

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bleomicina Accord 15.000 UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 6 ml contiene 15.000 unidades internacionales (UI) de bleomicina (como sulfato de bleomicina).

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada vial contiene < 1 mmol de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Liofilizado de color blanco a amarillo claro.

pH: entre 4,5 y 6,0
Osmolaridad: de 260 a 340 mOsm/l

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bleomicina puede utilizarse en el tratamiento de:

- 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 (seminoma y no seminoma).
- Terapia intrapleural de derrame pleural maligno.

Bleomicina puede utilizarse en monoterapia, pero normalmente se utiliza en combinación con otros medicamentos citostáticos y/o con radioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Advertencia: La posología para todas las indicaciones terapéuticas se indica en UI y no en mg. Puede que algunos protocolos hospitalarios utilicen “mg” en lugar de Unidades (U o UI). Estos valores en mg se refieren a la actividad en mg y no a los mg de liofilizado ya que éstos reflejan diferentes valores. Nuestra recomendación es ignorar la posología en mg y usar la posología en Unidades Internacionales (UI) tal y como se describe en la ésta ficha técnica para las indicaciones terapéuticas en cuestión. Para su información 1 mg de liofilizado equivale al menos a 1500 UI. Aunque recomendamos encarecidamente **no utilizar** esta conversión ya que puede dar sobredosis debido a las diferencias entre la actividad en mg y los mg de liofilizado. Por lo tanto, este medicamento debe prescribirse sólo en unidades internacionales (UI).

Bleomicina debe ser administrada bajo estricta supervisión de un facultativo especializado en el uso de medicamentos oncológicos, preferiblemente en hospitales con experiencia en dichas terapias.

Bleomicina puede ser administrada por vía intravenosa, intramuscular, intrapleural, intraperitoneal o intraarterial. De forma ocasional puede indicarse la inyección local directa en el tumor.

Posología:

Adultos

1) Carcinoma de células escamosas

Inyección intramuscular o intravenosa de $10 - 15 \times 10^3$ UI/m² una o dos veces a la semana. Se puede continuar el tratamiento en las semanas siguientes o, lo que es más común, en intervalos de 3 - 4 semanas, hasta una dosis total acumulada durante el periodo vital de 360×10^3 UI.

- Perfusión intravenosa de $10 - 15 \times 10^3$ UI/m² al día durante 6 - 24 horas en 4 a 7 días consecutivos cada 3 a 4 semanas.

2) Linfoma Hodgkin i no Hodgkin

Cuando se utiliza sola, inyección intramuscular o intravenosa de $5 - 15 \times 10^3$ UI/m² una o dos veces a la semana, hasta una dosis total de 225×10^3 UI. Debido al aumento del riesgo de una reacción anafiláctica en pacientes con linfoma, deberá empezarse con dosis menores (por ejemplo 2×10^3 UI). Si no se producen reacciones agudas durante 4 horas de observación, puede seguirse una pauta normal de dosificación.

3) Carcinoma testicular

Inyección intramuscular o intravenosa de $10 - 15 \times 10^3$ UI/m² una o dos veces a la semana, en intervalos de 3-4 semanas, hasta una dosis total acumulada de 400×10^3 UI.

Perfusión intravenosa de $10 - 15 \times 10^3$ UI/m² al día durante 6 - 24 horas en 5 a 6 días consecutivos cada 3 a 4 semanas.

4) derrame pleural maligno

Una dosis única de hasta 60×10^3 UI en 100 ml de suero fisiológico por vía intrapleural que puede repetirse a las 2-4 semanas, en función de la respuesta. Aproximadamente el 45% de la Bleomicina se reabsorberá, lo que tiene que tenerse en cuenta para la dosis total acumulada durante el periodo vital (área de superficie corporal, función renal, función pulmonar).

La aparición de estomatitis es el mejor indicador para determinar la tolerancia individual con respecto a la dosis máxima. Debido al riesgo aumentado de toxicidad pulmonar en cualquier indicación no debería superarse la dosis acumulada de 400×10^3 UI (correspondiente a 225×10^3 UI/m² de superficie corporal) en pacientes por debajo de 60 años. En pacientes con linfoma, la dosis total no debe ser superior a 225×10^3 UI.

