

 <b>Producto:</b> Bleocris - Bleomicina 15 U <b>Presentación:</b> Sol. Inyectable <b>País/es:</b> Argentina	Versión el proceso interno P02																																				
		<b>Material:</b> PROSPECTO <b>Medida:</b> 360 x 250 mm <b>Código de Material Nuevo:</b> 125377-00 <b>Código Visual:</b> 48N - 55N - 60N <b>Código de Material Anterior:</b> 120681-00 <b>Soporte:</b> Según Especificación <b>Gramaje:</b> Según Especificación <b>Color:</b> Negro																																			
<b>Referencias (No Imprimir Fieles)</b> Cotas	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Proceso#</th> <th>Fecha - Sector</th> <th>Modificaciones Realizadas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P00</td> <td>31-10-2024</td> <td>Nuevo txt</td> </tr> <tr> <td>P01</td> <td></td> <td>Modif 6-11-2024</td> </tr> <tr> <td>P02</td> <td>14-11-2024</td> <td>Codigos</td> </tr> <tr> <td>P03</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P04</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P05</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P06</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P07</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P08</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P09</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P10</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas	P00	31-10-2024	Nuevo txt	P01		Modif 6-11-2024	P02	14-11-2024	Codigos	P03			P04			P05			P06			P07			P08			P09			P10		
Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas																																			
P00	31-10-2024	Nuevo txt																																			
P01		Modif 6-11-2024																																			
P02	14-11-2024	Codigos																																			
P03																																					
P04																																					
P05																																					
P06																																					
P07																																					
P08																																					
P09																																					
P10																																					

360 mm



## Bleocris® 15 Bleomicina 15 U

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

### ADVERTENCIA

Se recomienda que la Bleomicina se administre bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer. Es posible manejar adecuadamente el tratamiento y sus complicaciones solamente cuando ya se dispone de un diagnóstico e instalaciones adecuados para el tratamiento. La fibrosis pulmonar es la toxicidad más grave asociada con la Bleomicina. La presentación más frecuente es neumonitis, la cual ocasionalmente progresa y se convierte en fibrosis pulmonar. Esta ocurrencia es mayor en los pacientes ancianos y en aquellos que reciben una dosis total mayor a 400 unidades, pero se observó la toxicidad pulmonar en pacientes jóvenes y en aquellos tratados con dosis bajas. Se informó una reacción idiosincrática grave que consistió en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilantes en aproximadamente 1% de los pacientes con linfoma bajo tratamiento con Bleomicina.

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:  
Bleomicina (como Sulfato) potencia equivalente a 15 U

### Solución Solvente

Cada frasco ampolla contiene:  
Cloruro de Sodio.....90 mg  
Agua Destilada para Inyectable c.s.p ..... 10,0 ml

**CODIGO ATC:** L01DC01

**ACCION TERAPEUTICA:** Antibiótico antineoplásico.

### INDICACIONES

Bleomicina ha demostrado ser de utilidad en el manejo de las siguientes neoplasias, ya sea como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados:

**Carcinoma de células escamosas:** En cabeza y cuello, pene, cuello del útero y vulva.

**Linfomas:** Enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin.

**Carcinoma testicular:** Células embrionarias, coriocarcinoma y teratocarcinoma.

**Derrame pleural maligno:** La Bleomicina es efectiva como un agente esclerosante para el tratamiento del derrame pleural maligno y en la prevención de derrames pleurales recurrentes.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacología Clínica

Pese a que se desconoce el exacto mecanismo de acción de la Bleomicina, la evidencia disponible parecería indicar que el modo principal de acción es la inhibición de la síntesis del ADN con alguna evidencia de menos inhibición de la síntesis del ARN y de la proteína. En los ratones, las concentraciones altas de Bleomicina se encuentran en la piel, pulmones, riñones, peritoneo y en el sistema linfático. Se descubrió que las células tumorales de la piel y pulmones tienen concentraciones altas de Bleomicina en comparación con las concentraciones bajas que se encuentran en el tejido hematopoyético. Las concentraciones bajas de Bleomicina que se encontraron en la médula ósea pueden estar relacionadas con los niveles altos de las enzimas degradativas de la Bleomicina que se encontraron en ese tejido. En los pacientes con la función renal normal, el 60% a 70% de la dosis administrada se recupera en la orina como Bleomicina activa. En los pacientes con una depuración de la creatinina de >35 mL por minuto, la vida media de eliminación terminal sérica o plasmática de la Bleomicina es, aproximadamente de 115 minutos. En los pacientes con una depuración de la creatinina de <35 mL por minuto, la vida media de eliminación terminal sérica o plasmática aumenta exponencialmente a medida que la depuración de la creatinina disminuye. Se informó que los pacientes con disfunción renal moderadamente grave excretaron menos del 20% de la dosis en la orina. Este resultado sugeriría que la disfunción renal grave podría causar una acumulación de la droga

en la sangre. No se dispone de información acerca de la proporcionalidad de la dosis de Bleomicina. Cuando se la administra intrapleuramente para el tratamiento de la efusión pleural maligna, la Bleomicina actúa como un agente esclerosante. Luego de una administración intrapleurales a un número limitado de pacientes (n=4), las concentraciones plasmáticas resultantes de Bleomicina sugieren una absorción sistémica de aproximadamente 45%. La seguridad y eficacia de la Bleomicina 60U y tetraciclina (1 g), como tratamiento para la efusión pleural maligna, se evaluaron en un ensayo randomizado multicéntrico. Se buscó que los pacientes tuvieran efusión pleural citológicamente positiva, buen estado de rendimiento (0, 1, 2), reexpansión de los pulmones luego de toracotomía por tubo con índices de drenaje de 100 mL/24 h o menos, que no sea previo al tratamiento intrapleurales, o previo a tratamiento sistémico con Bleomicina, irradiación de pecho y sin cambios recientes en el tratamiento sistémico. La supervivencia general no fue diferente entre los grupos de Bleomicina 60U (n=44) y tetraciclina (n=41). De los pacientes evaluados dentro de los 30 días de la instilación, el índice de recurrencia fue 36% (10/28) con Bleomicina y 67% (18/27) con tetraciclina (p=0.023). La toxicidad fue similar entre los grupos.

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dada la posibilidad de una reacción anafiláctica, los pacientes con linfoma deberán tratarse con 2 unidades o menos durante las dos primeras dosis. Si no ocurre alguna reacción aguda, puede seguirse el programa de dosis regular.

#### Se recomienda el siguiente programa de dosis:

**Carcinoma de células escamosas, linfoma no Hodgkin, carcinoma testicular:** 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administradas por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanalmente o dos veces por semana.

**Enfermedad de Hodgkin:** 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administradas por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanalmente o dos veces por semana. Después del 50% de la respuesta, deberá administrarse una dosis de mantenimiento de 1 unidad diaria o 5 unidades por semana por vía intravenosa o intramuscular. La toxicidad pulmonar de la Bleomicina parece estar relacionada con la dosis con un llamativo aumento cuando la dosis total es mayor que 400 unidades. Las dosis totales mayores de 400 unidades deben administrarse con mucha precaución.

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

La mejoría de la enfermedad de Hodgkin y los tumores testiculares es rápida y se nota dentro de las 2 semanas. Si no se observan mejorías al término de ese lapso, ya no es posible una mejoría. Los cánceres de células escamosas responden de manera más lenta y a veces necesitan hasta 3 semanas antes de que se evidencie alguna mejoría.

**Efusión Pleural Maligna:** 60 unidades administradas como inyección intrapleurales en bolo de dosis única.

#### Administración:

Bleocris® 15 (Bleomicina) puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intrapleurales.

**Intramuscular o Subcutánea:** Los viales de 15 unidades de Bleocris® 15 (Bleomicina) deben reconstituirse con 1 a 5 mL de Agua Estéril para Inyección, 0.9% de Cloruro de Sodio para Inyección, o Agua Estéril Bacteriostática para Inyección.

**Intravenoso:** Los contenidos de los viales de 15 ó 30 unidades deben disolverse en 5 mL a 10 mL, respectivamente, de 0.9% Cloruro de Sodio para Inyección, USP y se deben administrar despacio a lo largo de un período de 10 minutos.

**Intrapleurales:** Las 60 unidades de Bleomicina se disuelven en 50-100 mL de 0.9% Cloruro de Sodio para Inyección y se administran a través de un tubo de toracotomía después de haber hecho el drenaje del exceso de líquido pleural y la confirmación de la expansión completa del pulmón. La literatura sugiere que una pleurodesis exitosa depende, en parte, de un drenaje completo del líquido pleural y el restablecimiento de la presión negativa intrapleurales antes de la instilación de un agente esclerosante. Por lo tanto, la cantidad de drenaje del tubo del pecho debe ser lo más mínima posible antes de la instilación de Bleomicina. Pese a que no se disponga de una evidencia concluyente que apoye esta disputa, en términos generales se acepta que el tubo de drenaje de pecho sea menor a 100 mL dentro de un período de 24 horas antes de la esclerosis.

