

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bleomicina Mylan 15.000 UI (Ph. Eur.) = 15 U (USP) polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 10 ml contiene 15.000 UI (Ph. Eur.) = 15 U (USP) de bleomicina (como sulfato de bleomicina)

1 U (USP) es equivalente a 1.000 UI (Ph. Eur.)

1 mg de polvo seco es equivalente a 1.500 UI de bleomicina.

1 ml de la solución reconstituida contiene 1.500 UI de bleomicina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ampolla de disolvente contiene 35,4 mg (1,54 mmoles) de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo de color blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Bleomicina está indicada para 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.

4.2. Posología y forma de administración

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.

La dosis y los intervalos entre inyecciones dependen de la indicación, la forma de administración, la edad y el estado del paciente. Se recomienda ajustar la dosis según la superficie corporal del paciente.

Posología recomendada:

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 de 400×10^3 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. La aparición de estomatitis es el mejor indicador para determinar la tolerancia individual con respecto a la dosis máxima.

Carcinoma testicular

- 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 habitual, 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. La aparición de estomatitis es el mejor indicador para determinar la tolerancia individual con respecto a la dosis máxima.

Linfomas malignos (Hodgkin, no Hodgkin)

- Cuando se utiliza solo, la dosis recomendada es de $5 - 15 \times 10^3$ UI 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.

Terapia intrapleural de derrame pleural maligno

Una dosis única de hasta 60×10^3 UI por vía intrapleural de bleomicina en monoterapia. Se puede encontrar más información en la literatura actual.

Después del drenaje de la cavidad pleural, se perfunde a través de aguja o cánula de drenaje, 60×10^3 UI de bleomicina disuelta en 100 ml de solución salina fisiológica. Tras la administración se elimina la cánula o aguja de drenaje. Puede repetirse la administración si se requiere.

Aproximadamente el 45 % de la Bleomicina se reabsorberá, lo que debe tenerse en cuenta para la dosis total (área de superficie corporal, función renal, función pulmonar).

Terapia de combinación

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

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 bleomicina se usa frecuentemente como componente de pautas quimioterápicas múltiples (por ejemplo, en carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfoma).

Debe tenerse en cuenta la toxicidad en mucosas de la bleomicina al elegir y dosificar productos de toxicidad similar cuando éstos se usan en terapias combinadas.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

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 x 10 ³ UI	15 x 10 ³ UI
70-79	150 – 200 x 10 ³ UI	30 x 10 ³ UI
60-69	200 – 300 x 10 ³ UI	30 – 60 x 10 ³ UI
<60	400 x 10 ³ UI	30 – 60 x 10 ³ UI

Niños

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.

Función renal reducida

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 ha sugerido lo siguiente:

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.

Forma de administración

Inyección intramuscular y subcutánea: disolver la dosis requerida en un máximo de 5 ml de un diluyente adecuado, como cloruro sódico al 0,9 %. Si se produce dolor en el lugar de la inyección puede añadirse un anestésico local (solución de lidocaína al 1 %) a la solución inyectable adecuada.

Administración intravenosa: disolver la dosis requerida en 5-1 000 ml de cloruro sódico al 0,9 % e inyectar lentamente o añadir a una perfusión continua (ver sección 6.6).

Administración intraarterial: se utiliza una perfusión lenta con una solución salina fisiológica.

Inyección intra-pleural: disolver 60 x 10³ UI en 100 ml de cloruro sódico al 0,9 %.

Inyecciones local/intratumoral: la bleomicina en concentraciones de 1 – 3 x 10³ UI/ml de solución se disuelve en cloruro sódico al 0,9 %.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Bleomicina está contraindicada en pacientes:

- Con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Con infección pulmonar aguda o función pulmonar gravemente reducida
- Con toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina o función pulmonar reducida que puede ser indicativo de toxicidad pulmonar relacionada con bleomicina
- Con ataxia telangiectasia

Que están en periodo de lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes tratados con bleomicina, deberá realizarse un estudio de la función pulmonar de forma regular, así como un examen por rayos X del tórax. Esto deberá realizarse hasta 8 semanas después del final del tratamiento. En el caso de radioterapia concomitante en el tórax, podría hacerse con más frecuencia un estudio o examen por rayos X del tórax. Un estudio de la función pulmonar, en particular la medida de la difusión del monóxido de carbono y la capacidad vital, sirve con frecuencia de diagnóstico temprano de una posible toxicidad pulmonar.

Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitaciones basales o una imagen reticular difusa en los rayos X del tórax, debe interrumpirse inmediatamente la administración de bleomicina, hasta que se haya descartado la toxicidad de bleomicina como una posible causa. Se aconseja la administración de antibióticos y si se requiere, de corticosteroides (por ejemplo 100 mg de hidrocortisona por vía intramuscular en forma de succinato sódico al día, durante 5 días, seguido de 10 mg de prednisolona 2 veces al día).

En caso de daño pulmonar como consecuencia de la bleomicina, no se debe administrar más bleomicina (ver sección 4.3).

Aunque la toxicidad pulmonar con bleomicina aumenta de forma clara con una dosis acumulada de 400 U, esto también se puede producir con una dosis considerablemente menor, en particular en pacientes ancianos, pacientes con la función hepática o renal reducida, con previa afectación pulmonar, anterior a la radiación de los pulmones, y en pacientes que reciben oxígeno. En estos casos existe un factor de riesgo para toxicidad pulmonar. En pacientes que han sido tratados con bleomicina no deberían realizarse estudios de la función pulmonar con 100 % de oxígeno. Se recomienda estudios de la función pulmonar con 21 % de oxígeno.

Debido a los efectos de la bleomicina en el tejido pulmonar, los pacientes a los que se ha administrado el medicamento presentan mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno durante una intervención quirúrgica.

La exposición prolongada a concentraciones muy elevadas de oxígeno es una causa conocida de daño pulmonar, pero después de la administración de bleomicina, se puede producir daño pulmonar a concentraciones más bajas de las que normalmente se consideran seguras. Por tanto, el manejo intraoperativo óptimo requiere la administración de la fracción menor de oxígeno inspirado (FIO₂) compatible con una oxigenación adecuada (ver sección 4.5 y 4.8).

La bleomicina debería utilizarse con extrema precaución en pacientes con cáncer de pulmón ya que estos pacientes muestran mayor incidencia de toxicidad pulmonar.

En pacientes ancianos aumenta la sensibilidad a la bleomicina.

Como 2/3 de la dosis administrada de bleomicina se excreta de forma inalterada en la orina, la tasa de excreción se ve afectada en un alto grado por la función renal.

Las concentraciones plasmáticas están fuertemente elevadas cuando se administran dosis normales a pacientes con trastornos de la función renal.

Este producto no deberá administrarse a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia. Los ensayos en animales han mostrado que la bleomicina, como la mayoría de los medicamentos citostáticos, puede presentar características teratogénicas y mutagénicas. En consecuencia, tanto los hombres como las mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

La toxicidad pulmonar de bleomicina parece estar relacionada con la dosis con un aumento destacado cuando la dosis total es superior a 400×10^3 UI. Dosis totales superiores a 400×10^3 UI deberán administrarse con extrema precaución.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico en pacientes que han recibido tratamiento concomitante con bleomicina y otros agentes antineoplásicos.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente a 1,77 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Digoxina: Existen informes de casos de reducción del efecto de la digoxina como resultado de la reducción de la biodisponibilidad oral cuando se combina con bleomicina.

Fenitoína y fosfofenitoína: Existen informes de casos de reducción de los niveles de fenitoína cuando se combina con bleomicina. Existe riesgo de exacerbación de las convulsiones por la disminución de la absorción digestiva de fenitoína debido a los medicamentos citotóxicos, o aumento de la toxicidad o pérdida de eficacia del citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático producido por fenitoína.

No se recomienda el uso concomitante.

Alcaloides de la vinca: En pacientes con carcinoma testicular tratados con una combinación de bleomicina y alcaloides de la vinca, se ha descrito un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud: isquemia de las partes periféricas del cuerpo, que puede llegar a producir necrosis (dedos de las manos, dedos de los pies, nariz).

Vacunas vivas: La vacunación con vacunas vivas tales como la vacuna de la fiebre amarilla, al utilizarse en combinación con agentes quimioterápicos inmunosupresores, ha provocado infecciones graves y mortales. Este riesgo aumenta en sujetos que por su enfermedad subyacente ya están inmunodeprimidos. Usar una vacuna inactivada si existe (poliomielitis). Esta combinación no debe utilizarse.