En caso de enfermedad de Hodgkin y tumores testiculares la mejora tiene lugar rápidamente y se puede observar en dos semanas. Si entonces no se observa mejora, la mejora es poco probable. Para el carcinoma de células escamosas la respuesta es más lenta. En algunos casos puede llegar a ser de tres semanas antes de que se observe mejora.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 60 años)

La dosis total de bleomicina en pacientes ancianos deberá reducirse de la siguiente manera:

<i>Edad (años)</i>	<i>Dosis total (UI)</i>	<i>Dosis semanal (UI)</i>
≥ 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

Población pediátrica

No hay suficiente experiencia en relación a la administración de bleomicina en pacientes pediátricos. Hasta que no haya más información disponible, la administración de bleomicina en niños sólo deberá realizarse

en casos excepcionales y en centros especiales. Si se administra bleomicina en combinación la dosis normalmente se calcula basándose en la superficie corporal y se ajusta para alcanzar los requerimientos individuales de cada paciente. Se deben consultar para el régimen de tratamiento apropiado los protocolos y guías especializados actuales.

Insuficiencia renal

En caso de alteración de la función renal, particularmente con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min, la eliminación de bleomicina se retrasa. No existen, sin embargo, guías para ajustes específicos de dosis en tales pacientes, pero se recomienda que los pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR de 10 a 50 ml/minuto) deberán recibir el 75% de la dosis normal administrada a intervalos de dosificación normales y los pacientes con insuficiencia renal grave (GFR menor de 10 ml/minuto) deberán recibir el 50% de la dosis normal administrada a intervalos de dosificación normales. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con GFR mayor de 50 ml/minuto.

Terapia de combinación

Puede requerirse un ajuste de dosis cuando se utiliza bleomicina en terapia de combinación. Cuando se utiliza la bleomicina en combinación con radioterapia el riesgo de daño en las mucosas aumenta. Por esta razón, puede ser necesario reducir la dosis de bleomicina. La dosis también puede tener que ajustarse cuando bleomicina se usa en combinación con quimioterapia.

Se puede encontrar información sobre las pautas utilizadas para indicaciones específicas en la literatura actual.

Forma de administración

Forma de administración y preparación de la solución para inyección/perfusión (ver también la sección 6.6)

Nota: Para preparar la solución, se deberá disolver todo el contenido de un vial (15.000 UI) en el volumen adecuado de disolvente. A continuación, se extraerán las unidades necesarias para el tratamiento.

Inyección intramuscular

Disolver el contenido de un vial en 1-5 ml de solución fisiológica. Puesto que la repetición de las inyecciones IM en el mismo lugar puede causar molestia local, se recomienda cambiar periódicamente el lugar de inyección. Si la molestia local es exagerada, puede añadirse un anestésico local a la solución para inyección (p. ej., 1,5-2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1 %).

Inyección intravenosa

Disolver el contenido de un vial en 5-10 ml de solución fisiológica e inyectarlo lentamente durante 5-10 minutos. Se debe evitar realizar inyecciones intravenosas rápidas porque se pueden elevar las concentraciones plasmáticas intrapulmonares lo que aumenta el riesgo de lesión pulmonar.

Perfusión intravenosa

Disolver el contenido de un vial en 200-1.000 ml de solución fisiológica.

Inyección intrarterial

Disolver el contenido de un vial de bleomicina como mínimo en 5 ml de solución fisiológica e inyectarlo lentamente durante 5-10 minutos.

Perfusión intrarterial

Disolver la bleomicina en 200-1.000 ml de solución fisiológica. La perfusión se puede administrar en unas horas o varios días. Se puede añadir heparina para prevenir la trombosis en el lugar de inyección, sobre todo en caso de períodos de perfusión más prolongados.

La inyección o la perfusión en una de las arterias que irriga el tumor suele ser más eficaz que otras vías generales de administración. Los efectos tóxicos son los mismos que se observan en la inyección o perfusión intravenosa.

Inyección subcutánea

Disolver el contenido de un vial como máximo en 5 ml de solución fisiológica. Después de la inyección subcutánea, se produce un retraso de la absorción por lo que se parece a una perfusión IV lenta; esta vía de administración se utiliza rara vez. Deberán tomarse precauciones para evitar la inyección intradérmica.

Inyección intratumoral

Disolver la bleomicina en solución fisiológica para obtener una concentración de $1-3 \times 10^3$ UI/ml; a continuación, esta solución se inyecta dentro del tumor o en el tejido circundante.

