

BLEOCRIS® 15 BLEOMICINA 15 U

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

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 csp..... 10,0 ml

ADVERTENCIA

Se recomienda que BLEOCRIS 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 adecuadas 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.

INDICACIONES

La bleomicina debe ser considerada como un tratamiento paliativo. Ha demostrado ser útil en el tratamiento de las siguientes neoplasias, ya sea como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos apropiados. Carcinoma de células escamosas: Cabeza y cuello (incluyendo boca, lengua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, labios, mucosa bucal, gingiva, epiglotis, piel, laringe), pene, cuello del útero y vulva. La respuesta a la bleomicina es más pobre en aquellos pacientes con irradiación previa en la cabeza y en el cuello. Linfomas: Enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin. Carcinoma testicular: Células embrionales, coriocarcinoma y teratocarcinoma. Derrame pleural maligno: la bleomicina es efectiva como agente esclerosante en el derrame pleural maligno y para la recurrencia del derrame pleural maligno.

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 intrapleuralmente para el tratamiento de la efusión pleural maligna, la bleomicina actúa como un agente as a esclerosina. Luego de una administración intrapleural 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), re-expansión de los pulmones luego de toracotomía por tubo con índices de drenaje de 100 mL/24 hr ó menos, que no sea previo al tratamiento intrapleural, 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.

CONTRAINDICACIONES

BLEOCRIS está contraindicado en pacientes que hayan demostrado una reacción de hipersensibilidad o idiosincrática a la droga.

ADVERTENCIAS

Se deberá observar con cuidado y con frecuencia a los pacientes que reciban BLEOCRIS 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 roentgenogramas frecuentes. 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 una deterioración en los tests de las funciones renales o hepáticas. Sin embargo, estos tests de toxicidades pueden ocurrir, en cualquier momento luego de haber iniciado el tratamiento. 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/m2) en los días 6-15 de la gestación causó malformaciones esqueléticas, hidroureter y acortó la arteria branquiocefálica. La bleomicina es abortiva pero no teratogénico en conejos, con dosis i.v. de 1.2 mg/kg/día (alrededor de 2.4 veces la dosis humana recomendada en una base de unidad/m2) 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. Se deberá avisar a las mujeres con potencial de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con bleomicina.

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. Carcinogenesis, Mutagenesis 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 carcinogenesis 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/m2 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
No se dispone de información.

REACCIONES ADVERSAS

Pulmonar: Potencialmente, esta es la reacción adversa más grave que ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes bajo tratamiento. La presentación más frecuente es neumonitis, que ocasionalmente se convierte en fibrosis pulmonar. Aproximadamente 1% de los pacientes bajo tratamiento murieron de fibrosis pulmonar. La toxicidad pulmonar está relacionada tanto con la edad como a la dosis, y es más común en los pacientes mayores de 70 años y en aquellos que reciben más de 400 unidades como dosis totales. Esta toxicidad, sin embargo, es imprevisible y se observó de vez en cuando en pacientes jóvenes que recibieron dosis bajas. Algunos informes publicados han sugerido que el riesgo de toxicidad pulmonar puede aumentar cuando la bleomicina se administra en combinación con G-CSF (filgrastim) u otras citoquinas. Sin embargo, los estudios aleatorios clínicos que se completaron hasta el momento no han manifestado un aumento en el riesgo de complicaciones pulmonares en pacientes bajo tratamiento con bleomicina y G-CSF. A causa de la falta de especificidad del síndrome clínico, la identificación de los pacientes con la toxicidad pulmonar debido a la administración de bleomicina (sulfato de bleomicina para inyectables, según USP) ha sido sumamente difícil. El primer síntoma relacionado con toxicidad pulmonar por el uso de bleomicina es disnea. El signo más temprano son estertores finos. En términos de radiografía, la neumonitis inducida por el uso de bleomicina normalmente produce opacidades irregulares no específicas normalmente de los campos pulmonares inferiores. Los cambios más comunes en los tests de la función pulmonar son una disminución en el volumen total del pulmón y una disminución en la capacidad vital. Sin embargo, estos cambios no predicen el desarrollo de fibrosis pulmonar. Los cambios en el tejido microscópico por la toxicidad con bleomicina incluye metaplasia bronquiolar escamosa, macrofagos reactivos, células atípicas epiteliales alveolares, edema fibrinoso y fibrosis intersticial. La etapa aguda puede incluir cambios capilares y exudación fibrinosa posterior en los alvéolos que produce un cambio similar a la formación de la membrana hialina y que progresa a una fibrosis intersticial difusa que semeja el síndrome de Hamman-Rich. Estos hallazgos microscópicos no son específicos; por ejemplo, se observan cambios similares en la neumonitis de radiación y neumonitis neumoquística. Para monitorear el comienzo de la toxicidad pulmonar, los roentgenogramas de pecho deberán realizarse de 1 a 2 semanas. Si se notan cambios pulmonares, el tratamiento deberá discontinuarse hasta que se pueda determinar si estos están relacionados con la droga. Los estudios recientes han sugerido que la medida secuencial de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLco) durante el tratamiento con bleomicina puede ser un indicador de toxicidad subclínica pulmonar. Se recomienda monitorear el DLco mensualmente si se lo va a utilizar para detectar las toxicidades pulmonares; por lo tanto, la droga deberá discontinuarse cuando el DLco cae a niveles menores de 30% a 35% del valor pre-tratamiento. Debido a que la sensibilización del tejido pulmonar a la bleomicina, los pacientes que hayan recibido bleomicina corren un mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno en cirugías. Si bien las exposiciones largas a concentraciones muy altas de oxígeno es una causa conocida de daño pulmonar, después de la administración de bleomicina, puede haber daño pulmonar con las concentraciones más bajas que, normalmente, se las considera seguras. Las medidas preventivas que se sugieren son:

