

a pneumonia induzida pela bleomicina produz opacidade não-específica, geralmente nos campos pulmonares inferiores. A diminuição do volume pulmonar total e da capacidade pulmonar vital são as alterações mais comuns nos testes da função pulmonar, porém não são fatores indicativos do desenvolvimento de fibrose pulmonar. A metaplasia escamosa bronquiolar, macrófagos reativos, células atípicas do epitélio alveolar, edema fibrinoso e fibrose intersticial são alterações microscópicas dos tecidos que ocorrem devido à toxicidade da bleomicina. Em estágio agudo, pode ocorrer alteração capilar e exudação fibrinosa para os alveolos, produzindo alteração semelhante à formação da membrana hialina e progredindo para uma fibrose intersticial difusa, semelhante à síndrome de Hamman-Rich. Estas observações microscópicas não são específicas, visto que podem ser observadas em pneumonites por irradiação ou por pneumocisto e outras condições. Para a monitorização da toxicidade pulmonar, são recomendadas radiografias do tórax a cada 1 ou 2 semanas e se alterações pulmonares forem observadas, o tratamento deve ser suspenso até que se defina a correlação com a droga. Recomenda-se que a DL_{co} seja monitorizada mensalmente, visto que estudos recentes sugerem que a medida sequencial da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DL_{co}), durante o tratamento com bleomicina, pode ser um indicador de toxicidade pulmonar subclínica. O medicamento deve ser suspenso se a DL_{co} cair para menos de 30-35% do valor prévio do tratamento. Quando o oxigênio é administrado na intervenção cirúrgica, os pacientes tratados com bleomicina apresentam maiores riscos de desenvolver toxicidade pulmonar. Porém, os danos ocorridos aos pulmões mediante exposição prolongada de altas concentrações de oxigênio durante a administração de bleomicina, também podem ocorrer mediante exposição a concentrações usualmente consideradas seguras.

Algumas medidas são sugeridas como preventivas:

1. Manter a FI O₂ em concentrações próximas ao ar ambiente (25%) durante a cirurgia e no período pós-operatório;
2. Monitorar cuidadosamente a infusão de fluidos, concentrando-se mais na administração de colóides do que na de cristalóides.

Durante as infusões de bleomicina foi raramente relatado o aparecimento repentino de uma síndrome de dor torácica aguda, sugerindo uma pleuro-pericardite. Embora cada paciente deva ser avaliado individualmente, ciclos adicionais de bleomicina não parecem ser contra-indicados.

Reações idiossincráticas: Em aproximadamente 1% dos pacientes com linfoma tratados com bleomicina, têm sido observadas reações idiossincráticas (hipotensão, confusão mental, febre, calafrios e chiados), semelhantes clinicamente à anafilaxia, e que ocorrem geralmente após a primeira ou segunda dose. O tratamento é sintomático, incluindo expansão de volume, agentes pressóricos, anti-histamínicos e corticoides.

Dermatológicas: Estas são as reações adversas mais frequentes, ocorrendo em 50% dos pacientes tratados. A toxicidade cutânea é uma manifestação relativamente tardia. Normalmente se desenvolvem na segunda ou terceira semana após administração de 150 e 200 unidades de bleomicina. Consistem em eritema, estrias, vesículas, hiperpigmentação e calor na pele. Hiperqueratose, alterações ungueais, alopecia, prurido e estomatite também têm sido relatados. Foi necessária a interrupção do tratamento com bleomicina em 2% dos casos, devido aos efeitos tóxicos dermatológicos. Foram relatadas alterações cutâneas similares à esclerodermia como parte da farmacovigilância.

Outras: toxicidades vasculares coincidentes com o uso de bleomicina em associação com outros agentes antineoplásicos foram esporadicamente relatadas. Os eventos podem incluir infarto agudo do miocárdio, acidente cerebrovascular, microangiopatia trombótica (núcleo hemolítico-urêmica) ou arterite cerebrovascular.

Existem relatos da ocorrência do fenômeno de Raynaud em pacientes tratados com bleomicina e sulfato de vimblastina com ou sem cisplatina ou, em alguns casos com a bleomicina isolada. Não se sabe a causa do fenômeno de Raynaud nesses casos e é devido ao sulfato de vimblastina, a hipomagnesemia ou a combinação de qualquer destes fatores.