Instilación intrapleural

Tras el drenaje de la cavidad pleural, se instila la bleomicina disuelta en 100 ml de solución fisiológica a través de una cánula de punción o catéter de drenaje. A continuación, se retira la cánula o el catéter. Para garantizar la distribución uniforme de la bleomicina en la cavidad serosa, se deberá cambiar la posición del paciente cada 5 minutos durante un período de 20 minutos. Se absorberá aproximadamente el 45 % de la bleomicina; esto se deberá tener en cuenta para el cálculo de la dosis total (superficie corporal, función renal o pulmonar).

La administración perivascular de la bleomicina no suele requerir la adopción de medidas especiales. En caso de duda (solución muy concentrada, tejido esclerótico, etc.) la perfusión se puede realizar con una solución salina.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Ataxia telangiectasia
- Infección pulmonar, función pulmonar gravemente alterada o antecedentes de lesión pulmonar causada por bleomicina.
- Lactancia materna (ver la sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En los pacientes que reciben quimioterapia con bleomicina se deberá realizar una estrecha vigilancia a cargo de oncólogos con experiencia.

Se deberá efectuar una evaluación muy rigurosa de los riesgos y beneficios tras la radioterapia mediastínica o pulmonar. En caso de alteración de la función renal, la bleomicina sólo se administrará con precaución y a una dosis reducida. Debido a los posibles efectos mutágenos de la bleomicina en las células reproductoras femeninas y masculinas, se deberá procurar el uso de medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizarlo.

Reacciones pulmonares

Durante el tratamiento con bleomicina, se deberá realizar una estrecha vigilancia de los pacientes para detectar signos de disfunción pulmonar.

Las reacciones pulmonares son los efectos secundarios más graves; se producen en aproximadamente el 10 % de los pacientes, durante un ciclo de tratamiento o tras finalizarlo. La forma más frecuente es la neumonitis intersticial. Si esta afección no se detecta ni se trata de inmediato, puede degenerar en una fibrosis pulmonar. Aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados ha fallecido como consecuencia de la fibrosis pulmonar.

En los pacientes que reciben tratamiento con bleomicina se deben realizar radiografías de tórax una vez por semana. Esto se deberá seguir haciendo durante un máximo de 4 semanas tras finalizar el ciclo de tratamiento y se deberá realizar la evaluación clínica de los pacientes durante unos 2 meses. Si se administra radioterapia concomitante en el tórax, tal vez debería realizarse una radiografía de tórax con más frecuencia.

En pacientes tratados con bleomicina no se deben realizar pruebas de la función pulmonar con 100 % de oxígeno. Como alternativa, se recomienda utilizar pruebas de la función pulmonar con menos de un 21 % de oxígeno. Puede programarse un análisis mensual de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono. Un estudio de la función pulmonar, en particular la medición de la difusión de monóxido de carbono y la capacidad vital, a menudo sirve para diagnosticar de forma prematura una posible toxicidad pulmonar.

La toxicidad pulmonar se asocia tanto a la dosis administrada como a la edad del paciente; se produce con más frecuencia en los mayores de 70 años y en pacientes que han recibido una dosis total superior a 400 unidades. Aumenta de forma significativa con la irradiación torácica y la hiperoxia en la anestesia quirúrgica.

Ocasionalmente se ha observado toxicidad pulmonar también en pacientes jóvenes tratados con dosis bajas.

En los pulmones se producen alteraciones vasculares que afectan de forma parcial a la elasticidad de la pared de los vasos sanguíneos. El primer síntoma de lesión pulmonar causada por bleomicina es la disnea. El primer signo es la presencia de estertores leves. En caso de detectar alteraciones pulmonares, se deberá interrumpir el tratamiento con bleomicina hasta que se determine si son provocadas por la medicación. Los pacientes deberán recibir tratamiento con antibióticos de amplio espectro y corticoesteroides.

En caso de disnea, tos, crepitaciones basales o infiltrados pulmonares que no se pueden atribuir de forma clara a neoplasia o a neumopatía concomitante, se tendrá que interrumpir de inmediato la administración de bleomicina y el paciente deberá recibir tratamiento con un corticoesteroide y antibióticos de amplio espectro. La administración de concentraciones elevadas de oxígeno se deberá realizar con precaución. En caso de lesión pulmonar como consecuencia del tratamiento con bleomicina, se deberá suspender su administración (ver la sección 4.3).

