



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIKABLEOCINA[®] Liofilizado para Solución Inyectable
(Bleomicina Clorhidrato)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nikableocina[®] Liofilizado para Solución Inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene: 15 mg de Bleomicina HCl inyectable liofilizada.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para Solución Inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

- Cáncer de la piel incluyendo cáncer del pene, escroto y vulva.
- Cáncer de la cabeza y cuello, cáncer del maxilar, lengua, labios, faringe, laringe, cavidad oral etc.
- Cáncer esofágico.
- Cáncer pulmonar; especialmente broncogénico primario o metástasis de carcinoma de células escamosas.
- Cáncer cérvico uterino
- Linfoma maligno; retículo sarcoma. Enfermedad de Hodgkin, etc.
- Tumor cerebral especialmente glioma.

4.2 Posología y Método de Administración

Inyección Intramuscular o subcutánea: Disolver 15 a 30 mg de potencia de Bleomicina en menos de 5 ml de suero fisiológico etc, e inyectar por vía intramuscular o subcutánea. En caso de cáncer de la piel, cabeza y cuello la Bleomicina es inyectada en una concentración de no más de 1 mg de Potencia en la región circundante del foco.

Inyección intraarterial: Disolver 5 a 15 mg de potencia de Bleomicina en suero fisiológico, solución glucosada etc, e inyectar arterialmente de una sola vez o por infusión a través de todo el día.

Inyección Intravenosa: Disolver 15 a 30 mg de potencia de Bleomicina en 5 a 20 ml de una solución de suero fisiológico solución glucosada etc, e inyectar lentamente por vía intravenosa. En

caso de pirexia reducir la dosis simple a 5 mg de potencia o menos e inyectar más frecuentemente como por ej. dos veces al día diariamente.

Frecuencia de la inyección: Dos veces a la semana en el periodo de los casos ajustándose de acuerdo a la condición del paciente en un rango que va desde una inyección diaria a una semanalmente.

Dosis total

La dosis total Bleomicina es usualmente de 300 a 450 mg de potencia hasta hacer desaparecer el tumor, después de la desaparición del tumor deben administrarse dosis suplementarias adecuadas. La dosis promedio en estos casos es de 15 mg de potencia una vez a la semana e inyectarse por vía Intravenosa aproximadamente 10 veces.

4.3 Contraindicaciones

Nikableocina está contraindicada en:

- Pacientes con infección pulmonar aguda, o con hallazgos en la radiografía de tórax que sugieren cambios fibróticos difusos o función pulmonar bastante reducida.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o reacción idiosincrática a análogos de la bleomicina.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

La toxicidad pulmonar de la bleomicina está relacionada con la dosis y con la edad. También puede producirse al administrar dosis bajas, en especial en pacientes ancianos, en pacientes con disminución de la función renal, enfermedad pulmonar preexistente, radioterapia torácica anterior o concurrente y en pacientes que requieren administración de oxígeno. Se ve considerablemente potenciada mediante la radiación torácica y la hiperoxia utilizada durante la anestesia quirúrgica.

El primer síntoma asociado a la toxicidad pulmonar de la bleomicina es la disnea. El primer signo son los estertores leves. Si se observan cambios pulmonares, se debe suspender el tratamiento hasta que se pueda determinar si están relacionados con el medicamento. Se debe tratar a los pacientes con antibióticos de amplio espectro y corticosteroides.

Los pacientes en tratamiento con bleomicina deben someterse a radiografías de tórax cada semana. Se deben seguir realizando por hasta 4 semanas después de haber finalizado el ciclo terapéutico y los pacientes deben seguir en revisión clínica por aproximadamente 2 meses. Si se produce falta de aliento o infiltrados pulmonares imposibles de atribuir claramente a un tumor o a una enfermedad pulmonar coexistente, se debe suspender de inmediato la administración del medicamento y se debe tratar a los pacientes con corticosteroides y un antibiótico de amplio espectro. El oxígeno en concentraciones altas debe usarse con precaución en estos casos.

No se deben realizar pruebas de función pulmonar con oxígeno al 100% en los pacientes que han sido tratados con bleomicina. Como alternativa, se recomiendan pruebas de función pulmonar con un 21% de oxígeno.

