas.
En los pulmones se producen alteraciones vasculares que afectan de forma parcial a la elasticidad de la pared de los vasos sanguíneos. El primer síntoma de lesión pulmonar causada por bleomicina es la disnea. El primer signo es la presencia de estertores leves. En caso de detectar alteraciones pulmonares, se deberá interrumpir el tratamiento con bleomicina hasta que se determine si son provocadas por la medicación. Los pacientes deberán recibir tratamiento con antibióticos de amplio espectro y corticoesteroides.
En caso de disnea, tos, crepitaciones basales o infiltrados pulmonares que no se pueden atribuir de forma clara a neoplasia o a neumopatía concomitante, se tendrá que interrumpir de inmediato la administración de bleomicina y el paciente deberá recibir tratamiento con un corticoesteroide y antibióticos de amplio espectro. La administración de concentraciones elevadas de oxígeno se deberá realizar con precaución. En caso de lesión pulmonar como consecuencia del tratamiento con bleomicina, se deberá suspender su administración.
Aunque la toxicidad pulmonar de la bleomicina parece estar asociada a la dosis cuando se excede una dosis total de 400 unidades (lo que corresponde a unas 225 unidades/m² de SC), también se observa a dosis más bajas, en particular en ancianos, pacientes con alteración de la función renal, los que ya presentaban una neumopatía, los que presentan antecedentes de radioterapia torácica concomitante o la reciben actualmente y los que necesitan oxigenoterapia. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y reducir la dosis de bleomicina o prolongar el intervalo posológico en función de la evaluación clínica del paciente. La administración de bleomicina se debe realizar con extrema precaución en los pacientes con cáncer de pulmón porque presentan una mayor incidencia de toxicidad pulmonar. Debido a que dos tercios de la dosis administrada de bleomicina se excreta de forma inalterada en la orina, la función renal ejerce una influencia importante en la tasa de excreción renal del fármaco. Las concentraciones plasmáticas aumentan de forma significativa cuando se administran las dosis habituales a pacientes con trastornos de la función renal.
Otros trastornos en los que hace falta adoptar precauciones son los casos de cardiopatías graves o disfunción hepática porque puede aumentar la toxicidad y en los pacientes con varicela ya que pueden producirse disfunciones generalizadas mortales.

Reacciones idiosincrásicas o hipersensibilidad
Se han notificado reacciones idiosincrásicas clínicamente similares a las anafilácticas en aproximadamente el 1 % de los pacientes con linfoma tratados con bleomicina. La reacción puede ser inmediata o retrasarse unas horas y habitualmente se produce después de administrar la primera o segunda dosis. Esta reacción cursa con hipotensión, confusión, fiebre, escalofríos, sibilancias y estridor. El tratamiento es sintomático y consiste en la expansión del volumen plasmático, la administración de vasopresores, antihistamínicos y corticoesteroides.
Puesto que cabe la posibilidad de una reacción anafilactoide (en el 1 % de los pacientes con linfoma, según los datos publicados), se debe administrar a los pacientes una dosis inicial de prueba de 1-2 unidades. Si no se observa una reacción aguda, se puede administrar la dosis completa.

Miscelánea
Se ha notificado toxicidad vascular tras el tratamiento con bleomicina, en particular cuando se combina con otros fármacos antineoplásicos. Los acontecimientos son clínicamente heterogéneos y comprenden el infarto agudo de miocardio, las lesiones cerebrovasculares, las microangiopatías trombóticas (p. ej., síndrome urémico hemolítico y arteritis cerebral).
En adultos y adolescentes con capacidad reproductora, se deben tener en cuenta los efectos en las gónadas.
Igual que ocurre con otros principios activos citotóxicos, la bleomicina puede desencadenar un síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de crecimiento rápido. El tratamiento sintomático adecuado y las estrategias farmacológicas pueden prevenir o aliviar esas complicaciones.
Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min se deben tratar con precaución y se debe vigilar estrechamente su función renal durante la administración de bleomicina. Es posible que estos pacientes necesiten dosis más bajas que los que presentan una función renal normal.

Administración intravenosa
Se puede producir dolor vascular; por lo tanto, es importante prestar la debida atención a la concentración de la solución para inyección y a la velocidad de administración. La administración intravenosa se debe realizar lo más lentamente posible.

Administración intramuscular
Evitar las inyecciones repetidas en el mismo lugar y en zonas no inervadas, especialmente si se administra a niños y adolescentes. Si la inserción de la aguja causa un dolor intenso o si entra sangre en la jeringa, retirar la aguja de inmediato e inyectar en otro lugar.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Poliquimioterapia
Si se administra bleomicina como parte de una poliquimioterapia, se deberá tener en cuenta su toxicidad para la selección y la dosis de otros fármacos que presenten un espectro de toxicidad similar.