Aunque la toxicidad pulmonar de la bleomicina parece estar asociada a la dosis cuando se excede una dosis total de 400 unidades (lo que corresponde a unas 225 unidades/m² de SC), también se observa a dosis más bajas, en particular en ancianos, pacientes con alteración de la función renal, los que ya presentaban una neumopatía, los que presentan antecedentes de radioterapia torácica concomitante o la reciben actualmente y los que necesitan oxigenoterapia. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y reducir la dosis de bleomicina o prolongar el intervalo posológico en función de la evaluación clínica del paciente. La administración de bleomicina se debe realizar con extrema precaución en los pacientes con cáncer de pulmón porque presentan una mayor incidencia de toxicidad pulmonar.

Debido a que dos tercios de la dosis administrada de bleomicina se excreta de forma inalterada en la orina, la función renal ejerce una influencia importante en la tasa de excreción renal del fármaco. Las concentraciones plasmáticas aumentan de forma significativa cuando se administran las dosis habituales a pacientes con trastornos de la función renal.

Otros trastornos en los que hace falta adoptar precauciones son los casos de cardiopatías graves o disfunción hepática porque puede aumentar la toxicidad y en los pacientes con varicela ya que pueden producirse disfunciones generalizadas mortales.

Reacciones idiosincrásicas o hipersensibilidad

Se han notificado reacciones idiosincrásicas clínicamente similares a las anafilácticas en aproximadamente el 1 % de los pacientes con linfoma tratados con bleomicina. La reacción puede ser inmediata o retrasarse unas horas y habitualmente se produce después de administrar la primera o segunda dosis. Esta reacción cursa con hipotensión, confusión, fiebre, escalofríos, sibilancias y estridor. El tratamiento es sintomático y consiste en la expansión del volumen plasmático, la administración de vasopresores, antihistamínicos y corticoesteroides.

Puesto que cabe la posibilidad de una reacción anafilactoide (en el 1 % de los pacientes con linfoma, según los datos publicados), se debe administrar a los pacientes una dosis inicial de prueba de 1-2 unidades. Si no se observa una reacción aguda, se puede administrar la dosis completa.

Miscelánea

Se ha notificado toxicidad vascular tras el tratamiento con bleomicina, en particular cuando se combina con otros fármacos antineoplásicos. Los acontecimientos son clínicamente heterogéneos y comprenden el infarto agudo de miocardio, las lesiones cerebrovasculares, las microangiopatías trombóticas (p. ej., síndrome urémico hemolítico y arteritis cerebral).

En adultos y adolescentes con capacidad reproductora, se deben tener en cuenta los efectos en las gónadas.

Igual que ocurre con otros principios activos citotóxicos, la bleomicina puede desencadenar un síndrome de lisis tumoral en pacientes con tumores de crecimiento rápido. El tratamiento sintomático adecuado y las estrategias farmacológicas pueden prevenir o aliviar esas complicaciones.

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min se deben tratar con precaución y se debe vigilar estrechamente su función renal durante la administración de bleomicina. Es posible que estos pacientes necesiten dosis más bajas que los que presentan una función renal normal (ver la sección 4.2).

Administración intravenosa

Se puede producir dolor vascular; por lo tanto, es importante prestar la debida atención a la concentración de la solución para inyección y a la velocidad de administración. La administración intravenosa se debe realizar lo más lentamente posible.

Administración intramuscular

Evitar las inyecciones repetidas en el mismo lugar y en zonas no innervadas, especialmente si se administra a niños y adolescentes. Si la inserción de la aguja causa un dolor intenso o si entra sangre en la jeringa, retirar la aguja de inmediato e inyectar en otro lugar.

Cada dosis de este medicamento aporta menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por lo que se considera esencialmente «exento de sodio».

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Poliquimioterapia

Si se administra bleomicina como parte de una poliquimioterapia, se deberá tener en cuenta su toxicidad para la selección y la dosis de otros fármacos que presenten un espectro de toxicidad similar.

Se ha notificado un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar con la administración concomitante de otros fármacos que presentan toxicidad pulmonar, como carmustina, mitomicina, ciclofosfamida, metotrexato y gemcitabina. La toxicidad pulmonar de la bleomicina se potencia; en particular, al combinarla con el cisplatino. Por lo tanto, se deben tomar precauciones especiales cuando se administra esta combinación. Los datos publicados indican que el cisplatino sólo se debería administrar después de la bleomicina.

