



# BLEOMICINA

Versión: 0

Fecha: 10/08/20

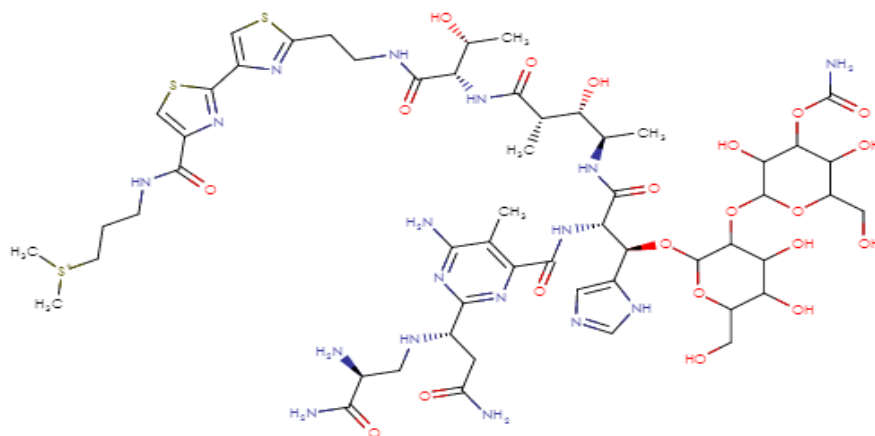
## GENERALIDADES

**Denominación común internacional:** Sulfato de bleomicina

**Sinonimias:** No tiene

**Nomenclatura IUPAC:** 3-[[[2-[2-[2-[[[(2S,3R)-2-[[[(2S,3S,4R)-4-[[[(2S,3R)-2-[[6-amino-2-[(1S)-3-amino-1-[[[(2S)-2,3-diamino-3-oxopropyl]amino]-3-oxopropyl]-5-methylpyrimidine-4-carbonyl]amino]-3-[[[(2R,3S,4S,5S,6S)-3-[[[(2R,3S,4S,5R,6R)-4-carbamoyloxy-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-3-(1H-imidazol-5-yl)propanoyl]amino]-3-hydroxy-2-methylpentanoyl]amino]-3-hydroxybutanoyl]amino]ethyl]-1,3-thiazol-4-yl]-1,3-thiazole-4-carbonyl]amino]propyl-dimethylsulfanium.

**Estructura química:**



**Familia:** Antibiótico antitumoral glucopeptídico producido por streptomyces verticillus.

### MECANISMO DE ACCIÓN:

La bleomicina inhibe la síntesis del ADN al unirse a él y producir la escisión de las bases libres como resultado de la ruptura de enlaces simples, y en menor medida de enlaces dobles. Este es su principal

mecanismo de acción. También puede inhibir la síntesis de ARN y proteínas. La bleomicina actúa como un agente esclerosante cuando se administra por vía intrapleural para el tratamiento de la efusión pleural maligna.

El fármaco es específico del ciclo celular para la fase G, la fase M y la fase S 4.

**FARMACOCINÉTICA:**

Absorción: T máx. IM 30 a 60 min

T máx. intrapleural 30 a 60 min

Biodisponibilidad IM: 100%

Biodisponibilidad intrapleural 40-45 %

Distribución: Se distribuye principalmente en piel, pulmones, riñones, peritoneo y linfa. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Atraviesa la placenta. Se une en forma escasa a plasmáticas.

Metabolismo: La inactivación tiene lugar por degradación enzimática por medio de hidrólisis en plasma e hígado principalmente y en menor medida en piel y pulmones.

Eliminación: Se elimina por orina el 70 % de la dosis administrada en forma inalterada. La tasa de excreción se ve afectada de manera importante por la función renal. La bleomicina no se dializa bien.

Vida media: 2 (administrada en bolo) a 8.6 h (administrada en infusión continua).

**PRESENTACIÓN:** Frasco ampolla 15 UI. Polvo liofilizado.

**Clasificación NIOSH:** Grupo 1

**PREPARACIÓN**

**Reconstitución**

Solvente	Volumen ml	Cc final UI/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
AD/SF	1-5 (IM/SC) <sup>3</sup>	15-3	No requiere	NO	Sc. Transparente	24 h	HEL / T.AMB
	5-10 (IV, IP) <sup>3</sup>	3-1,5					

## Dilución

Solvente	CC final	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF	0,3- 3 UI/ ml (IV)	SI	NO	24 h	HEL / T.AMB
	15-120 UI/100 ml (IP) <sup>4,3</sup>				

## ADMINISTRACIÓN

**Poder emetógeno:** Mínimo

**Vía de administración:** IM, SC, IV, IP.

**Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones:** No agresivo

**Premedicación /medicación concomitante recomendada:** En administración IM si hay dolor puede adicionarse solvente indoloro a la preparación.

**Tiempo de infusión:**

- EV: administrar lentamente, durante al menos 10 minutos
- IM o SC puede causar dolor en el sitio de inyección
- Intrapleural: 60 -120 UI en 100 ml SF

Monitorear hipersensibilidad, particularmente luego de las primeras dos dosis en pacientes con linfoma.

**Orden de infusión según esquemas combinados:** Sin datos.

## POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

Las dosis expresadas a continuación están expresadas en UI (UI= 1 mg= 1 USP unit)

### LINFOMA DE HODKIN

- Esquema ABVD: 10 UI/m<sup>2</sup>/día los días 1 y 15 del ciclo de tratamiento de 28 días (en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina).
- Esquema BEACOPP: 10 UI/m<sup>2</sup> el día 8 de un ciclo de 21 días (en combinación con etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona).