Se ha notificado un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar con la administración concomitante de otros fármacos que presentan toxicidad pulmonar, como carmustina, mitomicina, ciclofosfamida, metotrexato y gemcitabina. La toxicidad pulmonar de la bleomicina se potencia; en particular, al combinarla con el cisplatino. Por lo tanto, se deben tomar precauciones especiales cuando se administra esta combinación. Los datos publicados indican que el cisplatino sólo se debería administrar después de la bleomicina.
En pacientes con tumores testiculares tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de Vinca, se ha notificado la presencia de un síndrome semejante

a los fenómenos de Raynaud con isquemia acral que conduce a la necrosis de las zonas distales del cuerpo (dedos de la mano o el pie y punta de la nariz).
En pacientes que reciben tratamiento combinado de cisplatino, vinblastina y bleomicina, se observó una correlación positiva entre la VFG (velocidad de filtración glomerular) y la función pulmonar. Por lo tanto, la bleomicina se debe administrar con precaución en pacientes con alteración grave de la función renal. En otro estudio se observó que el aumento de las dosis de cisplatino se asociaba a una disminución del aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, de la eliminación de la bleomicina.

Radioterapia
La radioterapia anterior o concomitante contribuye de forma significativa a aumentar la frecuencia y la gravedad de la toxicidad pulmonar.
La administración anterior o concomitante de radioterapia en la cabeza o el cuello es un factor que favorece la aparición de estomatitis y puede empeorar la estomatitis angular (o queilitis comisural). Puede provocar inflamación de la mucosa faringolaríngea lo que rara vez da lugar a la aparición de ronquera.

Concentración de Oxígeno
Debido a la capacidad de la bleomicina para sensibilizar el tejido del pulmón, cuando se administra durante los procedimientos quirúrgicos que implican un mayor aporte de oxígeno, aumenta su toxicidad pulmonar. Por lo tanto, se debe reducir la concentración de O_2 inspirado durante la intervención quirúrgica y después de esta.

Factor estimulante de las colonias de granulocitos (GCSF)
El aumento del número de granulocitos neutrófilos y la estimulación de la capacidad para generar radicales libres del oxígeno tras la administración de GCSF puede potenciar el daño pulmonar.

Digoxina
Existen informes de casos de reducción del efecto de la digoxina como consecuencia de una menor biodisponibilidad oral cuando se combina con bleomicina.

Fenitoína y fosfofenitoína
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.

Clozapina
Se debe evitar la administración concomitante de bleomicina con clozapina debido al aumento del riesgo de agranulocitosis.

Antibióticos
Puede disminuir la eficacia bacteriostática de gentamicina, amikacina y ticarcilina.

Ciclosporina, Tacrolimus
Existe excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Vacunas vivas
La administración de vacunas vivas puede causar infecciones graves potencialmente mortales en pacientes con el sistema inmunitario debilitado por la quimioterapia, incluida la que se realiza con la bleomicina. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con bleomicina. Si existe, utilizar una vacuna inactivada (poliomielitis). La administración de la vacuna de la fiebre amarilla causó infecciones graves y mortales cuando se realizó en combinación con quimioterapia inmunosupresora. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente. No se debe utilizar esta combinación.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo
No hay datos suficientes relativos al uso de bleomicina en mujeres embarazadas. La bleomicina atraviesa la placenta.
Por lo tanto, no se debe administrar bleomicina durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, especialmente durante el primer trimestre de gestación.
Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente de los riesgos para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción
Los pacientes de ambos sexos deberán adoptar medidas anticonceptivas aceptables hasta seis meses después de la interrupción del tratamiento.
Además, se recomienda el asesoramiento genético en los pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, se debe solicitar asesoramiento para conservar el esperma debido al riesgo de infertilidad irreversible a consecuencia del 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

Fertilidad
El tratamiento con bleomicina puede provocar infertilidad irreversible.

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

REACCIONES ADVERSAS
Como la mayoría de los citostáticos, la bleomicina puede producir efectos tóxicos tanto agudos como a largo plazo. La fiebre que aparece el día de la inyección es la primera reacción que se produce. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son manifestaciones pulmonares como neumonía intersticial o fibrosis pulmonar, esclerosis cutánea y pigmentación, fiebre y escalofríos, caída del cabello, anorexia y pérdida de peso, malestar general, náuseas y vómitos, estomatitis y alteraciones en las uñas. También se ha observado dolor ocasional en el lugar de la inyección y en la zona tumoral. Otras reacciones adversas esporádicas son la hipotensión y la tromboflebitis local tras la inyección intravenosa.
Además, se han notificado fenómenos de Raynaud, tanto en bleomicina administrada en monoterapia, como en combinación.
Las frecuencias se definen como:
- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
- Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida

Infecciones e infestaciones:
Frecuencia no conocida: septicemia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos):
Poco frecuentes: Dolor tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Mielosupresión, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia.
Raras: Neutropenia febril.
Frecuencia no conocida: Pancitopenia, anemia

Trastornos del sistema inmunitario:
Frecuentes: Anafilaxia, hipersensibilidad, reacciones farmacológicas idiosincrásicas

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Cefalea
Poco frecuentes: Mareos, confusión

Trastornos cardiacos:
Raras: Infarto agudo de miocardio, pericarditis, dolor torácico.