En pacientes con tumores testiculares tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de *Vinca*, se ha notificado la presencia de un síndrome semejante a los fenómenos de Raynaud con isquemia acral que conduce a la necrosis de las zonas distales del cuerpo (dedos de la mano o el pie y punta de la nariz).

En pacientes que reciben tratamiento combinado de cisplatino, vinblastina y bleomicina, se observó una correlación positiva entre la VFG (velocidad de filtración glomerular) y la función pulmonar. Por lo tanto, la bleomicina se debe administrar con precaución en pacientes con alteración grave de la función renal. En otro estudio se observó que el aumento de las dosis de cisplatino se asociaba a una disminución del aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, de la eliminación de la bleomicina.

Radioterapia

La radioterapia anterior o concomitante contribuye de forma significativa a aumentar la frecuencia y la gravedad de la toxicidad pulmonar.

La administración anterior o concomitante de radioterapia en la cabeza o el cuello es un factor que favorece la aparición de estomatitis y puede empeorar la estomatitis angular (o queilitis comisural). Puede provocar inflamación de la mucosa faringolaríngea lo que rara vez da lugar a la aparición de ronquera.

Concentración de oxígeno

Debido a la capacidad de la bleomicina para sensibilizar el tejido del pulmón, cuando se administra durante los procedimientos quirúrgicos que implican un mayor aporte de oxígeno, aumenta su toxicidad pulmonar. Por lo tanto, se debe reducir la concentración de O₂ inspirado durante la intervención quirúrgica y después de esta.

Factor estimulante de las colonias de granulocitos (GCSF)

El aumento del número de granulocitos neutrófilos y la estimulación de la capacidad para generar radicales libres del oxígeno tras la administración de GCSF puede potenciar el daño pulmonar.

Digoxina

Se publicaron casos clínicos con disminución del efecto de la digoxina como consecuencia de una menor biodisponibilidad oral al combinarse con bleomicina.

Fenitoína y fosfentoína

Se publicaron casos clínicos con disminución de la concentración de la fenitoína al combinarse con bleomicina. Existe riesgo de exacerbación

de las convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de la fenitoína que causan los fármacos citotóxicos

o riesgo de aumento de la toxicidad o pérdida de la eficacia de los fármacos porque la fenitoína provoca un aumento

del metabolismo hepático. Por lo tanto, no se recomienda su administración concomitante.

Clozapina

Se debe evitar la administración concomitante de bleomicina con clozapina debido al aumento del riesgo de agranulocitosis.

Antibióticos

Puede disminuir la eficacia bacteriostática de gentamicina, amikacina y ticarcilina.

Ciclosporina y tacrolímús:

Existe una inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Vacunas vivas

La administración de vacunas vivas puede causar infecciones graves potencialmente mortales en pacientes con el sistema inmunitario debilitado por la quimioterapia, incluida la que se realiza con la bleomicina. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con bleomicina. Si existe, utilizar una vacuna inactivada (poliomielitis). La administración de la vacuna de la fiebre amarilla causó infecciones graves y mortales cuando se realizó en combinación con quimioterapia inmunosupresora. Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunocomprometidos por una enfermedad subyacente. No se debe utilizar esta combinación.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de bleomicina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados en animales y la eficacia farmacológica del producto, existe un riesgo potencial de anomalías embrionarias y fetales. La bleomicina atraviesa la placenta.

Por lo tanto, no se debe administrar bleomicina durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, especialmente durante el primer trimestre de gestación.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se informará a la paciente de los riesgos para su hijo y se le vigilará estrechamente. Hay que considerar la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético.

Mujeres en edad fértil y anticoncepción en hombres y mujeres

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.

Lactancia

Se desconoce si bleomicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a los posibles efectos muy perjudiciales que pueden producirse en el lactante, durante el tratamiento con bleomicina está contraindicada la lactancia.

Fertilidad

El tratamiento con bleomicina puede provocar infertilidad irreversible.

4.7. 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.