Febre, calafrios e vômitos são frequentemente relatados como efeitos colaterais. Anorexia e perda de peso são comuns e podem persistir por muito tempo após o término do tratamento. Dor no local do tumor, flebite e outras reações locais têm sido pouco referidas. Mal estar também pode ocorrer.

SUPERDOSAGEM

A toxicidade pulmonar ocorre em cerca de 10% dos pacientes tratados, deste modo, doses totais acima de 400 unidades devem ser administradas com muita cautela. Em aproximadamente 1% deles, a pneumonite não-específica induzida pela bleomicina evolui para fibrose pulmonar e óbito. O tratamento de reações idiossincráticas é sintomático e pode utilizar a expansão de volumes, agentes pressores, anti-histamínicos e corticoides.

ARMAZENAGEM

O produto deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 e 8°C. O produto não pode ser diluído com solução de dextrose (soro glicosado).

TECNOMICINA® é estável por 24 horas a 25°C quando diluída em solução fisiológica e armazenada em embalagem de PVC.

IV) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS-1.2214.0020

Resp. Téc.: Dra. Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960

Tecnomicina 15 U Pó Liófilo Injetável

Fabricado por: Laboratórios IMA S.A. I.C.

Calle Palma, 281/76 (CP. 1426) - Capital Federal - Argentina

Para: Asofarma S/A - Av. Gral. Gregorio Las Heras, nº 5090 - V. Martelli

Provincia Buenos Aires – Argentina

Diluyente (Solução Fisiológica 0,9% - 10 mL)

Fabricado por Eurofarma Laboratórios Ltda

Av. Vereador José Diniz, 3465 - São Paulo - SP

Importado e distribuído por:

ZODIAC PRODUTOS FARMACÉUTICOS S/A

Sede: Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias, 3.400

Pindamonhangaba - SP

C.N.P.J. 55.950.634/0001-27 - Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575



ZODIAC

349020.10

Tecnomicina®

sulfato de bleomicina



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TECNOMICINA®

Sulfato de bleomicina

FORMA FARMACÊUTICA

Pó Liófilo Injetável.

APRESENTAÇÕES

15 U. Embalagem com 1 ampola + ampola diluente.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola contém:

Sulfato de bleomicina.....15 U

Cada ampola de diluente contém:

Cloreto de sódio.....90 mg

Água para injeção.....q.s.p.....10 mL

NOTA: Uma unidade de bleomicina corresponde a um miligrama de atividade, unidade anteriormente utilizada.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

As **INFORMAÇÕES AO PACIENTE** não constam na bula, uma vez que estas serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário, visto que a **TECNOMICINA®** é de uso restrito a hospitais ou ambulatório especializados, com emprego específico em neoplasias malignas, devendo ser manipulado somente por pessoal treinado.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar sob refrigeração entre 2 e 8°C.

PRAZO DE VALIDADE: 24 meses

Nunca use medicamentos com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS

O sulfato de bleomicina é um antibiótico citotóxico isolado do *Streptomyces verticillus*.

FARMACOLOGIA

Os rins são a principal via de excreção da bleomicina, visto que 60 a 70% de uma dose administrada pode ser recuperada na urina como bleomicina ativa, deste modo, a disfunção renal pode prolongar significativamente a excreção.

Relata-se uma relação entre a função renal diminuída e o aumento da toxicidade associada à bleomicina em consequência do "clearance" renal reduzido, resultando em meia-vida de eliminação elevada e aumento da área-sob-a-concentração-plasmática-x-curva-de-tempo comparados a pacientes com função renal normal. Recomenda-se redução de dosagem da ordem de 40-75% para pacientes com "clearance" de creatinina < 40mL/min.

No tratamento do derrame pleural maligno, após administração intrapleural, as concentrações plasmáticas resultantes de bleomicina sugerem uma taxa de absorção sistêmica de aproximadamente 45%.

RESULTADO DE EFICÁCIA

Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço¹: pacientes virgens de tratamento com doença localmente avançada estágio III / IV (Nº=2, M0) receberam tratamento indutório dose-intensidade sequencial combinando cisplatina/ 5-fluorouracil seguidos de bleomicina/metotrexato/ hidrôxiuréia. Após a terapia de indução foram submetidos a cirurgia locorregional e/ou radioterapia. Dentre os 37 pacientes avaliados, 23 (62%) tinham tumor primário T4. No resultado da cohort (n=35 pacientes tratados) 24/35 (68,5%) apresentaram respostas clínicas objetivas, incluindo 9 (25,7%) respostas completas. A sobrevida livre de doença em 2,5 anos foi de 57%.

