BLEOMICINA KEMEX	
BLEOMICINA (SULFATO) 15 UI	
INYECTABLE LIOFILIZADO	
INDUSTRIA ARGENTINA	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

ADVERTENCIAS
BLEOMICINA KEMEX (Bleomicina sulfato) debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

La fibrosis pulmonar es la reacción adversa más severa. La presentación más frecuente es la pneumonitis que ocasionalmente progresa a fibrosis pulmonar. Su ocurrencia es mayor en pacientes geriátricos y en aquellos que reciben una dosis total mayor a 400 unidades, pero la toxicidad pulmonar ha sido observada en pacientes jóvenes y tratados con bajas dosis también.

Una severa reacción idiosincrática que consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y temblores ha sido reportada en aproximadamente el 1% de los pacientes con linfoma tratados con bleomicina.
--

FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco ampolla de liofilizado contiene:
Bleomicina (sulfato).....15 UI

Cada ampolla de solvente contiene:
Cloruro de Sodio 0,9%.....10 ml

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Antineoplásico.
Código ATC: L01DC01

INDICACIONES
Carcinomas epidermoides de las vías aero-digestivas superiores, de piel, del tracto génitro urinario (vejiga, cuello uterino).
Enfermedad de Hodgkin y linfomas no-Hodgkin.
Carcinomas testiculares.

FARMACOLOGÍA
La bleomicina es clasificada como un antibiótico, pero no es usada como un agente antimicrobiano. Si bien la bleomicina es efectiva tanto contra células en división o en reposo, parece ser sumamente efectiva en la fase G2 de la división celular. Se desconoce su exacto mecanismo de acción antineoplásico, pero puede abarcar la combinación con DNA, induciendo la labilidad de la estructura DNA, reduciendo la síntesis y, en menor medida, la del RNA y las proteínas. Cuando la Bleomicina es administrada intrapleuralmente para el tratamiento de los derrames pleurales malignos, ésta actúa como agente esclerosante.

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

Combinación proteica:
Muy baja (1%).

Biotransformación:
Desconocida; probablemente por degradación enzimática en tejidos (basada en estudios de animales). La actividad enzimática tisular varía, lo que puede determinar la toxicidad y el efecto antitumoral de la bleomicina; la actividad enzimática es alta en hígado y riñones, así como ganglios linfáticos, pero es baja en piel y pulmones. Se desconoce si algún metabolito es activo.
Vida media:
Con un clearance de creatinina superior a 35 ml por minuto la vida media es de 115 minutos. Con un clearance de creatinina inferior a 35 ml/minuto está aumentada exponencialmente a medida que reduce la excreción de creatinina.

Eliminación:
Renal, 60 a 70%, ampliamente como droga inalterada; marcadamente reducida en casos de insuficiencia renal.
En diálisis, probablemente no sea dializable.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Existen distintos esquemas de tratamiento. La posología media de bleomicina es de 10-20 unidades/m² de superficie corporal, dos veces por semana, hasta completar un total de 225-400 mg por vía IM.

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

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

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

No debe diluirse con dextrosa al 5% o cualquier otro constituyente que contenga dextrosa porque se ha demostrado una pérdida de su potencia.
--

CONTRAINDICACIONES
Bleomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia respiratoria severa.

ADVERTENCIAS
Toxicidad pulmonar: ocurre en alrededor del 10% de los pacientes tratados. Los pacientes presentan neumonitis que progresa a fibrosis pulmonar. Es la más seria de las reacciones adversas. Los cambios más comunes en los tests de la función pulmonar son la disminución del volumen total pulmonar y disminución de la capacidad vital (Los síntomas tempranos asociados

con la toxicidad pulmonar son: disnea y rales).

Reacción idiosincrática severa: consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos. Como estas reacciones ocurren después de la primera o segunda dosis, es esencial el monitoreo luego de la administración de estas dosis.

Toxicidad renal o hepática: se han reportado, infrecuentemente, deterioro en las pruebas de función renal y hepática. Estas toxicidades pueden ocurrir en cualquier etapa luego de iniciado el tratamiento.

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

PRECAUCIONES
Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:
Los segundos tumores son efectos potencialmente tardíos de muchos agentes antineoplásicos, si bien no es claro si el efecto está relacionado con su acción mutagénica o inmunosupresora. El efecto de la dosis y la duración de la terapia también son desconocidos, si bien el riesgo parece aumentar con el uso a largo plazo. Si bien la información es limitada, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo carcinogénico es máximo con los agentes alquilantes. Se ha demostrado que los antibióticos citostáticos son carcinogénicos en animales y han sido asociados con un aumento del riesgo de desarrollo de segundos tumores en humanos. La bleomicina ha probado ser mutagéniga tanto en ensayos in vitro como in vivo.

Fertilidad:
La supresión gonadal, que resulta en amenorrea o azoospermia, puede ocurrir en pacientes que reciben terapia antineoplásica, especialmente con agentes alquilantes. En general estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia, y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de insuficiencia de la función testicular u ovárica es complicada debido al uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la determinación de los efectos de agentes individuales.

Embarazo:
CATEGORIA D: puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se recomienda que el uso de antineoplásicos, especialmente la quimioterapia de combinación sea evitada siempre que sea posible. Si bien la información es limitada debido a los relativamente pocos casos de administración de antineoplásicos durante el embarazo, se debe considerar el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estas medicaciones.

Por lo general, se recomienda el uso de contraceptivos durante la terapia con drogas citotásticas. Se ha observado que la bleomicina es teratogénica en ratones, cuando se administran dosis intraperitoneales de 1.5 mg/kg/día (alrededor de 1.6 veces la dosis recomendada a humanos) durante los días 6-15 de gestación; malformaciones esqueléticas e hidronefrosis. La bleomicina es abortiva pero teratogénica en conejos, a una dosis de 1.2 mg/kg/día (alrededor de 2.4 veces la dosis recomendada a humanos) durante los días 6-18 de gestación.

Lactancia:
Aunque se dispone de muy poca información con respecto a la distribución de agentes antineoplásicos en la leche materna, la lactancia no es recomendada mientras se administra bleomicina, debido al riesgo para el infante (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad).

Geriatría:
No se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad con respecto a los efectos de la bleomicina en la población geriátrica; puede existir un aumento de riesgo de toxicidad pulmonar en los ancianos (de más de 70 años de edad). Además es más probable que los gerontes presenten insuficiencia de la función renal relacionada con la edad, lo que puede requerir reducción de la dosis en pacientes medicados con bleomicina.

Pediatría:
La seguridad y eficacia de la bleomicina en niños no ha sido establecida.
Insuficiencia renal y hepática:
Se han reportado, infrecuentemente, deterioro en las pruebas de función renal y hepática. Estas toxicidades pueden ocurrir en cualquier etapa luego de iniciado el tratamiento.

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

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

Es por ello que en los pacientes que han recibido Bleomicina y deben ser intervenidos quirúrgicamente, se debe monitorear la FIO2 administrada (la misma debe ser aproximadamente a la del ambiente) y no sobrecargar de líquidos al paciente, por la posibilidad de edema pulmonar.

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

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

Se han reportado casos de Síndrome de Raynaud cuando es administrado junto con Bleomicina.

Vinblastina:
Se han reportado casos de Síndrome de Raynaud cuando es administrado junto con Bleomicina.

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

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

Ciclosporina:
Provoca inmunodepresión excesiva.

Con vacunas a virus vivos atenuados:
Riesgo de enfermedad generalizada potencialmente mortal en los individuos que quedan inmunodepremidos por el tratamiento. Utilizar cuando existan vacunas inactivas (poliomelitis).

REACCIONES ADVERSAS
Existe evidencia que la administración de bleomicina mediante infusión IV continua durante 24 horas en lugar de la forma intermitente puede estar asociada con menor toxicidad pulmonar e idiosincrática, si bien la toxicidad mucocutánea puede estar aumentada. El único efecto colateral informado con el uso intralesional es ardor o dolor local en el término de 24 a 48 horas después de la inyección. Ennegrecimiento y escaras ocurren en el lugar de la lesión en el plazo de 1 o 2 semanas y la curación ocurre usualmente sin cicatrices. Se han seleccionado los siguientes efectos colaterales/adversos en base a su potencial significancia clínica y frecuencia:

Incidencia frecuente:
Graves

- *Toxicidad Pulmonar:* Neumonitis que progresa a fibrosis pulmonar (10% de los pacientes tratados). (ver ADVERTENCIAS).

Moderadas
- *Membranas mucosas y tegumentarias:* (más frecuentes: 50% pacientes tratados) eritema, rash, vesiculación, hiperpigmentación, ablandamiento de la piel, hiperqueratosis, alopecia, prurito, estomatitis (úlceras en la boca y sobre los labios).

- Fiebre y escalofríos (ocurre en aproximadamente el 20 a 60% de los pacientes, por lo común 3 a 6 horas después de la administración, con una duración de 4 a 12 horas, y se hace menos frecuente con el uso continuo).

Leves
- Vómitos y pérdida de peso (ocurre entre el 10 y 30% de los pacientes tratados).
- Amenorrea, azoospermia.

Incidencia ocasional:
Graves
-*Reacción idiosincrática* (1% de los pacientes tratados): Confusión y lipotimia; fiebre y -escalofríos; sudoración excesiva y disnea.
- Síndrome de Raynaud.

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

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. 0-800-444-8694 // (011) 4962-6666
Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4308-4300
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4808-2600
Hospital A. Posadas 0-800-333-0160 // (011) 4658-7777 / (011) 4654-6648

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo 1 frasco ampolla de inyectable liofilizado.
Presentaciones de uso Hospitalario: cajas conteniendo 25, 50 y 100 frascos ampollas de BLEOMICINA KEMEX.

CONSERVACIÓN
El polvo liofilizado es estable en heladera entre 2 °C y 8 °C.
La solución reconstituida con cloruro de sodio 0,9% es estable a temperatura ambiente (25° C) por 24 horas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 56.822

Elaborado por:
LABORATORIO KEMEX S.A.
Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina
Dirección Técnica: Dra. Natalia C. Alonso – Farmacéutica