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Igual que la mayoría de los fármacos citotóxicos, la bleomicina puede causar efectos tóxicos inmediatos o tardíos. La fiebre que aparece el día de la inyección es la primera reacción que se produce. Las reacciones

adversas observadas con mayor frecuencia en los 1.613 pacientes tratados con bleomicina fueron manifestaciones pulmonares como neumonía intersticial o fibrosis pulmonar (10,2 %), esclerosis cutánea y pigmentación (40,6 %), fiebre y escalofríos (39,8 %), caída del cabello (29,5 %), anorexia y pérdida de peso (28,7 %), malestar general (16,0 %), náuseas y vómitos (14,6 %), estomatitis (13,3%) y alteraciones en las uñas (11,2%). También se ha observado dolor ocasional en el lugar de la inyección y en la zona tumoral. Otras reacciones adversas esporádicas son la hipotensión y la tromboflebitis local tras la inyección intravenosa.

Además, se han notificado fenómenos de Raynaud, tanto en bleomicina administrada en monoterapia, como en combinación.

b. Tabla de reacciones adversas

Durante el tratamiento con bleomicina pueden producirse las siguientes reacciones adversas:

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema principal de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ - $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones						septicemia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas(incl quistes y pólipos)			Dolor tumoral			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			mielosupresión, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia	neutropenia febril		pancitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunitario		anafilaxia, hipersensibilidad, reacciones farmacológicas idiosincrásicas				
Trastornos del sistema nervioso		cefalea	mareos, confusión,			
Trastornos cardiacos				infarto agudo de miocardio, pericarditis, dolor torácico		
Trastornos vasculares			hipotensión	infarto cerebral, microangiopatías trombóticas,		Isquemia periférica

				síndrome urémico hemolítico, arteritis cerebral, fenómenos de Raynaud, trombosis arterial, trombosis venosa profunda		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, disnea	síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia pulmonar, embolia pulmonar,				
Trastornos gastrointestinales	Disminución del apetito, pérdida de peso, náuseas, vómitos, mucositis, estomatitis		Queilitis angular, diarrea			
Trastornos hepatobiliares				Deterioro hepático		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	eritema, prurito, estrías, formación de vesículas, hiperpigmentación, dolor a la palpación y edema en la yema de los dedos de la mano, hiperqueratosis, caída del cabello	exantema, urticaria, enrojecimiento o cutáneo, induración, edema, dermatitis flagelar	deformación y pigmentación de las uñas, formación de ampollas en los puntos de presión	esclerodermia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			dolor muscular y articular			
Trastornos renales y urinarios			oliguria, disuria, poliuria,			

			retención urinaria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, escalofríos, Malestar general	dolor en la zona tumoral, flebitis, hipertrofia de la pared venosa y estrangulamiento del acceso venoso (con la administración IV), induración (con la administración IM o local)		síndrome de lisis tumoral	

c. Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Es posible que aparezcan fiebre y escalofríos con un retraso de 45 horas o más después de la administración de este fármaco. Dado que existe una relación entre la dosis y el efecto en cuanto a la fiebre en un momento dado, si la fiebre es muy alta se deberán adoptar las medidas pertinentes, como la administración de una dosis más baja reduciendo los intervalos posológicos o el tratamiento con antihistamínicos o antipiréticos antes y después de la administración del fármaco.

Si se producen reacciones adversas cutáneas en pacientes con SIDA, se debe interrumpir definitivamente el tratamiento. Las lesiones de la piel y las mucosas son las reacciones adversas más frecuentes y se observan hasta en el 50 % de los pacientes tratados. Esas reacciones consisten en induración, edema, eritema, prurito, erupción, estrías, úlceras, formación de vesículas, hiperpigmentación, dolor a la palpación, edema de la yema de los dedos de la mano, hiperqueratosis, alteraciones en las uñas, formación de ampollas en puntos de presión como los codos, caída del cabello y estomatitis.

Las úlceras mucosas parecen empeorar cuando la bleomicina se combina con radioterapia u otros medicamentos tóxicos para las mucosas. La toxicidad cutánea se produce en una fase relativamente tardía y se correlaciona con la dosis total administrada; suele aparecer dos o tres semanas después de administrar entre 150 y 200 unidades de bleomicina.

Es posible que se produzcan efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas y vómitos; sin embargo, se observan con más frecuencia en los regímenes a dosis altas. En esos casos, puede resultar útil el tratamiento con antieméticos. La falta de apetito y la pérdida de peso son frecuentes y es posible que sigan presentándose durante mucho tiempo tras finalizar el tratamiento.

Médula ósea

La bleomicina no parece tener ningún efecto depresor significativo de la médula ósea. La trombocitopenia asociada al tratamiento con bleomicina no se ha atribuido a una disminución de la formación de plaquetas sino a un aumento de la trombocitólisis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico. Es prácticamente imposible eliminar la bleomicina del organismo mediante diálisis.