Tumor de células germinativas (TCG)²: 54 pacientes do sexo masculino, com TCG de mau prognóstico, de 3 centros foram tratados com CBOP/BEP no período de 1989 a 2000. A sobrevida livre de eventos foi de 83,2% em 3 a 5 anos (CI= 95%, 68 a 91,3%). Após 4 anos de seguimento a sobrevida total, para os 54 pacientes foi de 91,5% (CI=95%) para 3 anos e 87,6% (CI=95%) para 5 anos.

Doença de Hodgkin³: 807 pacientes adultos com doença de Hodgkin avançada (estádio III / IV estádios menores com sintomas sistêmicos ou bulky disease) foram randomizados para receber tratamento com os seguintes protocolos: ABVD, ChIVPP, PABIOE ou ChIVPP/EVA. Foram reportados 212 pacientes livres de eventos, com média de acompanhamento de 52 meses. Aos 3 anos, a sobrevida livre de eventos foi de 75% (CI=95%) para o ABVD e de 75% (CI=95%) para os outros protocolos. A sobrevida global em 3 anos foi de 90% (CI=95%) para o grupo que recebeu ABVD e de 88% (CI=95%) para os outros protocolos.

Linfoma não-Hodgkin (LNH)⁴: 23 pacientes com 60 anos ou menos com LNH agressivo, receberam quimioterapia CyciOBEAP (ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina e prednisona) combinada com fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF). A taxa de remissão completa foi de 87% (20/23), remissão parcial de 8,7% (2/23). A sobrevida em 2 anos foi de 91,3% e a sobrevida livre de doença em 2 anos foi de 81,8%.

Derrame pleural maligno⁵: em um estudo clínico foram comparados a bleomicina e o interferon-alfa-2b (IFN) intrapleural no tratamento paliativo de derrame pleural maligno. Cento e sessenta pacientes com derrame pleural maligno recorrente foram randomizados para receber bleomicina (83 pacientes) ou IFN (77 pacientes). Após a drenagem torácica

completa, foi iniciado o tratamento. A bleomicina foi administrada em dose única de 0,75 mg/kg, uma dose adicional foi administrada se o débito do dreno não diminuísse para menos de 100 mL/dia em 3 dias. O IFN foi administrado em 6 ciclos na dose de 1 milhão de unidades/ 10 kg com intervalo de 4 dias. A resposta em 30 dias e a longo prazo foram avaliadas como objetivo do tratamento.

A resposta em 30 dias foi de 84,3% para bleomicina e 62,3% para o IFN (p= 0.002). O tempo médio para progressão foi de 93 dias (12 a 395 dias) no grupo que recebeu bleomicina, e 59 dias (7 a 292 dias) para o grupo que recebeu IFN (p< 0.001). A sobrevida média foi de 96 e 85 dias para os grupos que receberam bleomicina e IFN, respectivamente. Vinte e três pacientes receberam duas doses de bleomicina, pois o débito do dreno mantinha-se maior que 100 mL/dia após a dose inicial. Treze destes apresentaram resposta completa, que se manteve até o óbito. Como conclusão, obtiveram que a bleomicina é mais eficaz que o IFN, sendo uma opção para o tratamento do derrame pleural maligno.

Referências:

1. Head & Neck. 2005 Apr;27(4):311-19. Preoperative sequential chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.
2. Journal of Clinical Oncology. 2003; 21:871-77. Intensive induction chemotherapy with CBOP/BEP in patients with poor prognosis germ cell tumors.
3. Journal of Clinical Oncology. 2005; 20: 9208-18. Comparison of ABVD and Alternating or Hybrid Multidrug Regimens for the Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma: Results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519).
4. European Journal of Haematology, September 1, 2000; 65(3): 188-94. CycLOBEAP (cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, etoposide, doxorubicin, prednisolone) regimen with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. The Adult Lymphoma Treatment Study Group (ALTS-G).
5. Journal of Clinical Oncology. 2004 Apr; 22: 1228-33. Prospective Randomized Trial of Intrapleural Bleomycin Versus Interferon Alfa-2b via Ultrasound-Guided Small-Bore Chest Tube in the Palliative Treatment of Malignant Pleural Effusions.