Sustancias nefrotóxicas, como por ejemplo cisplatino: El daño renal inducido por el cisplatino puede producir un descenso del aclaramiento de bleomicina. En pacientes que reciben bleomicina y cisplatino se ha notificado un aumento de la toxicidad pulmonar, en algunos casos mortal.

Oxígeno: La administración de oxígeno durante la anestesia puede producir fibrosis pulmonar. Los pacientes que han sido tratados con bleomicina presentan mayor riesgo de toxicidad pulmonar cuando se administra oxígeno puro durante una operación. Se recomienda la reducción de la concentración de oxígeno durante la operación y después de la operación (ver sección 4.4 y 4.8).

Radioterapia: La radioterapia concomitante puede aumentar el riesgo de aparición de toxicidad pulmonar y dermatológica.

Un tratamiento de radiación previo o actual del tórax es un factor importante que puede aumentar la incidencia y gravedad de toxicidad pulmonar.

Terapia combinada: Cuando la bleomicina se usa como uno de los fármacos en regímenes de quimioterapia combinada, su toxicidad debería tenerse en cuenta a la hora de elegir y dosificar los medicamentos con un potencial tóxico similar o que produzcan nefrotoxicidad. La adicción de estos fármacos puede requerir un ajuste de las dosis.

Se ha descrito un aumento de toxicidad pulmonar por la administración concomitante de otros agentes con toxicidad pulmonar, por ejemplo, carmustina, mitomicina-C, ciclofosfamida y metotrexato.

Ciclosporina, tacrólimus: Existe excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

Vitaminas: Las vitaminas pueden disminuir la actividad de ciertos antibióticos. La bleomicina puede ser inactivada *in vitro* por ácido ascórbico y riboflavina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos documentados disponibles sobre el uso de bleomicina en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En base a los resultados de estudios en animales y la eficacia farmacológica del producto, hay un riesgo potencial de anomalías embrionales y fetales.

Por lo tanto, la bleomicina no deberá utilizarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Si durante el tratamiento se produce un embarazo, deberá informarse al paciente sobre el riesgo para el bebé y deberá monitorizarse cuidadosamente. Deberá considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. También se recomienda asesoramiento genético para pacientes que deseen tener niños después del tratamiento.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Tanto los pacientes hombres como las pacientes mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la interrupción del tratamiento. Antes del tratamiento deberá solicitar asesoramiento sobre la conservación de espermatozoides debido a la posible esterilidad irreversible por el tratamiento con bleomicina.

Lactancia

Se desconoce si la bleomicina o los metabolitos se excretan por la leche materna. Debido a los posiblemente muy dañinos efectos para el bebé, durante el tratamiento con bleomicina, la lactancia está contraindicada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos que indiquen que bleomicina afecta a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, dados sus efectos adversos, tales como cansancio, náuseas y vómitos, la bleomicina puede influir en la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

4.8. 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 $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Como la mayoría de los citostáticos, la bleomicina puede producir efectos tóxicos tanto agudos como a largo plazo. Los síntomas agudos: anorexia, fatiga, náuseas y fiebre.

Trastornos cardiacos

Raras

Infarto de miocardio, enfermedad cardiaca coronaria.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes

La bleomicina produce supresión leve de la médula ósea. Puede producirse trombocitopenia leve, que desaparece rápidamente después de que el tratamiento ha finalizado. Esto es una consecuencia del aumento del gasto de plaquetas y no puede atribuirse a una reducción de la formación de trombocitos.

Trastornos del sistema nervioso

Se ha notificado parestesia e hiperestesia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes

El efecto adverso más grave es neumonía intersticial, que puede ocurrir durante, o, en casos aislados, después del final del tratamiento con bleomicina. La neumonía intersticial ocurre aproximadamente en el 10 % de los pacientes que reciben bleomicina. La neumonía producida por la bleomicina puede provocar fibrosis pulmonar en casos aislados y ha producido la muerte en aproximadamente el 1 % de los pacientes que reciben bleomicina.

El riesgo de toxicidad pulmonar aumenta con las dosis acumulativas. La toxicidad pulmonar puede ocurrir con dosis acumulativas muy bajas en pacientes ancianos, pacientes que han recibido radiación del tórax o que están recibiendo oxígeno.