La reacción aguda después de una sobredosis consiste en hipotensión, fiebre, taquicardia y choque generalizado. El tratamiento es exclusivamente sintomático. En caso de complicaciones respiratorias, el paciente debe recibir tratamiento con un corticoesteroide y un antibiótico de amplio espectro. Es habitual que la reacción pulmonar a una sobredosis (fibrosis) sea irreversible a menos que se diagnostique en un estadio inicial.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas

Código ATC: L01DC01

La bleomicina es una mezcla de antibióticos glucopeptídicos, soluble en agua y de carácter básico, que presenta actividad citotóxica. La bleomicina actúa por interacción con las cadenas simples y dobles del ADN (ácido desoxirribonucleico) lo que produce la fragmentación de las cadenas simples y dobles, inhibiendo a su vez la división y el crecimiento celular y la síntesis del ADN. Además, la bleomicina puede influir en menor grado en la biosíntesis del ARN (ácido ribonucleico) y las proteínas.

El factor principal de la selectividad tisular de la bleomicina radica en la diferencia de su inactivación intracelular. Las células escamosas, con un bajo contenido de hidrolasa de bleomicina, son muy sensibles al fármaco. En los tejidos sensibles, ya sean sanos o neoplásicos, pueden producirse aberraciones cromosómicas como la fragmentación, la ruptura de cromátides y las translocaciones.

La bleomicina puede ser pirógena. Causa una toxicidad escasa o nula en la médula ósea y no produce inmunosupresión.

La bleomicina puede administrarse sola o combinada con radioterapia u otros fármacos citotóxicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El grado de absorción oral de la bleomicina es muy escaso. Después de la inyección intravenosa rápida de 15×10^3 UI/m² de SC, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 1-10 UI aproximadamente a los 10 minutos. Después de la inyección IM de 15×10^3 UI, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 UI a los 30 minutos. La perfusión continua de 30×10^3 UI de bleomicina durante 4-5 días permite alcanzar una concentración plasmática en el estado de equilibrio de 1-3 UI/ml. Después de la administración intrapleural o intraperitoneal, la bleomicina se absorbe por vía sistémica. Después de la administración intrapleural, pasa a la circulación aproximadamente el 45 % de la dosis.

Distribución

La bleomicina se distribuye rápidamente hacia los tejidos; las concentraciones más altas se alcanzan en la piel, los pulmones, el peritoneo y los ganglios linfáticos. En la médula ósea se observan concentraciones bajas. Después de la inyección intravenosa, no se detecta bleomicina en el líquido cefalorraquídeo. La bleomicina atraviesa la placenta. Se admite que el volumen aparente de distribución (V_d)_B es de aproximadamente 0,27 +/- 0,09 l/kg. La bleomicina solo se une a las proteínas plasmáticas de forma limitada.

Biotransformación

La inactivación se realiza por la acción de las hidrolasas que se han detectado en el plasma, el hígado, el intestino y la médula ósea. En cambio, la actividad enzimática de las hidrolasas es baja en la piel y los pulmones.

Eliminación

La semivida de eliminación ($T_{1/2\beta}$) es de unas tres horas después de la administración intravenosa de una inyección rápida. La eliminación consta de dos fases: una fase inicial breve ($t_{1/2\alpha}$) que dura 24 minutos, seguida de una fase terminal más prolongada ($t_{1/2\beta}$) que dura 2-4 horas. Tras la perfusión IV continua, la semivida de eliminación aumenta hasta las nueve horas. El aclaramiento plasmático sistémico (Cl_s) es de aproximadamente 1,1 ml/min/kg de peso corporal. Aproximadamente dos tercios de la dosis administrada se excreta de forma inalterada en la orina, probablemente mediante filtrado glomerular.

Tras la inyección IV o IM, se detecta en la orina aproximadamente el 50 % del principio activo. La semivida aumenta de manera considerable en los pacientes que presentan alteración de la función renal, hasta el punto de que es preciso reducir las dosis. Con un aclaramiento de creatinina de 35 ml/min, la excreción renal disminuye por debajo del 20 %, lo que conlleva un riesgo de elevación de las concentraciones plasmáticas. Se ha observado que la bleomicina no se dializa con facilidad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales constataron los efectos teratógenos, mutágenos y carcinógenos de la bleomicina. Se prevé la presencia de efectos mutágenos en los seres humanos con la exposición a concentraciones clínicamente significativas.

En lo relativo a la toxicidad para la reproducción, se observaron distintos efectos en el ratón y la rata. No se observó teratogenicidad en el conejo. Las células reproductoras del ratón hembra son más sensibles que las del macho a los efectos citotóxicos y mutágenos de la bleomicina.

Se observaron anomalías cromosómicas en las células de la médula ósea de los seres humanos. Se desconoce la importancia de este efecto para el desarrollo del embrión y el feto de los seres humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (para ajustar pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar pH)

6.2. Incompatibilidades

La bleomicina no se debe mezclar con soluciones de aminoácidos esenciales, riboflavina, ácido ascórbico, dexametasona, aminofilina, bencilpenicilina, carbenicilina, cefalotina, cefazolina, diazepam, furosemida, glutatión, peróxido de hidrógeno, succinato sódico de hidrocortisona, metotrexato, mitomicina, nafcilina, penicilina G, terbutalina o sustancias que contienen grupos sulfhidrilo o tioles. Puesto que la bleomicina forma quelantes con los cationes bivalentes y trivalentes, no se debe mezclar con soluciones que contengan esos iones, en particular las que lleven cobre.

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los especificados en la sección 6.6 («Precauciones especiales de eliminación u otras manipulaciones»).

6.3. Periodo de validez

2 años.

El producto reconstituido y diluido debe usarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera entre 2°C y 8°C

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tubular transparente tipo I de 6 ml, cerrado con un tapón de gmo de bromobutilo y sellado con un precinto de aluminio desprendible.

Disponible en envases de 1 vial, 10 y 100 viales.

Es posible que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución reconstituida es de color amarillo pálido, transparente y de un solo uso. Se debe desechar la solución que no se utilice.

Manipulación segura:

Se deben respetar las directrices generales para la manipulación segura de medicamentos citotóxicos. Se deben adoptar las precauciones necesarias para evitar el contacto con la piel, las mucosas y los ojos. En caso de contaminación, las zonas afectadas se deben lavar con abundante agua.

La orina eliminada hasta 72 horas después de la administración de la bleomicina se debe manipular utilizando vestuario protector.

Todo producto no utilizado o material residual se debe desechar con arreglo a la normativa local.

Instrucciones para la preparación de la solución para inyección o para perfusión:

Para preparar la solución, se deberá disolver todo el contenido de un vial (15.000 UI) en el volumen adecuado de disolvente. A continuación, se extraerán de esta solución las unidades necesarias para el tratamiento.

Inyección intramuscular

Disolver el contenido de un vial en 1-5 ml de solución fisiológica. Si la molestia local es exagerada, puede añadirse un anestésico local a la solución para inyección (p. ej., 1,5-2 ml de clorhidrato de lidocaína al 1 %).

Inyección intravenosa

Disolver el contenido de un vial en 5-10 ml de solución fisiológica.

Perfusión intravenosa

Disolver el contenido de un vial en 200-1.000 ml de solución fisiológica.

Inyección intrarterial

Disolver el contenido de un vial de bleomicina como mínimo en 5 ml de solución fisiológica.

Perfusión intrarterial

Disolver la bleomicina en 200-1.000 ml de solución fisiológica. Se puede añadir heparina para prevenir la trombosis en el lugar de inyección, sobre todo en caso de períodos de perfusión más prolongados.

Inyección subcutánea

Disolver el contenido de un vial como máximo en 5 ml de solución fisiológica. Después de la inyección subcutánea, se produce un retraso de la absorción por lo que se parece a una perfusión IV lenta; esta vía de administración se utiliza rara vez. Deberán tomarse precauciones para evitar la inyección intradérmica.

Instilación intrapleural

Tras el drenaje de la cavidad pleural, la bleomicina se instila disuelta en 100 ml de solución fisiológica a través de una cánula de punción o catéter de drenaje. A continuación, se retira la cánula o el catéter. Para garantizar la distribución uniforme de la bleomicina en la cavidad serosa, se deberá cambiar la posición del paciente cada 20 minutos durante un período de cinco minutos.

Inyección intratumoral

La bleomicina se disuelve en solución fisiológica para obtener una concentración de $1-3 \times 10^3$ UI/ml.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81969

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2018