



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BLEOMICINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA (IV), INTRAMUSCULAR (IM), SUBCUTANEA (SC) E INTRAPLEURAL (IP)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas
Código ATC: L01DC.01

3.1. Farmacodinamia

La Bleomicina es un antibiótico glucopeptídico producido por *Streptomyces verticillus* con actividad antineoplásica. Es activa frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y hongos, pero su citotoxicidad impide su uso clínico como anti-infeccioso. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción como antineoplásico, la evidencia disponible sugiere que podría implicar la fragmentación de la cadena simple (y en menor grado de la cadena doble) del ADN, dando lugar a inhibición de la división celular, del crecimiento y de la síntesis de ADN en la célula tumoral. Se ha postulado también una acción directa (hidrólisis) o indirecta (mediada por la generación Bleomicina-inducida de radicales libre de oxígeno) sobre el ARN que conduce a inhibición de la síntesis de proteínas.

Además de su empleo como antineoplásico, la Bleomicina es usada por vía intrapleural como agente esclerosante para el tratamiento de la efusión pleural maligna.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración IM la Bleomicina se absorbe completamente (100%) a la circulación y genera concentraciones séricas máximas en 30-60 minutos. Su biodisponibilidad sistémica por vía SC es de un 70% y 45% por vía intrapleural. Se une muy poco a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en el organismo (Vd: 17.5 L/m²) alcanzando niveles elevados en piel, pulmones, riñones, peritoneo y linfa. Atraviesa la barrera placentaria, pero se desconoce si difunde a la leche materna. Es inactivada por hidrólisis enzimática mediada por Bleomicina-hidrolasa en plasma, hígado y otros tejidos en los que abunda la enzima, excepto en piel y pulmones donde su presencia es escasa. Se excreta inalterada en un 60-70% por la





orina y, tras su administración IV, exhibe una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 2 horas, la cual se eleva de forma considerable en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado su farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática ni en ancianos.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

El potencial carcinogénico de la Bleomicina en humanos es desconocido. En ratas machos tipo-F344 tratados con Bleomicina posterior a la inducción de neoplasia pulmonar con nitrosaminas se observó una incidencia elevada de hiperplasia nodular. En otro estudio los resultados de la necropsia en ratas que recibieron dosis subcutáneas de Bleomicina equivalentes a un 30% de la dosis recomendada en humanos (DRH) revelaron fibrosarcomas dosis-dependientes en el sitio de inyección y tumores renales.

Las evaluaciones de mutagenicidad mostraron resultados positivos en los ensayos *in vitro* e *in vivo* realizados.

Los estudios de reproducción en ratas expuestas por vía intraperitoneal a dosis de Bleomicina equivalentes a 1.6 veces la DRH registraron la ocurrencia de trastornos fetales que incluyeron malformaciones esqueléticas, hidrouréter y acortamiento de la arteria innominada. En conejos con dosis IV equivalentes a 2.4 veces la DRH, aunque no hubo evidencias de teratogénesis, la Bleomicina resultó abortiva. Los efectos sobre la fertilidad no fueron estudiados.

4. INDICACIONES

Como agente esclerosante para el tratamiento de la efusión pleural maligna.

Como monoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos para el tratamiento de:

- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, genitales externos y cuello uterino.
- Linfomas (linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin).
- Cáncer testicular (carcinoma de células embrionarias, teratocarcinoma y coriocarcinoma).

5. POSOLOGIA

Se presenta como sulfato de Bleomicina en polvo liofilizado para solución inyectable por vía IM, IV, SC e intrapleural. Las dosis se expresan en términos de Bleomicina.





5.1. Dosis

Como antineoplásico:

0.25-0,50 U/kg (10-20 U/m²/día) por vía IM, IV ó SC 1-2 veces por semana.

Debido al riesgo de reacción idiosincrática en pacientes con linfoma, antes de iniciar el tratamiento en ellos se recomienda administrar como prueba 2 dosis secuenciales de 2 U o menos de Bleomicina y, si no ocurre la reacción, proceder con el régimen usual recomendado.

Como esclerosante:

60 U por vía intrapleural (dosis única).

5.2. Dosis máxima diaria

Como antineoplásico:

El riesgo de toxicidad pulmonar se incrementa al sobrepasar la dosis total acumulada de 400 U. Se recomienda no exceder dicho límite.