INDICAÇÕES

A bleomicina demonstrou ser útil no tratamento das neoplasias relacionadas abaixo, como agente isolado ou em associações a outros agentes quimioterápicos:

- Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, incluindo boca, língua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, seios paranasais, palato, lábios, mucosa bucal, gengiva, epiglote, laringe, pele, pênis, colo uterino e vulva. A resposta a Bleomicina é menor em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos previamente à irradiação;
- Linfomas: Doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin;
- Carcinoma de testículos: células embrionárias, coriocarcinoma e teratocarcinoma;
- Derrame pleural maligno: Bleomicina, quando administrada por injeção intrapleural, mostra-se útil no tratamento do derrame pleural maligno e na prevenção de derrames pleurais recorrentes.

CONTRA-INDICAÇÕES

A TECNOMICINA® é contra-indicada a pacientes que apresentarem hipersensibilidade a bleomicina ou a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR

Bleomicina pode ser administrada por várias vias parenterais: intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intra-pleural.

Administração intramuscular/subcutânea: recomenda-se dissolver uma ampola de bleomicina (15 unidades) em 1 a 5 mL de água estéril para injeção, solução fisiológica ou água bacteriostática para injeção.

Administração intravenosa: dissolver o conteúdo de uma ampola (15 unidades) em 5 ml ou mais de soro fisiológico e administrar lentamente por um período de 10 minutos.

Administração intrapleural: dissolver 60 unidades de bleomicina em 50-100 mL de solução fisiológica e administrar através de um tubo de toracostomia, após drenagem do excesso de líquido pleural e confirmação da expansão pulmonar completa. O tubo de toracostomia é então grampeado.

O paciente é movido da posição supina para as posições laterais direita e esquerda diversas vezes durante as 4 horas seguintes. O grampo é removido e a sucção, restabelecida. O período em que o tubo de toracostomia deve permanecer instalado após a esclerose é estabelecido conforme a situação clínica.

A injeção intrapleural de anestésicos tópicos ou analgesia narcótica sistêmica não é necessária.

NOTA: Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e o descarte das drogas anticâncer. Já foram publicados vários guias sobre este assunto.⁶⁻¹²

6. Recommendations for the safe handling of parenteral antineoplastic drugs, 1983, NIH Publication nº 83-2621, for sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.

7. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastic drugs. JAMA, 253(11): 1590-1592, 1985.

8. National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Recommendations for handling cytotoxic agents, 1987. Available from Louis P. Jeffrey, Sc. D., Chairman National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.

9. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. Med. J. Aust, 1:426-428, 1983.

10. Jones R. B. et. Al. Safe handling of chemotherapeutic agents: A report from the Mount Sinai Medical Center CA-A Cancer Journal for Clinicians, 33: 258-263, 1983.

11. ASHP Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am. J. Hosp. Pharm., 47: 1033-1049, 1990.

12. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. (OSHA WORK-PRACTICE GUIDELINES) Am. J. Health Syst. Pharm. 53: 1669-1685, 1986.

POSOLOGIA

Devido à possibilidade de reação anafilática, pacientes portadores de linfoma devem ser tratados com duas unidades ou menos nas duas primeiras doses. Se não ocorrerem reações agudas, a dosagem normal pode ser seguida.

Carcinoma de espinocelular, linfoma não-Hodgkin, carcinoma testicular: 0,25 a 0,50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) administrado por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea uma ou duas vezes por semana.

Doença de Hodgkin: 0,25 a 0,50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²) administrado por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea uma ou duas vezes por semana. Após 50% de resposta, administrar uma dose de manutenção de 1 unidade diária ou 5 unidades por semana por via intravenosa ou intramuscular.

Derrame pleural maligno: 60 unidades administradas em dose única por injeção intrapleural.

NOTA: a toxicidade pulmonar da bleomicina parece estar estacionada com a dose e o aumento quando a dose total for superior a 400 unidades. Doses totais acima de 400 unidades devem ser administradas com muito cuidado. Quando a bleomicina for usada em combinação com outros agentes antineoplásicos, as toxicidades pulmonares podem ocorrer em doses bem mais baixas. A toxicidade associada à bleomicina pode ser mais frequente em pacientes com função renal comprometida, sugerindo-se a modificação de dose. Reduções de dosagem da ordem de 40-75% têm sido recomendadas para pacientes de "clearance" de creatina ≤ 40mL/min. A melhora na doença de Hodgkin e de tumores de testículo é observada em duas semanas. Caso não se observe melhora nesse intervalo de tempo, provavelmente isso não ocorrerá. Os carcinomas espinocelulares respondem mais lentamente, necessitando-se às vezes, três semanas até que se observe algum sinal de resposta.