Se ha insinuado que los pacientes que reciben bleomicina previamente a una operación, tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar. Cuando se utiliza un porcentaje de oxígeno de más del 21 %, se recomienda una reducción de la concentración del oxígeno administrado durante y después de la operación (ver sección 4.4 y 4.5).

Se producen cambios vasculares en el pulmón, que afectan de forma parcial a la elasticidad de la pared basal. Si se produce tos de origen desconocido, disnea, crepitación basal o imagen reticular difusa en los rayos X del tórax, cualquiera de estos síntomas es una razón para suspender la administración de bleomicina hasta que se haya descartado la toxicidad de bleomicina como causa. No existe un tratamiento específico para la toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina. En algunos casos se ha descrito un efecto beneficioso después de un tratamiento con corticosteroides.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes

La mayoría de los pacientes (hasta el 50 % de los pacientes) que recibieron un tratamiento completo con bleomicina, desarrollaron daño en las mucosas o en la piel (ver subsección “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” de la sección 4.8). Cuando bleomicina se combina con radiación u otros medicamentos tóxicos para las mucosas, puede potenciarse la ulceración de las mucosas.

Pueden producirse efectos adversos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso e inflamación de las mucosas (mucositis, estomatitis), principalmente con dosis altas.

Pueden utilizarse antieméticos. La estomatitis raramente es grave y normalmente desaparece después de la finalización del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes

La mayoría de los pacientes (hasta el 50 % de los pacientes) que recibieron un tratamiento completo con bleomicina, desarrollaron daño en la piel o en las mucosas (ver subsección “Trastornos gastrointestinales” de la sección 4.8). Estos efectos adversos normalmente se producen en la segunda o tercera semana del tratamiento y son normalmente, pero no siempre reversibles.

La pigmentación flagelada es una forma de hiperpigmentación cutánea localizada que se produce en el 8 al 38 % de los pacientes que reciben bleomicina. Las lesiones están relacionadas con la dosis y se muestra como hiperpigmentación lineal que incluye prurito. Engrosamiento, hiperqueratosis, enrojecimiento, sensibilidad e inflamación de las yemas de los dedos, eritema y exantema principalmente en manos y pies, estrías, ampollas, cambios en las uñas, inflamación por la presión de lugares sensibles, tales como codos y pérdida del cabello, raramente son graves y normalmente desaparecen después de la finalización del tratamiento.

También se ha notificado esclerodermia en pacientes que reciben bleomicina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor en los músculos y extremidades.

Trastornos vasculares

Se han descrito episodios de hipotensión en pacientes con enfermedad de Hodgkin, tratados con altas dosis iniciales. Puede producirse hipotensión arterial, tromboflebitis local y oclusión venosa después de la administración intravenosa.

Se ha notificado un síndrome semejante al fenómeno de Raynaud, con isquemia que puede llegar a necrosis de las partes periféricas.

Raras

Daño en los vasos sanguíneos (por ejemplo, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos de la circulación cerebral, inflamación de los vasos sanguíneos del cerebro, denominado síndrome urémico hemolítico).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes

Se han observado en aproximadamente el 1 % de los pacientes, principalmente en pacientes con linfoma, reacciones graves de hipersensibilidad/idiosincrasia similares a anafilaxia clínica. Las reacciones anafilácticas pueden ser inmediatas o retrasarse varias horas, y normalmente ocurren después de la primera o segunda dosis. Consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos, respiración sibilante y puede ser mortal. El tratamiento es sintomático e incluye expansión del volumen, agentes vasopresores, antihistamínicos y corticosteroides.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Puede provocar espermatozoides aneuploides durante y justo después de la quimioterapia con bleomicina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Puede producirse fiebre a las 2 a 6 horas después de la primera inyección (ver subsección “Trastornos del sistema inmunitario” de la sección 4.8). En caso de que continúe la fiebre podría ser necesario administrar antitérmicos. La incidencia de aparición de fiebre disminuye con las siguientes inyecciones.

Puede producirse dolor en el lugar de la inyección o en el área de tumor después de la administración intravenosa o intracavitaria.

Si se utiliza la bleomicina como parte de una pauta de dosificación de quimioterapia múltiple, deberá tenerse en cuenta la toxicidad de bleomicina para la selección y dosificación de otros citostáticos con toxicidad similar.