Sin embargo, la instilación de Bleomicina puede ser adecuada cuando el drenaje es dentro de los 100-300 mL dentro de las condiciones clínicas que requieran tratamiento de esclerosis. El tubo de toracotomía se agarra con abrazadera después de la instilación con Bleomicina. El paciente se mueve de una posición dorsal hacia una posición lateral derecha e izquierda varias

veces durante las cuatro siguientes horas. Luego se quita la abrazadera y se reestablece la succión. La situación clínica indica la cantidad de tiempo que permanece el tubo en el pecho luego de la esclerosis. Generalmente, no se requiere la inyección intrapleurales de las anestésicas tópicas o la analgesia sistémica narcótica. Los productos de drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente por las partículas de materia y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el recipiente así lo permitan.

Debido a la posibilidad de una reacción anafiláctica los pacientes con linfoma deberán ser tratados con 2 unidades o menos durante las 2 primeras dosis. Si no ocurriese alguna reacción aguda, entonces podrá implementarse el esquema posológico regular.

#### Se recomiendan los siguientes esquemas posológicos:

**Carcinoma de células escamosas, linfoma no Hodgkin, carcinoma testicular:** 0.25 a 0.5 unidades/kg (10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administrados en forma intravenosa, intramuscular o subcutánea una o dos veces por semana.

**Enfermedad de Hodgkin:** 0.25 a 0.5 unidades/kg (10 a 20 unidades/m<sup>2</sup>) administrados por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea una a dos veces por semana. Después de una respuesta del 50%, deberán administrarse 1 unidad diaria o 5 a la semana por vía intravenosa o intramuscular como dosis de mantenimiento.

La toxicidad pulmonar por Bleomicina parece estar relacionada con la dosis, con un notable incremento cuando la dosis total es mayor a 400 unidades. Las dosis totales mayores a 400 unidades deberán administrarse con gran precaución.

Nota: Cuando se emplea Bleomicina en combinación con otros agentes antineoplásicos, puede ocurrir toxicidad pulmonar con menores niveles de dosificación.

**Derrame pleural maligno:** 60 unidades administradas como dosis única en inyección intrapleurales.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal:** Se han propuesto las siguientes reducciones en las dosis para pacientes con un clearance de creatinina (CrCL) inferior a 50 mL/min:

Clearance de creatinina del paciente (mL/min)	Bleocris® 15 (Bleomicina) Dosis (%)
50 y más	100
40-50	70
30-40	60
20-30	55
10-20	45
5-10	40

El clearance de creatinina puede calcularse en base a las mediciones individuales de los valores de creatinina sérica de cada paciente (Scr) utilizando la siguiente fórmula de Cockcroft-Gault:

Hombres ..... CrCL = [peso × (140 – edad)] / (72 × Scr)

Mujeres..... CrCL = 0.85 × [peso × (140 – edad)] / (72 × Scr)

Donde: CrCL en mL/min/1.73m<sup>2</sup>, peso en kg, edad en años, y Scr en mg/dL.

Bleocris® 15 (Bleomicina) puede ser administrado por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intrapleurales.

#### Precauciones durante la administración:

Debe tenerse cuidado al manipular la inyección de Bleocris® 15 (Bleomicina). Deben seguirse los procedimientos para una correcta manipulación y eliminación de los medicamentos citotóxicos. En relación con este tema se han publicado diversas pautas a seguir. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, siempre utilice guantes protectores al manipular los frascos-ampollas conteniendo el medicamento. Si Bleocris® 15 (Bleomicina) inyectable entra en contacto con la piel, lave de inmediato el área afectada con abundante agua y jabón. Si entrara en contacto con las membranas mucosas, deberá lavar el área afectada con agua en forma inmediata. En las referencias que se detallan más adelante se brinda más información.

#### Intramuscular o Subcutánea:

El frasco ampolla de Bleocris® 15 (Bleomicina) conteniendo 15 mg (unidades) debe ser reconstituido con 1 a 5 mL de agua estéril para inyección, USP, cloruro de sodio para inyección 0.9%, USP, o agua bacteriostática estéril para inyección, USP. El frasco-ampolla de Bleocris® 15 (Bleomicina) conteniendo 30 mg (unidades) debe ser reconstituido con 2 a 10 mL de los diluyentes antes mencionados.