Trastornos vasculares:
Poco frecuentes: Hipotensión
Raras: Infarto cerebral, microangiopatías trombóticas, síndrome urémico hemolítico, arteritis cerebral, fenómenos de Raynaud, trombosis arterial, trombosis venosa profunda
Frecuencia no conocida: Isquemia periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy frecuentes: neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, disnea
Frecuentes: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia pulmonar, embolia pulmonar

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Disminución del apetito, pérdida de peso, náuseas, vómitos, mucositis, estomatitis
Poco frecuentes: Queilitis angular, diarrea

Trastornos hepatobiliares:
Raras: Deterioro hepático

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Muy frecuentes: Eritema, prurito, estrías, formación de vesículas, hiperpigmentación, dolor a la palpación y edema en la yema de los dedos de la mano, hiperqueratosis, caída del cabello
Frecuentes: exantema, urticaria, enrojecimiento cutáneo, induración, edema, dermatitis flagelar
Poco frecuente: Deformación y pigmentación de las uñas, formación de ampollas en los puntos de presión.
Raras: Esclerodermia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Poco frecuentes: dolor muscular y articular

Trastornos renales y urinarios:
Poco frecuentes: oliguria, disuria, poliuria, retención urinaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Pirexia, escalofríos, malestar general.
Poco frecuentes: dolor en la zona tumoral, flebitis, hipertrofia de la pared venosa y estrangulamiento del acceso venoso (con la administración IV), induración (con la administración IM o local).
Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral

Es posible que aparezcan fiebre y escalofríos con un retraso de 45 horas o más después de la administración de este fármaco. Dado que existe una relación entre la dosis y el efecto en cuanto a la fiebre en un momento dado, si la fiebre es muy alta se deberán adoptar las medidas pertinentes, como la administración de una dosis más baja reduciendo los intervalos posológicos o el tratamiento con antihistamínicos o antipiréticos antes y después de la administración del fármaco.
Si se producen reacciones adversas cutáneas en pacientes con SIDA, se debe interrumpir definitivamente el tratamiento. Las lesiones de la piel y las mucosas son las reacciones adversas más frecuentes y se observan hasta en el 50 % de los pacientes tratados. Esas reacciones consisten en induración, edema, eritema, prurito, erupción, estrías, úlceras, formación de vesículas, hiperpigmentación, dolor a la palpación, edema de la yema de los dedos de la mano, hiperqueratosis, alteraciones en las uñas, formación de ampollas en puntos de presión como los codos, caída del cabello y estomatitis.
Las úlceras mucosas parecen empeorar cuando la bleomicina se combina con radioterapia u otros medicamentos tóxicos para las mucosas. La toxicidad cutánea se produce en una fase relativamente tardía y se correlaciona con la dosis total administrada; suele aparecer dos o tres semanas después de administrar entre 150 y 200 unidades de bleomicina.
Es posible que se produzcan efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas y vómitos; sin embargo, se observan con más frecuencia en los regímenes a dosis altas. En esos casos, puede resultar útil el tratamiento con antieméticos. La falta de apetito y la pérdida de peso son frecuentes y es posible que sigan presentándose durante mucho tiempo tras finalizar el tratamiento.

Médula ósea
La bleomicina no parece tener ningún efecto depresor significativo de la médula ósea. La trombocitopenia asociada al tratamiento con bleomicina no se ha atribuido a una disminución de la formación de plaquetas sino a un aumento de la trombocitólisis.

SOBREDOSIS
No existe un antídoto específico. Es prácticamente imposible eliminar la bleomicina del organismo mediante diálisis.
La reacción aguda después de una sobredosis consiste en hipotensión, fiebre, taquicardia y choque generalizado. El tratamiento es exclusivamente sintomático. En caso de complicaciones respiratorias, el paciente debe recibir tratamiento con un corticoesteroide y un antibiótico de amplio espectro. Es habitual que la reacción pulmonar a una sobredosis (fibrosis) sea irreversible a menos que se diagnostique en un estadio inicial.