Puede requerirse modificaciones y cambios de dosis si se administran otros citostáticos.

Se han notificado reacciones agudas con hiperpirexia y colapso cardiorrespiratorio después de inyecciones intravenosas con dosis mayores que las recomendadas.

Raras

Raramente se ha notificado hipotensión, hiperpirexia y casos de muerte relacionados con el medicamento después de la administración intracavitaria de bleomicina.

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 en caso de sobredosis. Las reacciones agudas después de una sobredosis consisten en hipotensión, fiebre, aumento del pulso y síntomas generales de shock. El tratamiento es sintomático con monitorización precisa de la función pulmonar y parámetros hematológicos.

Si hay complicaciones respiratorias el paciente debe tratarse con corticosteroides y antibióticos de amplio espectro. Normalmente las reacciones pulmonares a una sobredosis (fibrosis) no son reversibles, a menos que se diagnostiquen en una fase temprana. La bleomicina no se puede dializar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Agentes antineoplásicos; Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas; Otros antibióticos citotóxicos Clasificación ATC: L01DC01.

La bleomicina es un antibiótico antineoplásico de tipo glucopeptídico aislado del hongo *Streptomyces verticillus*. El fármaco es activo frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y hongos, pero su citotoxicidad impide su uso como un agente antiinfeccioso. El efecto de la bleomicina consiste en la intercalación con cadenas simples y dobles de ADN, produciendo fragmentación de cadenas simples y dobles, lo que inhibe la división celular, crecimiento y síntesis de ADN.

La bleomicina también afecta en menor grado a la síntesis de ARN y proteínas. El factor más importante de la selectividad tisular de bleomicina es la diferencia en la inactividad intercelular. Las células en la fase G2 y M del ciclo celular son las más sensibles. Sin embargo, en la década pasada se han reunido cada vez más pruebas que se refieren al ARN como otra posible diana molecular. Las células escamosas con escaso grado de hidrólisis de bleomicina presentan alta sensibilidad a bleomicina. En tejidos sensibles, así como en tejidos neoplásicos normales, se producen de forma frecuente anomalías cromosómicas como

fragmentación, ruptura de cromátides y translocaciones. No se ha demostrado que la bleomicina tenga efecto inmunosupresor in vitro y no muestra inhibición significativa de la respuesta inmune en pacientes tratados con el fármaco.

Los tumores de alta diferenciación normalmente reaccionan mejor que los anaplásicos.

Se ha estudiado el mecanismo de resistencia tumoral a bleomicina. La inactivación metabólica de la bleomicina mediante una hidrolasa citosólica parece estar involucrada en la aparición de resistencia tumoral a la bleomicina y de mayor sensibilidad a su toxicidad. Tejidos normales con alta actividad intrínseca de hidrolasa de bleomicina tales como hígado, bazo, intestino y médula ósea no son dianas para la toxicidad de bleomicina. Por el contrario, el tejido pulmonar y la piel tienen bajos niveles de hidrolasa y son especialmente sensibles a la toxicidad por bleomicina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bleomicina se administra por vía parenteral. Después de la administración intrapleural o intraperitoneal la bleomicina se absorbe de forma sistémica. Después de la administración intrapleural aproximadamente el 45 % se absorbe en la circulación.

La inyección intramuscular de 15.000 UI en humanos da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de 1 mU/ml (1 µg/ml) en 30 minutos después de la administración. La inyección intravenosa de 15.000 UI en humanos da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de 3,3 mU/ml (3,3 µg/ml).

Distribución

Después de la administración parenteral la bleomicina se distribuye principalmente a través de la piel, pulmones, riñones, peritoneo y linfa. Solo están presentes concentraciones bajas en la médula ósea. En caso de meninges intactas, la bleomicina no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución es aproximadamente 17,5 l/m². La bleomicina atraviesa la placenta.

En plasma la bleomicina se une de forma escasa a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

El metabolismo no se conoce completamente.