#### Intravenoso:

Los contenidos de los frascos-ampollas conteniendo 15 y 30 mg (unidades) deben ser disueltos en 5 mL o 10 mL, respectivamente, de cloruro de sodio para inyección 0.9%, USP, y administrados lentamente durante un período mayor a 10 minutos.

#### Intrapleurales:

Sesenta mg (unidades) de Bleocris® 15 (Bleomicina) deben ser disueltos en 50 a 100 mL de cloruro de sodio para inyección 0.9%, USP, y administrados a través de un tubo de toracotomía, previo drenaje del exceso de líquido pleural y la confirmación de una expansión pulmonar completa. Los productos de drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente para comprobar si están libres de partículas y decoloración, antes de su administración, cuando la solución y el recipiente así lo permitan.

#### Estabilidad:

La solución reconstituida es estable 24 horas a temperatura entre 2°- 8°C.

#### CONTRAINDICACIONES

Bleocris® 15 (Bleomicina) está contraindicado en pacientes:

- Que hayan demostrado una reacción de hipersensibilidad o idiosincrásica a la droga.
- Con infección pulmonar aguda o función pulmonar gravemente reducida.
- Con toxicidad pulmonar relacionada con Bleomicina o función pulmonar reducida que puede ser indicativo de toxicidad pulmonar relacionada con Bleomicina.
- Con ataxia telangiectasia.
- Que están en periodo de lactancia.

#### ADVERTENCIAS

Se deberá observar con cuidado y con frecuencia a los pacientes que reciban Bleocris® 15 (Bleomicina) durante y después del tratamiento. Esta droga deberá usarse con extremo cuidado en los pacientes con daño significativo de la función renal o con la función pulmonar comprometida. Las toxicidades pulmonares ocurren en un 10% de los pacientes tratados. En aproximadamente 1%, la neumonitis no específica inducida por Bleomicina progresa y se convierte en fibrosis pulmonar y muerte. Aunque esto se relacione con la edad y la dosis, la toxicidad no se puede predecir. Se recomiendan radiografías frecuentes. Se deberá realizar un control de los pacientes hasta 8 semanas después del final del tratamiento. En el caso de radioterapia concomitante en el tórax, podría hacerse con más frecuencia un estudio o examen por rayos X del tórax. Un estudio de la función pulmonar, en particular la medida de la difusión del monóxido de carbono y la capacidad vital, sirve con frecuencia de diagnóstico temprano de una posible toxicidad pulmonar.

Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitaciones basales o una imagen reticular difusa en las imágenes de los rayos X del tórax, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Bleomicina, hasta que se haya descartado la toxicidad de Bleomicina como una posible causa. Se aconseja la administración de antibióticos y si se requiere, de corticosteroides (por ejemplo 100 mg de Hidrocortisona por vía intramuscular en forma de Succinato Sódico al día, durante 5 días, seguido de 10 mg de Prednisolona 2 veces al día). En caso de daño pulmonar como consecuencia de Bleomicina, no se debe administrar más Bleomicina.

Bleomicina se debería utilizar con extrema precaución en pacientes con cáncer de pulmón ya que estos pacientes muestran mayor incidencia de toxicidad pulmonar.

Se informó una reacción idiosincrática grave (similar a anafilaxis) que consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilancia en aproximadamente 1% de los pacientes con linfoma bajo tratamiento con Bleomicina. Debido a que estas reacciones normalmente ocurren después de la primera o segunda dosis, el monitoreo cuidadoso es esencial después de estas dosis. Infrecuentemente se informó toxicidad renal o hepática, que empiezan como un deterioro en las pruebas de las funciones renales o hepáticas. Sin embargo, estas pruebas de toxicidades pueden ocurrir en cualquier momento luego de haber iniciado el tratamiento. Como 2/3 de la dosis administrada de Bleomicina se excreta de forma inalterada en la orina, la tasa de excreción se ve afectada en un alto grado por la función renal. Las concentraciones plasmáticas están fuertemente elevadas cuando se administran dosis normales a pacientes con trastornos de la función renal. Durante el embarazo, dentro de la Categoría D, la Bleomicina puede causar daño fetal cuando se lo administra en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que es teratogénico en ratas. La administración de dosis intraperitoneales de 5 mg/kg/día en ratas (alrededor de 1.6 veces la dosis humana recomendada en una base de unidad/m<sup>2</sup>) en los días 6-15 de la gestación causó malformaciones esqueléticas, hidroureter y acortó la arteria braquiocéfálica. La Bleomicina es abortiva pero no teratogénica en conejos, con dosis IV. de 1.2 mg/kg/día (alrededor de 2.4 veces la dosis humana recomendada en una base de unidad/m<sup>2</sup>) administradas en los días de gestación 6-18. No se realizaron estudios en mujeres embarazadas. Si la Bleomicina se usara durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras recibe esta droga, se le deberá avisar acerca del