En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel.: 1722

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS
Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas
Código ATC: L01DC01
La bleomicina es una mezcla de antibióticos glucopeptídicos, soluble en agua y de carácter básico, que presenta actividad citotóxica. La bleomicina actúa por interacción con las cadenas simples y dobles del ADN (ácido desoxirribonucleico) lo que produce la fragmentación de las cadenas simples y dobles, inhibiendo a su vez la división y el crecimiento celular y la síntesis del ADN. Además, la bleomicina puede influir en menor grado en la biosíntesis del ARN (ácido ribonucleico) y las proteínas.
El factor principal de la selectividad tisular de la bleomicina radica en la diferencia de su inactivación intracelular. Las células escamosas, con un bajo contenido de hidrolasa de bleomicina, son muy sensibles al fármaco. En los tejidos sensibles, ya sean sanos o neoplásicos, pueden producirse aberraciones cromosómicas como la fragmentación, la ruptura de cromátides y las translocaciones.
La bleomicina puede ser pirógena. Causa una toxicidad escasa o nula en la médula ósea y no produce inmunosupresión.
La bleomicina puede administrarse sola o combinada con radioterapia u otros fármacos citotóxicos.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
Absorción
El grado de absorción oral de la bleomicina es muy escaso. Después de la inyección intravenosa rápida de 15 U/m^2 de SC, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 1-10 U aproximadamente a los 10 minutos. Después de la inyección IM de 15 U, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 U a los 30 minutos. La perfusión continua de 30 U de bleomicina durante 4-5 días permite alcanzar una concentración plasmática en el estado de equilibrio de 1-3 U/ml.
Después de la administración intrapleural o intraperitoneal, la bleomicina se absorbe por vía sistémica. Después de la administración intrapleural, pasa a la circulación aproximadamente el 45 % de la dosis.

Distribución
La bleomicina se distribuye rápidamente hacia los tejidos; las concentraciones más altas se alcanzan en la piel, los pulmones, el peritoneo y los ganglios linfáticos. En la médula ósea se observan concentraciones bajas. Después de la inyección intravenosa, no se detecta bleomicina en el líquido cefalorraquídeo. La bleomicina atraviesa la placenta. Se admite que el volumen aparente de distribución $(V_d)_\beta$ es de aproximadamente 0, 27 +/- 0,09 l/kg. La bleomicina solo se une a las proteínas plasmáticas de forma limitada.

Biotransformación
La inactivación se realiza por la acción de las hidrolasas que se han detectado en el plasma, el hígado, el intestino y la médula ósea. En cambio, la actividad enzimática de las hidrolasas es baja en la piel y los pulmones.

Eliminación
La semivida de eliminación ($T_{½\,\beta}$) es de unas tres horas después de la administración intravenosa de una inyección rápida. La eliminación consta de dos fases: una fase inicial breve ($t_{1/2\alpha}$) que dura 24 minutos, seguida de una fase terminal más prolongada ($t_{1/2\beta}$) que dura 2-4 horas. Tras la perfusión IV continua, la semivida de eliminación aumenta hasta las nueve horas. El aclaramiento plasmático sistémico (Cls) es de aproximadamente 1,1 ml/min/kg de peso corporal. Aproximadamente dos tercios de la dosis administrada se excreta de forma inalterada en la orina, probablemente mediante filtrado glomerular.
Tras la inyección IV o IM, se detecta en la orina aproximadamente el 50 % del principio activo. La semivida aumenta de manera considerable en los pacientes que presentan alteración de la función renal, hasta el punto de que es preciso reducir las dosis. Con un aclaramiento de creatinina de 35 ml/min, la excreción renal disminuye por debajo del 20 %, lo que conlleva un riesgo de elevación de las concentraciones plasmáticas. Se ha observado que la bleomicina no se dializa con facilidad.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD
En base a sus propiedades farmacológicas, la bleomicina presenta efectos mutagénicos, carcinogénicos y mutagénicos en los respectivos sistemas experimentales. Se esperan efectos mutagénicos en humanos a niveles de exposición clínicamente relevantes.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACION Y OTRAS MANIPULACIONES
Manipulación segura:
Se deben respetar las directrices generales para la manipulación segura de medicamentos citotóxicos. Se deben adoptar las precauciones necesarias para evitar el contacto con la piel, las mucosas y los ojos. En caso de contaminación, las zonas afectadas se deben lavar con abundante agua.
La orina eliminada hasta 72 horas después de la administración de la bleomicina se debe manipular utilizando vestuario protector.
Todo producto no utilizado o material residual se debe desechar con arreglo a la normativa local.

CONSERVACIÓN
Conservar el producto a temperatura ambiente menor a 30ºC, en su envase original
Conservar la solución reconstituida en la heladera (2°C a 8°C). No congelar.

VALIDEZ
24 meses. No debe utilizarse después de su fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN
BLEOCRIS Inyectable liofilizado 15 U se presenta en envases frasco-ampolla por 1 unidad más 1 frasco-ampolla de solvente

Fecha de modificación texto AEMPS: 11-2018
Fecha de modificación texto interno: 04-2020

LKM

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 49198
Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.
Director Técnico: Juan M. Fernandez, Farmacéutico.

101645-00