La inactivación de bleomicina tiene lugar por degradación enzimática por medio de hidrólisis en plasma, hígado y otros órganos principalmente, y en menor medida en la piel y pulmones.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de una inyección en bolo, el aclaramiento es rápido y se producen dos fases de eliminación. Una fase inicial breve ($t_{1/2\alpha}$; 24 min.) seguida de una fase terminal más larga ($t_{1/2\beta}$; 2-4 horas). Después de una inyección IV en bolo de 15×10^3 UI/m² la concentración plasmática máxima es de 1 a 10 µg/ml. Después de una perfusión i.v. continua la semivida de eliminación puede aumentar a 9 horas aproximadamente.

Alrededor de 2/3 de la cantidad de bleomicina administrada se excreta de forma inalterada por la orina. La tasa de excreción se ve afectada de forma importante por la función renal.

Las concentraciones plasmáticas se elevan de manera importante cuando se administran dosis normales a pacientes con trastornos en la función renal.

La bleomicina no se dializa bien.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En base a sus propiedades farmacológicas, la 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 la 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Disolvente:

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Las soluciones de bleomicina no deben mezclarse con soluciones que contengan aminoácidos esenciales, riboflavina, ácido ascórbico, dexametasona, teofilina (aminofilina), furosemida, carindacilina, cefalotina sódica, terbutalina, hidrocortisona, carbenicilina, nafcilina, bencilpenicilina, cefazolina, metotrexato y mitomicina debido a incompatibilidades químico-farmacéuticas o físicas.

Sustancias de tipo sulfidriolo (por ejemplo, glutatión) eliminan los efectos de bleomicina.

Como la bleomicina forma agentes quelantes con cationes bi- y trivalentes, no se debe mezclar con soluciones que contengan dichos iones (en particular cobre).

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a 25 °C.

Solución reconstituida:

Desde un punto de vista microbiológico el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de la utilización son responsabilidad del usuario, y normalmente no deberán ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y dilución hayan tenido lugar en condiciones de asepsia controlada y validada.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el envase cerrado y 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 polvo:

Viales de vidrio tipo I incoloro de 10 ml, cerrados con tapón de butilo de color gris.

Ampolla de disolvente:

Ampolla de vidrio neutro de clase I.

Cada envase contiene:

1 ó 100 viales monodosis de polvo con 15.000 UI (Ph. Eur.) = 15 U (USP) de bleomicina, y
1 ó 100 ampollas monodosis de disolvente con 10 ml de disolvente para Bleomicina Mylan

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Destruir la fracción no utilizada.

Preparación de la solución:

- Para la administración intramuscular o subcutánea, la dosis requerida se disuelve en 5 ml de la solución de la ampolla de disolvente. Si ocurre dolor en el lugar de la inyección se puede añadir un anestésico local.
- Para la administración intravenosa, la dosis requerida se disuelve en 5-10 ml de cloruro sódico al 0,9 % si se inyecta lentamente o en 200-1 000 ml de cloruro sódico al 0,9 % si es mediante perfusión continua.
- Para la administración intra-arterial se realiza una perfusión lenta en cloruro sódico al 0,9 %.
- Para la administración intra-cavitaria se disuelven 60 000 UI en 100 ml de cloruro sódico al 0,9 %.
- Para administración local, la bleomicina se disuelve en cloruro sódico al 0,9 % en concentraciones de 1 000-3 000 UI de bleomicina por ml de solución.

Manipulación

Deben tomarse las precauciones habituales para la preparación y administración de otros compuestos citostáticos.

La preparación debe llevarse a cabo por personal especializado entrenado. Debe advertirse a las mujeres embarazadas que eviten manipular efectos citotóxicos. La preparación debe realizarse en condiciones de asepsia. Debe realizarse en un área designada a tal efecto. Está prohibido fumar, comer o beber en esta área. Como medidas de protección se incluye el uso de guantes, mascarillas, gafas protectoras y ropa de protección. Se recomienda la utilización de cabinas de laboratorio con flujo laminar (LAF). Durante la administración se deben utilizar guantes. Con el procesamiento de los residuos, se debe tener en cuenta la naturaleza citotóxica de esta sustancia. Debe evitarse el contacto directo con la piel, ojos y mucosas. En caso de contacto directo, lavar inmediatamente con agua abundante. Para la limpieza de la piel puede utilizarse jabón.

Se deben manejar con precaución las heces y los vómitos.

Eliminación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para medicamentos citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
C/ General Aranzaz, 86
28027 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

49313

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

Fecha de la primera autorización: 28/abril/1971

Fecha de la última renovación: 28/agosto/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023