Recomenda-se reduzir a dose de bleomicina em pacientes com disfunção renal (clearance de creatinina inferior a 25- 35 mL/minuto), conforme o esquema a seguir⁸:

CREATININA SÉRICA	FRAÇÃO DA DOSE NORMAL A SER ADMINISTRADA
2,5 - 4,0 mg/dL	1/4
4,0 - 6,0 mg/dL	1/5
6,0 - 10,0 mg/dL	1/10

Atenção: este medicamento é um similar que passou por testes e estudos que comprovam a sua eficácia, qualidade e segurança, conforme legislação vigente.

TECNOMICINA® é estável por 24 horas quando diluída em solução fisiológica e armazenada em embalagem de PVC a 25°C.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se que a TECNOMICINA® seja administrada sob supervisão de profissional médico qualificado e experiente na utilização de agentes quimioterápicos para câncer.

Os pacientes em tratamento com a TECNOMICINA® devem ser observados cuidadosamente e frequentemente durante e após a terapia, mediante diagnósticos e tratamentos que permitam o controle da terapia e suas possíveis complicações. Em pacientes com insuficiência renal significativa ou com função pulmonar comprometida a utilização de TECNOMICINA® deve ser realizada com muito cuidado. As toxicidades pulmonares ocorrem em 10% dos pacientes tratados e em aproximadamente 1% deles a pneumonia não-específica induzida pelo medicamento evolui para fibrose pulmonar e óbito. O efeito tóxico pulmonar mais severo, devido ao tratamento com bleomicina, ocorre principalmente em pacientes idosos (mais de 70 anos de idade) e em pacientes que estejam fazendo uso de doses totais maiores que 400 unidades. A ocorrência da toxicidade pulmonar pode ser ocasionada pelo comprometimento renal.

Reações de idiosincrasia semelhantes a anafilaxia têm sido observadas em 1% dos pacientes com linfomas tratados com bleomicina, normalmente ocorrendo com a primeira ou segunda dose do medicamento.

Alterações nos testes das funções renais e hepáticas têm sido pouco relatadas, embora a toxicidade renal e hepática possa ocorrer a qualquer tempo após o início do tratamento.

Gravidez (Categoria D): bleomicina pode provocar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Mulheres em idade reprodutiva devem ser alertadas para evitar a gravidez durante a terapia com bleomicina. Se o produto for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto em tratamento com a droga, a mesma deverá estar ciente dos riscos potenciais.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: devido ao seu mecanismo de ação, a bleomicina deve ser considerada um possível carcinógeno, embora seu potencial carcinogênico não seja conhecido em humanos. A bleomicina demonstrou ser teratogênica em ratos e camundongos que receberam a droga durante a organogênese e também mutagênica em testes *in vitro* e *in vivo*. Não foram definidos os efeitos da bleomicina sobre a fertilidade.

Lactação: Não se sabe se bleomicina é excretada no leite materno. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite materno e devido ao potencial da bleomicina em provocar graves reações adversas em lactentes, deve-se avaliar a interrupção da amamentação ou do tratamento em virtude da importância do medicamento para a mãe.

Uso em idosos: Apesar de não terem sido realizados estudos apropriados relacionando a idade com os efeitos da bleomicina na população geriátrica, pode haver um aumento do risco de toxicidade pulmonar nos idosos (acima de 70 anos). Além disso pacientes idosos são mais suscetíveis a apresentar falha renal relacionada com a idade, a qual pode requerer redução da dosagem em pacientes recebendo bleomicina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como a bleomicina é eliminada predominantemente através da excreção renal, a administração de medicamentos nefrotóxicos juntamente com a bleomicina pode reduzir seu "clearance" renal, levando potencialmente à toxicidade relacionada à bleomicina.

REAÇÕES ADVERSAS

Pulmonares: a toxicidade pulmonar é potencialmente o efeito colateral mais sério da bleomicina, sendo sua identificação extremamente difícil, devido à falta de especificidade da síndrome clínica. O primeiro sintoma associado à toxicidade pulmonar é a dispnéia e os primeiros sinais são estertores finos. Radiograficamente,