Al administrar bleomicina antes de una operación, se debe utilizar oxígeno en bajas concentraciones durante la operación y después de la misma.

Los pacientes se deben monitorear cuidadosamente en las siguientes condiciones y se debe reducir la posología de bleomicina o prolongar el intervalo de la dosis según la observación clínica del paciente.

Estas condiciones clínicas incluyen lo siguiente:

- Pacientes tratados anteriormente o de manera concurrente con radiación torácica pueden desarrollar una toxicidad más frecuente o severa.
- Pacientes con un deterioro renal importante debe usarse con precaución ya que la depuración puede verse reducida y puede aumentar la toxicidad.
- Utilícelo con precaución en pacientes con una enfermedad cardíaca o disfunción hepática severas, ya que puede aumentar la toxicidad.
- Utilícelo con precaución en pacientes con varicela, ya que pueden producirse disfunciones sistemáticas mortales.

Debido a que el tratamiento con bleomicina puede dar origen a shock, si surgen alteraciones, suspenda el tratamiento con bleomicina de inmediato y tome las medidas pertinentes. (Dado que es probable que se produzca shock en pacientes con linfomas malignos en la 1^{ra} o 2^{da} administración, puede comenzar este tratamiento con una dosis más baja y una vez que se haya establecido la inexistencia de reacciones agudas al medicamento, aumentar la dosis al nivel habitual).

Al administrar bleomicina, peplomicina u otros análogos de la bleomicina a largo plazo, se cree que la toxicidad es acumulable, por lo que la administración debe realizarse con cuidado.

Debe prestarse especial atención a la aparición o la exacerbación de infecciones y a tendencias al sangrado.

En los adultos o adolescentes con capacidad reproductiva, se deben considerar los efectos sobre las glándulas sexuales.

Administración intravenosa

Puede producirse dolor vascular, por lo que es importante prestar especial atención a la concentración de la inyección y a la velocidad de administración. La administración intravenosa debe ser lo más lenta posible.

Administración intramuscular

Evite las inyecciones repetidas en el mismo lugar y en lugares inervados, en especial si se administra el producto a pacientes pediátricos. Si la inserción de la aguja de inyección produce un dolor intenso o si la sangre fluye hacia la jeringa, retire la aguja de inmediato e inyecte en otro lugar.

4.5 Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción

Al utilizar la bleomicina como uno más de varios medicamentos en regímenes de quimioterapia múltiples, se debe tener en cuenta la toxicidad de la bleomicina al seleccionar la posología de

medicamentos con un potencial tóxico similar. La adición de otros medicamentos citotóxicos puede requerir cambios y alteraciones en la dosis. Se ha observado aumento de la toxicidad pulmonar al administrar bleomicina con cisplatino.

La radioterapia torácica y/o la administración de agentes antitumorales (p. ej., cisplatino) anteriores o concurrentes son factores importantes en el aumento de la incidencia y la severidad de los casos de toxicidad pulmonar, tales como neumonía intersticial o fibrosis pulmonar.

La radioterapia anterior o concurrente a la cabeza o al cuello es un factor que aumenta la estomatitis y puede deteriorar la estomatitis angular. Puede causar inflamación de la mucosa faringo-laríngea, lo cual en algunos casos puede producir ronquera.

Debido a que la bleomicina sensibiliza el tejido pulmonar, los pacientes que han sido tratados con bleomicina antes de una operación corren mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar al administrar oxígeno en una cirugía y se recomienda disminuir la concentración de oxígeno inhalado durante y después de una operación (**Consulte la Sección 4.4**).

En los pacientes tratados por un cáncer testicular con una combinación de bleomicina y alcaloides de vinca, se ha informado un síndrome que se corresponde con la enfermedad de Raynaud, una isquemia que puede generar una necrosis en las zonas periféricas del cuerpo (los dedos y la punta de la nariz).

Se han observado las siguientes incompatibilidades clínicas:

- Es posible que los citotóxicos reduzcan la absorción de fenitoína.
- Se debe evitar la administración concomitante de bleomicina y clozapina debido a un aumento del riesgo de agranulocitosis.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se recomienda administrar este medicamento en pacientes embarazadas o en mujeres presuntamente embarazadas. Se debe evitar el uso de bleomicina en la medida de lo posible durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre.