peligro potencial al feto. En consecuencia, tanto los hombres como las mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico en pacientes que han recibido tratamiento concomitante con Bleomicina y otros agentes antineoplásicos.

#### PRECAUCIONES

La depuración general de la Bleomicina puede reducirse en los pacientes con la función renal dañada. No se han establecido pautas para los ajustes de dosis, pero la Bleomicina deberá utilizarse con extremo cuidado en pacientes con daño renal significativo.

#### Carcinogénesis, Mutagénesis y daño en la fertilidad.

Se desconoce el potencial carcinogénico de la Bleomicina en humanos. Un estudio en ratas macho del tipo F344 demostró un aumento en la incidencia de hiperplasia nodular luego de carcinogénesis de pulmón por nitrosaminas, seguido del tratamiento con Bleomicina. En otro estudio donde se administró la droga en ratas por inyección subcutánea de 0.35 mg/kg semanalmente (3.82 unidades/m<sup>2</sup> semanalmente o alrededor de 30% en la dosis humana recomendada), los hallazgos luego de la necropsia incluyeron fibrosarcomas en el sitio de la inyección relacionados con la dosis, como así también varios tumores renales. La Bleomicina demostró ser mutagénica tanto *in vitro* como *in vivo*. No se han estudiado los efectos de la Bleomicina sobre la fertilidad.

#### Embarazo

Embarazo Categoría D. (ver Advertencias: Uso en el Embarazo)

#### Madres en etapa de lactancia

Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Debido al hecho de que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de padecer varias reacciones graves en los niños lactantes, se recomienda que las mujeres bajo tratamiento con Bleomicina discontinúen la lactancia.

#### Uso en Pacientes Pediátricos

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

#### Interacciones medicamentosas

**Digoxina:** Existen informes de casos de disminución 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 disminución 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 que fueron 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 microorganismos vivos 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 (poliomielitis). Esta combinación no debe utilizarse.

**Sustancias nefrotóxicas, como por ejemplo Cisplatino:** El daño renal inducido por el Cisplatino puede producir una disminución del aclaramiento de Bleomicina. En pacientes que reciben Bleomicina y Cisplatino se ha notificado un aumento de la toxicidad pulmonar, en algunos casos mortal.

**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 intervención. 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 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 adición 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, Tacrólimus:** Existe una excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

**Vitaminas:** Las vitaminas pueden disminuir la actividad de ciertos antibióticos. Bleomicina puede ser inactivada *in vitro* tanto por el Ácido Ascórbico como por la Riboflavina.

#### REACCIONES ADVERSAS

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 (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Como la mayoría de los productos citostáticos, la Bleomicina puede producir efectos tóxicos tanto agudos como a largo plazo. Los síntomas agudos pueden ser: 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. Además, puede producir 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 respiratorio más grave es la 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 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 basal. 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. 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 cardiaca 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. Los efectos adversos más frecuentes consisten en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, respiración sibilante y puede ser mortal. El tratamiento es sintomático e incluye expansión del volumen, agentes vasopresores, 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. 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 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/ beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa:

- enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com
- o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 - Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede:

- llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
- o llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

#### 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. Bleomicina no se puede dializar.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura menor a 30° C. Conservar la solución reconstituida en la heladera (2°C a 8°C). No congelar.

#### PRESENTACIÓN

Bleocris® 15/ Bleomicina inyectable liofilizado: En envases frasco ampolla por 1, 2 y 10 unidades y una ampolla de solvente, 2 y 10 ampollas de solvente, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

“...Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas...”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

#### MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de última revisión: octubre 2024

 Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc. **Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 49198** Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.** General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina. Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

125377-00