Como esclerosante:

En pacientes geriátricos: 1U/kg o 40 U/m²

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: Ajustar la dosis con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente cuando ésta es menor de 50 mL/min. Se han propuesto reducciones de la dosis usual conforme al siguiente esquema:

Depuración de creatinina	Dosis a administrar
> 50 mL/min	La dosis usual
40-50 mL/min	70% de la dosis usual
30-40 mL/min	60% de la dosis usual
20-30 mL/min	55% de la dosis usual
10-20 mL/min	45% de la dosis usual
5-10 mL/min	40% de la dosis usual

Cuando solo se dispone de la concentración sérica de creatinina, las siguientes fórmulas (basadas en el sexo, peso y edad del paciente) permiten calcular aproximadamente la tasa de depuración de creatinina a partir de dicho valor:

$$\text{Depuración (ml/min) en hombres} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{(72) \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}}$$

$$\text{Depuración (ml/min) en mujeres} = (0.85) \times (\text{depuración en hombres})$$





Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Ancianos: Se han propuesto reducciones de la dosis usual, según la edad del paciente, conforme al siguiente esquema:

Edad (años)	Dosis total (U)	Dosis por semana (U)
> 80	100	15
70-79	150-200	30
60-69	200-300	30-60

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Polvo liofilizado para solución inyectable

Administración IM o SC: Reconstituir el liofilizado con agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio al 0.9% cantidad suficiente para una concentración final de 3-15 U/mL y administrar mediante inyección IM ó SC.

Administración IV (bolo): Reconstituir el liofilizado con solución de cloruro de sodio al 0.9% cantidad suficiente para una concentración final no mayor de 3 U/mL y administrar mediante inyección IV en un período de 10 minutos.

Administración intrapleural: Reconstituir el liofilizado (60 U) con 50-100 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9% y administrar mediante inyección intrapleural a través de un tubo de toracotomía. Previo a la instilación, se debe drenar el exceso de fluido pleural y confirmar expansión pulmonar completa.

Tras la reconstitución del liofilizado según se indica, la estabilidad de la solución resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)
-





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Frecuentes: Hemorragia.

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, mielosupresión.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómito, estomatitis, mucositis.

Frecuentes: Estomatitis angular.

Poco frecuentes: Diarrea.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Lesión hepatocelular.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de peso.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Disuria, oliguria, polaquiuria, poliuria, retención urinaria.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Estenosis venosa, hipertrofia de la pared venosa.

Raras: Enfermedad coronaria, infarto de miocardio, trastornos de la circulación cerebral, síndrome urémico hemolítico.

Frecuencia no conocida: Síndrome parecido al fenómeno de Raynaud.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareos.

Frecuencia no conocida: Parestesia, hiperestesia.

Trastornos respiratorios

Muy frecuentes: Neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, dolor local (luego de la administración intrapleural).

Trastornos músculo-esqueléticos

Muy frecuentes: Mialgia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Espermatozoides aneuploides.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia, dermatitis, prurito, eritema, exantema, vesiculación, esclerodermia, estrías, ampollas, hipertrofia cutánea, hiperpigmentación, deformación y decoloración de las uñas, hiperqueratosis e inflamación de la yema de los dedos.

Frecuentes: Erupción, urticaria, eritrodermia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

Trastornos generales

Muy frecuentes: Fiebre, escalofríos, malestar general, fatiga.

Poco frecuentes: Induración en el sitio de inyección, dolor en el sitio del tumor.

Muy raras: Muerte (con la administración intrapleural en pacientes críticamente enfermos).

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso combinado de Bleomicina con antineoplásicos que generan toxicidad pulmonar como metotrexato, ciclofosfamida, carmustina o mitomicina C, incrementa el riesgo en tal sentido.

Los medicamentos con potencial nefrotóxico como el cisplatino pueden comprometer la depuración renal de la Bleomicina, aumentar su tiempo de vida media e incrementar el riesgo de toxicidad pulmonar.

La radioterapia de tórax previa o concurrente aumenta la toxicidad pulmonar de la Bleomicina. Y si la radioterapia es de cabeza y cuello se incrementa el riesgo de lesiones bucales (como estomatitis y estomatitis angular) y de inflamación laringofaríngea.

Se ha reportado que el riesgo de toxicidad pulmonar de la Bleomicina se incrementa con el uso simultáneo de filgrastim u otras citoquinas.