Lactancia

No se debe administrar bleomicina a madres en etapa de lactancia.

Fertilidad

La bleomicina puede causar malformaciones congénitas. No se recomienda concebir durante el tratamiento ni seis meses después del mismo. Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento ni seis meses después del mismo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para conducir y usar máquinas dependerá de su estado de salud y debería ser evaluada en cooperación con el médico.

4.8 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en 1613 pacientes tratados con bleomicina fueron manifestaciones pulmonares, tales como neumonía intersticial y fibrosis pulmonar (10,2%), esclerosis dérmica y pigmentación (40,6%), fiebre y escalofríos (39,8%), alopecia (29,5%), anorexia y pérdida de peso (28,7%), malestar general (16,0%), náuseas y vómitos (14,6%), estomatitis (13,3%) y cambios en las uñas (11,2%).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente de ≥1/100 a <1/10	Poco Frecuente ≥1/1000 a <1/100
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos los quistes y pólipos)			Dolor en el lugar del tumor
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, mielosupresión, neutropenia, trombocitopenia, hemorragia
Trastornos metabólicos y alimentarios	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Mareos, confusión
Trastornos vasculares		Hemorragia, hipotensión	Shock; hipertrofia de la pared venosa; estenosis venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía intersticial; fibrosis pulmonar, disnea	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia pulmonar, embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Pérdida de peso; náuseas; vómitos; estomatitis, mucositis	Estomatitis angular	Diarrea
Trastornos hepatobiliares			Lesión hepatocelular
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia; hipertrofia cutánea; pigmentación; deformación y decoloración de las	Erupción; urticaria; eritroderma, induración	

	uñas; dermatitis por rascado, estrías, formación de vesículas, caída del cabello		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Esclerodermia		
Trastornos Renales y Urinarios			Oliguria; disuria; polaquiuria; retención urinaria; poliuria; sensación de orina residual
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fiebre; escalofríos intensos; malestar		Induración en el lugar de la inyección; dolor en la zona tumoral, flebitis

Al igual que la mayoría de los agentes citotóxicos, la bleomicina puede dar origen a efectos citotóxicos inmediatos y tardíos. El efecto más inmediato es la fiebre el día de la inyección. También puede producirse anorexia o náuseas. Ocasionalmente, se ha informado dolor en el lugar de la inyección o en la región del tumor; otros efectos adversos raros son hipotensión y tromboflebitis local luego de la administración intravenosa.

Puede desarrollarse fiebre con un tiempo de retraso de 4 a 5 horas o más después de la administración de este medicamento. Debido a la existencia de una relación de respuesta a la dosis entre la fiebre y la dosis administrada en un momento específico, si la fiebre es severa, se deben tomar las medidas pertinentes tales como administrar una dosis menor en intervalos más breves o agentes antihistamínicos y antipiréticos antes y/o después de la administración de este medicamento.

La mayoría de los pacientes sometidos a un ciclo completo de bleomicina desarrollan lesiones cutáneas o de la mucosa oral. La induración, la hiperqueratosis, el enrojecimiento, la sensibilidad y la inflamación de las puntas de los dedos, las estrías en las uñas, la formación de ampollas en puntos de presión, tales como los codos, la caída del cabello y la estomatitis, rara vez son de carácter serio y normalmente desaparecen poco después de haber finalizado el ciclo terapéutico.

El efecto tardío más serio es la neumonía intersticial, la que puede desarrollarse durante o a veces después de un ciclo terapéutico. A veces, esta afección puede convertirse en una fibrosis pulmonar mortal, aunque estos casos son raros en las dosis recomendadas. La radioterapia torácica anterior o concurrente es un factor importante en el aumento de la incidencia y la severidad de la toxicidad pulmonar.

Se han observado algunos casos de reacciones fulminantes con hiperpirexia y colapso cardiorrespiratorio luego de inyecciones intravenosas de dosis mayores a las recomendadas. Rara vez, se ha informado hipotensión, hiperpirexia y muertes relacionadas con el medicamento luego de la instilación intracavitaria de bleomicina.