## **CANCER TESTICULAR**

Esquema BEP: 30 UI/dosis los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 21 días (en combinación con etopósido y cisplatino).

## **CANCER DE CÉLULAS GERMINALES OVÁRICAS**

Esquema BEP: 30 UI/dosis los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 21 días (en combinación con etopósido y cisplatino).

## **DERRAME PLEURAL MALIGNO**

Intrapleural: 60 UI como una instilación simple, diluir en 50 a 100 ml de SF.

## **CANCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

**Cabeza y cuello** (incluyendo boca, lengua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, labios, mucosa bucal, gingival, epiglotis, piel, laringe).

10-15 UI/m<sup>2</sup> IM/EV una o dos veces/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 UI.

**Pene** 10 a 20 U/m<sup>2</sup> IV/IM/SC una o dos veces a la semana.

**Cuello del útero y vulva** 10 a 20 U/m<sup>2</sup> IV/IM/SC una o dos veces a la semana.

## **CARCINOMA DE ESÓFAGO (USO OFF LABEL)**

No han sido definidos aún la dosis y frecuencia óptimos, los ensayos clínicos han usado 10 UI/m<sup>2</sup> IV en el día 3 después de cisplatino, seguido de una infusión continua de 10 UI/m<sup>2</sup>/ día del día 3 al 6, después de cisplatino.

## **LINFAGIOMA (USO OFF LABEL)**

8 UI en inyección intralesional después de aspiración; podría administrarse una segunda inyección después de 14 días.

## **VERRUGA VULGARIS (USO OFF LABEL)**

1 UI/ml (inyección simple) mediante una técnica de punción múltiple usando una aguja de vacunación bifurcada.

## TOXICIDAD

### AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal:

- CrCl  $\geq$ 50 mL/minuto: no es necesario ajustar la dosis
- CrCl 40 a 50 ml/minuto: Reducir la dosis al 70% de la dosis normal
- CrCl 30 a 40 ml/minuto: Reducir la dosis al 60% de la dosis normal
- CrCl 20 a 30 ml/minuto: Reducir la dosis al 55% de la dosis normal
- CrCl 10 a 20 ml/minuto: Reducir la dosis al 45% de la dosis normal
- CrCl 5 a 10 ml/minuto: Reducir la dosis al 40% de la dosis normal
- Hemodiálisis: No es necesaria dosis de suplementación en pacientes luego de la hemodiálisis

Ajuste de dosis por disfunción hepática: no es necesario realizar ajustes

Otros ajustes:

Ajuste por toxicidad pulmonar:

- Discontinuar hasta determinar que la toxicidad no está relacionada con la droga. La incidencia de toxicidad pulmonar es mayor en pacientes de más de 70 años y para dosis totales por encima de 400 UI. Se recomienda monitoreo.
- Capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO)  $<$ 30% a 5% de la basal: discontinuar el tratamiento.
- Capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono corregida por contenido de hemoglobina [DLCOc] si disminuye más del 25% durante la terapia (comparado con línea basal): considerar discontinuar el tratamiento con bleomicina para evitar posterior toxicidad pulmonar.

## EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos $>$ 10 %	Efectos adversos 1- 10%
Cardiovasculares	Flebitis	
SNC	Dolor tumoral	

<b>Dermatológico</b>	Hiperpigmentación (50%); estrías atróficas, eritema, exfoliación de la piel, particularmente en las superficies palmar y plantar, hiperqueratosis, vesiculación localizada, rash cutáneo, esclerosis cutánea, alopecia, cambios ungueales ( $\leq 50\%$ )	Onicosis, prurito, engrosamiento de la piel
<b>Gastrointestinal</b>	Estomatitis, mucositis ( $\leq 30\%$ ), anorexia	
<b>Endocrino y metabólico</b>	Pérdida de peso	
<b>Respiratoria</b>		Taquipnea, rales, pneumonitis intersticial (aguda o crónica), fibrosis pulmonar ( $\leq 5\%$ a $10\%$ ), hipoxia (1%)
<b>Hipersensibilidad</b>		Reacción anafiláctica (incluyendo escalofríos, confusión, fiebre, hipotensión, sibilancias; el inicio puede ser inmediato o retrasado por varias horas; incluye reacción idiosincrásica en el 1% de los pacientes con linfoma)
<b>Neuromuscular y esquelético</b>		Esclerodermia (difusa)
<b>Otras</b>	Reacción febril aguda (25 al 50%)	

## BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00290> Último acceso 10/08/2020
2. SEFH Medicamentos citostáticos 4ta edición electrónica. Disponible en <https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf> Último acceso 10/08/2020
3. Micromedex. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 10/08/2020.
4. BCCANCER. Disponible en [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bleomycin\\_monograph\\_1Dec2014.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bleomycin_monograph_1Dec2014.pdf) Último acceso 10/08/2020.
5. UpToDate <https://www.uptodate.com> Último acceso 31/03/2020.
6. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=69> Último acceso 10/08/2020.
7. Ficha técnica Bileco® Ivax. Disponible en <https://www.teva.com.ar/globalassets/argentina-files--global/pdf-product-catalog/bileco-prescribir-10616---04-16-4017--ip-427441-0616.pdf> Último acceso 10/08/2020.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 1.2019. Disponible en [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf). Último acceso 10/08/2020.
9. European Society for Medical Oncology. Management of chemotherapy extravasation ESMO Clinical Practice Guidelines. Disponible en <https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/chemotherapy-extravasation>. Último acceso 10/08/2020.

Versión	Fecha	Descripción	Responsables
0	10/08/2020	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia