



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BLEOMICINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas. Otros antibióticos citotóxicos. Bleomicina.

Código ATC: L01DC01.

3.1. Farmacodinamia

La bleomicina es un antibiótico glucopeptídico producido por *Streptomyces verticillus* con actividad antineoplásica. Es activa frente a bacterias Gram (+), Gram (-) y hongos, pero su citotoxicidad impide su uso clínico como antiinfeccioso. 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 preclínica sobre seguridad

En base a sus propiedades farmacológicas, bleomicina presenta efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos, que pueden demostrarse en los respectivos sistemas experimentales. Se esperan efectos mutagénicos en humanos a niveles de exposición clínicamente relevantes.

Con respecto a la toxicidad reproductiva se observaron varios efectos en ratones y ratas. En conejos no se observó teratogenicidad. En el ratón las células reproductoras femeninas fueron más sensibles a los efectos citotóxicos y mutagénicos de bleomicina que las células masculinas. Se observaron anomalías cromosómicas en células de la médula ósea humana. Se desconoce el significado de esto en el desarrollo embrional/fetal.

4. INDICACIONES

Carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeza y cuello, genitales externos y cuello del útero.

Linfoma de Hodgkin.

Linfoma no Hodgkin de malignidad intermedia o alta en adultos.

Carcinoma testicular (carcinoma de células embrionarias, teratocarcinoma y coriocarcinoma).

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

La administración de bleomicina casi siempre tiene lugar en combinación con otros medicamentos citostáticos y/o con radioterapia.

5. POSOLOGÍA

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 o SC 1 - 2 veces por semana.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 idiosincrática, proceder con el régimen usual recomendado.

Como esclerosante

60 U por vía intrapleural (dosis única).

5.2. Dosis máxima

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: 1 U/kg o 40 U/m².

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones 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 para 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:

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

$$\text{Depuración (mL/min) en mujeres} = (0,85) \times (\text{depuración en hombres})$$



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad (años)	Dosis total (UI)	Dosis semanal (UI)
≥ 80	100×10^3 UI	15×10^3 UI
70 - 79	$150 - 200 \times 10^3$ UI	30×10^3 UI
60 - 69	$200 - 300 \times 10^3$ UI	$30 - 60 \times 10^3$ UI
< 60	400×10^3 UI	$30 - 60 \times 10^3$ UI

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Hasta que no haya más información disponible, la administración de bleomicina en niños solo deberá realizarse en casos excepcionales y en centros especiales. La dosis deberá basarse en la dosis recomendada para adultos y ajustarla a la superficie corporal y al peso.

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 o 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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)

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Septicemia.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Dolor tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, hemorragia, mielosupresión.

Raras: Neutropenia febril.

Frecuencia no conocida: Pancitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia; reacciones farmacológicas idiosincráticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de peso.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareos.

Frecuencia no conocida: Parestesia, hiperestesia.

Trastornos cardiacos

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

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión.

Raras: Infarto cerebral, microangiopatías trombóticas, síndrome urémico hemolítico, síndrome parecido al fenómeno de Raynaud, trombosis arterial, trombosis venosa profunda.

Frecuencia no conocida: Isquemia periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso e inflamación de las mucosas (mucositis, estomatitis).

Frecuentes: Estomatitis angular.

Poco frecuentes: Diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Lesión hepatocelular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Frecuentes: Erupción, urticaria, eritrodermia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Mialgia (dolor en los músculos y extremidades).

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Espermatozoides aneuploides.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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 intrapleurales en pacientes críticamente enfermos).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

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).

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 consideración. Para prevenirlo se recomienda mantener la fracción de oxígeno inspirado (FIO₂) a una concentración cercana a la ambiental (25%) durante la cirugía y el período postoperatorio.

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).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

8.4. Fertilidad

El tratamiento con bleomicina puede provocar infertilidad irreversible.

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.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los posibles efectos adversos de la quimioterapia con bleomicina, como las náuseas y los vómitos, pueden influir de forma indirecta sobre la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa, intramuscular, subcutánea e intrapleurales.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: 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 PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2022