Durante la farmacovigilancia, se han informado los siguientes eventos: sepsis, pancitopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, dolor de pecho, infarto de miocardio, síndrome de Raynaud, embolia, trombosis, isquemia digital e infarto cerebral.

4.9 Sobredosis

La reacción aguda a una sobredosis de Bleomicina incluiría probablemente hipotensión, fiebre, aumento del pulso y síntomas generales de shock.

El tratamiento es puramente estrictamente sintomático. En caso de complicaciones respiratorias el paciente debería ser tratado con un corticoesteroide y un antibiótico de amplio espectro. No hay un antídoto específico para la bleomicina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Código ATC: LO1D C01, otros antibióticos citotóxicos.

La bleomicina es un glucopéptido soluble en agua con actividad citotóxica. Se cree que el mecanismo de acción de la bleomicina implica la ruptura de cadena simple del ADN, lo que genera la inhibición de la división celular, el crecimiento y la síntesis de ADN en las células tumorales.

Además de sus propiedades antibacterianas y antitumorales, la bleomicina está relativamente exenta de actividad biológica. Al inyectarse por vía intravenosa, puede producir un efecto similar a la histamina en la presión arterial y aumentar la temperatura corporal.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La bleomicina se administra por una vía parenteral. Luego de la administración intravenosa (I.V.) de una dosis en bolo de 15×10^3 UI/m² de superficie corporal, se alcanzan concentraciones máximas de entre 1 y 10 UI en el plasma. Luego de la inyección intramuscular (I.M.) de 15×10^3 UI, se han informado concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 UI/mL. La concentración plasmática máxima se alcanza 30 minutos después de una inyección I.M. La infusión continua de bleomicina en 30×10^3 UI al día por entre 4 y 5 días, generó una concentración plasmática promedio en estado de equilibrio de entre 100 y 300 UI/mL. Luego de inyecciones I.V. de bleomicina en una dosis de 15×10^3 UI/m² de superficie corporal, el área bajo la curva de concentración sérica, en promedio, es de 300 UI x min x mL⁻¹.

La bleomicina solamente se une a las proteínas plasmáticas en un grado leve. La bleomicina se distribuye rápidamente en los tejidos corporales, con las concentraciones más altas en la piel, los pulmones y los ganglios linfáticos. Se observan concentraciones bajas en la médula ósea. La bleomicina no se pudo detectar en el líquido cefalorraquídeo luego de la inyección intravenosa. La bleomicina parece atravesar la barrera placentaria.

Aún no se conoce por completo el mecanismo de biotransformación. La inactivación se produce durante la descomposición enzimática de la bleomicina hidrolasa, principalmente en el plasma, el hígado y otros órganos y a un grado mucho menor en la piel y los pulmones. Al administrar bleomicina en inyección de bolo I.V. en una dosis de 15×10^3 UI/m² de superficie corporal, las vidas medias iniciales y terminales fueron de 0,5 y 4 horas respectivamente. Al administrarla en una infusión intravenosa continua en una dosis de 30×10^3 UI al día por entre 4 y 5 días, la bleomicina desaparece del plasma con vidas medias iniciales y terminales de aproximadamente 1,3 horas y 9 horas, respectivamente. Aproximadamente dos tercios del medicamento administrado se eliminan en estado inalterado en la orina, probablemente por filtración glomerular. Aproximadamente un 50% se recupera en la orina en las 24 horas posteriores a una inyección I.V. o I.M. Por ende, la tasa de eliminación se ve altamente influenciada por la función renal; las concentraciones plasmáticas

son mucho mayores si se administran las dosis habituales a pacientes con deterioro renal con una eliminación máxima de solamente un 20% en 24 horas. Las observaciones indican que resulta difícil eliminar la bleomicina del cuerpo mediante diálisis.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

No tiene.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Período de Eficacia

Nikableocina Liofilizado para Solución Inyectable: 36 meses.

6.4 Condiciones de Almacenamiento

Almacenar entre 2°C y 8°C sin congelar. Proteger de la luz.

6.5 Instrucciones para su uso/manejo

Una vez disuelto el liofilizado en suero fisiológico utilizar de inmediato.

Documento de Referencia utilizado para la actualización: UK SPC Versión 31-Mayo-2016

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Fono: 2-22412035