1. Mantenga la FI O2 en concentraciones que se aproximen al aire ambiente (25%) durante cirugía y el período post-operación.
2. Monitoree con cuidado el reemplazo de fluidos, enfocándose más en la administración coloidal que en la cristaloides. Se informó en pocas oportunidades el comienzo repentino del síndrome de dolor de pecho agudo, que sugiere pleuropericarditis, durante las infusiones con bleomicina. Pese a que cada paciente debe ser evaluado individualmente, no parece que los tratamientos con bleomicina estén contraindicados. Únicamente en escasas oportunidades se han informado eventos adversos pulmonares, que pueden estar relacionados con la administración intrapleural de bleomicina.

Reacciones Idiosincráticas: En aproximadamente 1% de los pacientes con linfoma bajo tratamiento con bleomicina, una reacción idiosincrática, similar a la anafilaxis clínica ha sido reportada. La reacción puede ser inmediata o puede demorarse por varias horas y normalmente ocurre después de la primera o segunda dosis. Los síntomas son hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilancia. El tratamiento es sintomático e incluye expansión del volumen, agentes presores, antihistaminas y corticosteroides.

Integumento y membranas mucosas: Estos son los efectos adversos más frecuentes, que se informan en aproximadamente el 50% de los pacientes bajo tratamiento, e incluyen eritema, rash, estrías, formación de





vesículas, hiperpigmentación y debilitación de la piel. También se han informado hiperqueratosis, cambios en las uñas, alopecia, prurito y estomatitis. Debido a estas toxicidades, fue necesario discontinuar el tratamiento con bleomicina en 2% de los pacientes tratados. La toxicidad de la piel es, relativamente, una manifestación tardía que se desarrolla, normalmente, en la 2da y 3ra semana del tratamiento después de que 150 a 200 unidades de bleomicina hayan sido administradas y parece estar relacionado con la dosis acumulativa. Ocasionalmente, la administración intrapleural de bleomicina se la relacionó con el dolor local. Se informaron muy pocos casos de hipotensión que posiblemente haya necesitado tratamiento sintomático. Se informaron muy pocos casos de muerte relacionadas con pleurodesis debido al uso de bleomicina en estos pacientes muy enfermos.

Otros: Se informaron con muy poca frecuencia toxicidades vasculares coincidentes con el uso de bleomicina en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los eventos son clínicamente heterogéneos y pueden incluir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, microangiopatía trombótica (HUS) o arteritis cerebral. Se han propuesto varios mecanismos para estas complicaciones vasculares. También se encuentran informes del fenómeno de Raynaud que se da en pacientes bajo tratamiento con bleomicina en combinación con vinblastina con o sin cisplatino o, en pocos casos, con bleomicina como único agente. Actualmente se desconoce si la causa del fenómeno de Raynaud en estos casos es la enfermedad, el compromiso vascular subyacente, bleomicina, vinblastina, hipomagnesemia, o una combinación de cualquiera de estos factores. Fiebre, escalofríos y vómitos fueron efectos adversos que se informaron con frecuencia. La anorexia y la pérdida de peso son comunes y pueden continuar luego de haber terminado esta medicación. Dolor en el lugar del tumor, flebitis y otras reacciones locales se informaron muy pocas veces. También se informó malestar general como parte de la vigilancia postmarketing.

Dosis y Administración

Dada la posibilidad de una reacción anafilactóide, 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, non-Hodgkin's lymphoma, carcinoma testicular: 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) administradas por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea semanalmente o dos veces por semana. Enfermedad de Hodgkin's: 0.25 a 0.50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) administradas por vía intravenosa, intramuscu-

lar 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 aparece 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 intrapleural en bolo de dosis única.

Administración:

BLEOCRIS puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intrapleural.

Intramuscular o Subcutánea: Los viales de 15 unidades de BLEOCRIS deben reconstituirse con 1 a 5 mL de Agua Estéril para Inyección, 0.9% de Cloruro de Sodio para Inyección, o Agua Estéril Bacterioestática para Inyección.

Intravenosa: 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 periodo de 10 minutos.

Intrapleural: 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 toracostomía 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 reestablecimiento de la presión negativa intrapleural 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 periodo 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 toracostomía 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 intrapleural 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C. La solución reconstituida refrigerada entre 2°C y 8°C. No congelar.

PRESENTACIÓN

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

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 49198

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

CODIGO ATC: L01DC01

Fecha de última revisión: Noviembre de 2007

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49198.



Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A.

www.lkmsa.com

Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico

Elaborado en: Villegas 1320 / 1510 - San Justo,

Prov. Bs. As

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.