En pacientes con carcinoma testicular tratados con una combinación de Bleomicina y alcaloides de la vinca se ha descrito un síndrome parecido a la enfermedad de Raynaud con isquemia que puede conducir a necrosis en zonas distales del cuerpo (como dedos de las manos o de los pies y punta de la nariz).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Existe evidencia *in vitro* de inactivación de la Bleomicina por vitaminas como el ácido ascórbico y la riboflavina.

En pacientes que reciben antineoplásicos, incluida la Bleomicina, se ha reportado reducción de los niveles séricos de fenitoína y disminución del efecto de la digoxina, presumiblemente resultantes de una alteración de la biodisponibilidad oral de ambos.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Como la Bleomicina es un agente potencialmente tóxico y de estrecho margen terapéutico, los pacientes que la reciben deben ser cuidadosa y permanentemente vigilados desde el inicio del tratamiento y hasta 2 meses después de finalizado el mismo. En consecuencia, sólo debe ser usada por médicos con experiencia en quimioterapia antineoplásica y en ambiente hospitalario con equipamiento y facilidades para el diagnóstico y manejo de las eventuales complicaciones asociadas al tratamiento.

La reacción adversa más importante asociada al uso de Bleomicina (por cualquiera de sus vías de administración) es la toxicidad pulmonar, la cual ocurre hasta en un 10% de los pacientes. Por lo general se presenta como neumonitis y en aproximadamente el 1% de los casos progresa a fibrosis pulmonar y muerte. Aunque su incidencia es mayor en personas de edad avanzada (>70 años) o en quienes reciben dosis acumulativas superiores a 400 U, se ha reportado también en pacientes jóvenes y con dosis menores. Por ello, durante el tratamiento se recomienda vigilancia periódica de la función respiratoria (que incluya evaluación radiográfica cada 7 a 15 días) en todos los pacientes. Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitación o una imagen reticular difusa en los rayos X del tórax, se deberá suspender el tratamiento hasta descartar la posibilidad de una relación causa-efecto con la Bleomicina; y en caso positivo, discontinuar el uso del producto.

Como la Bleomicina sensibiliza el tejido pulmonar, el oxígeno administrado durante una intervención quirúrgica (inclusive a concentraciones inferiores a las consideradas normales y seguras) podría ocasionar daños pulmonares de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

consideración. Para prevenirlo se recomienda mantener la fracción de oxígeno inspirado (FIO_2) a una concentración cercana a la ambiental (25%) durante la cirugía y el período post-operatorio.

En aproximadamente el 1% de los pacientes con linfoma se ha reportado una reacción idiosincrática similar a la anafilaxia, con manifestaciones que incluyen hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilancias. Por lo general ocurre tras la primera o la segunda dosis del producto y puede presentarse de inmediato o después de algunas horas. El tratamiento es sintomático y podría ameritar, según el caso, expansión de volumen, agentes vasopresores, antihistamínicos y corticoesteroides. Por ello, antes de iniciar la terapia en estos pacientes se recomienda realizar una prueba de sensibilidad (ver "POSOLOGÍA").

En el 50% de los pacientes tratados con Bleomicina pueden presentarse reacciones dermatológicas cuya severidad podría obligar a modificar la dosis o suspender el tratamiento. Ocurren por lo general con dosis acumulativas de 150-200 U.

En pacientes que durante el tratamiento presenten repentinamente un dolor agudo en el pecho se debe considerar la posibilidad de pleuropericarditis. En tales casos podría resultar necesario reducir la dosis del producto.

En ancianos y en pacientes con insuficiencia renal usar con precaución extrema y evaluación frecuente de la función renal.

La eficacia y seguridad de la Bleomicina en niños no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con Bleomicina hubo evidencias de teratogenicidad y que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que los beneficios del tratamiento a la madre, a criterio médico, superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si la Bleomicina se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la Bleomicina o a los excipientes de la fórmula.
Infección pulmonar aguda o función pulmonar gravemente comprometida.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las reacciones que cabe esperar posterior a una sobredosis de Bleomicina incluyen: hipotensión, pulso acelerado, síntomas de shock y neumonitis que puede progresar a fibrosis pulmonar potencialmente fatal.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad, con vigilancia constante de la función pulmonar. Si se presentan complicaciones respiratorias el paciente debe ser tratado con corticoesteroides y antibióticos de amplio espectro. La diálisis es inefectiva para remover el fármaco circulante.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa, intramuscular, subcutánea e intrapleural.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

