



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1103

BUENOS AIRES, 24 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021328-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. representante en Argentina de NIPPON KAYAKU Co LTD., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto BLOCAMICINA / CLORHIDRATO DE BLEOMICINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE EN POLVO LIOFILIZADO 15 mg, autorizado por el Certificado N° 33.988.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5.
G. N.



DISPOSICIÓN N° 1103

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 45 a 80, desglosando de fojas 45 a 56, para la Especialidad Medicinal denominada BLOCAMICINA / CLORHIDRATO DE BLEOMICINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE EN POLVO LIOFILIZADO 15 mg, propiedad de la firma GADOR S.A. representante en Argentina de NIPPON KAYAKU Co LTD., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.988 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

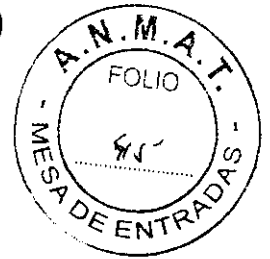
Expediente N° 1-0047-0000-021328-11-9

DISPOSICIÓN N° 1103

nc

DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1103



Proyecto de Prospecto Interior del envase

BLOCAMICINA®

CLORHIDRATO DE BLEOMICINA

Inyectable en polvo liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada ampolla con polvo liofilizado contiene:

Clorhidrato de bleomicina 15 mg

Cada frasco ampolla con vehículo contiene:

Solución fisiológica de cloruro de sodio 10 ml

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico antineoplásico.

INDICACIONES

Carcinoma de células escamosas: cabeza y cuello (incluyendo boca, lengua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, senos paranasales, palatino, labios, mucosa bucal y gingival, epiglotis, piel, laringe), pene, cervix y vulva.

Linfomas: enfermedad de Hodgkin, linfoma No-Hodgkin.

Carcinoma testicular: células embrionarias, coriocarcinoma y teratocarcinoma.

BLOCAMICINA® es también, de utilidad en:

Efusión pleural maligna: BLOCAMICINA® es efectiva como agente esclerosante para el tratamiento de la efusión pleural maligna y prevención de la efusión pleural recurrente.

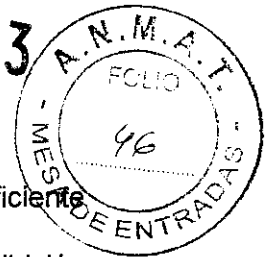
GADOR S.A.

ADBE MO. F. ANHIMACAF
GOBERNADO
D. N. 13.4.1981.10.15

GADOR S.A.
OLGA NDEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 3957

2
4

1103



ACCION FARMACOLOGICA

Aunque el mecanismo de acción de la Bleomicina es desconocido, existe suficiente evidencia científica para afirmar que el efecto de la bleomicina se debe a la inhibición de la síntesis de ADN y a la fragmentación de las cadenas de ADN con alguna evidencia de inhibición menor de la síntesis de ARN y proteínas.

FARMACOCINETICA

Luego de su infusión endovenosa, se detectan altas concentraciones de bleomicina en tumores de células de piel, hígado y pulmones, en contraste con las bajas concentraciones halladas en el tejido hematopoyético. Las bajas concentraciones de bleomicina encontradas en la médula ósea pueden relacionarse con los altos niveles de las enzimas degradativas de bleomicina halladas en estos tejidos. La bleomicina atraviesa poco la barrera hemato-encefálica.

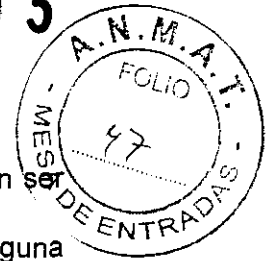
El 75% de la droga es excretada por la orina mediante filtración glomerular. En los pacientes con clearance de creatinina >35 mL/min, la vida media plasmática terminal de la bleomicina es de 115 minutos. En pacientes con clearance de creatinina <35 mL/min, la vida media de eliminación plasmática aumenta exponencialmente cuando la creatinina disminuye. Se ha reportado en la literatura científica que pacientes con una falla renal moderada - severa, excretaron menos del 20 % de la dosis en la orina. Este resultado puede sugerir que el daño renal severo podría ser una de las causas más importantes de acumulación de la droga en sangre.

Los pacientes con alteraciones de la función renal poseen un riesgo mayor de desarrollar fibrosis pulmonar.

GADOR S.A.
ABRIL 2011
DIRECCIÓN GENERAL
DE REGISTRO Y CONTROL

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Handwritten signature or initials in the bottom left corner of the page.



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Por la posibilidad de una reacción anafilactoide, los pacientes con linfoma deben ser tratados con 2 unidades o menos para las primeras dos dosis. Si no ocurre ninguna reacción aguda puede continuarse con el esquema habitual de dosificación.

Carcinoma de células escamosas, linfoma No-Hodgkin, carcinoma testicular: 0,25 a 0,50 mg (unidades)/kg (10 a 20 mg (unidades)/m²) administrados por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea, una o dos veces por semana.

Enfermedad de Hodgkin: 0,25 a 0,50 mg (unidades)/kg (10 a 20 mg (unidades)/m²) administrados por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, una o dos veces por semana. Después de obtenida una respuesta del 50%, mantener una dosis de 1 mg (unidad) diaria, o 5 mg (unidad) por vía intravenosa o intramuscular, semanalmente.

La toxicidad pulmonar aparecería cuando la dosis es mayor a 400 mg (unidades). Las dosis mayores a 400 mg (unidades) deben ser administradas con gran precaución. Cuando BLOCAMICINA® es utilizada en combinación con otros antineoplásicos, la toxicidad puede ocurrir a menores dosis.

Efusión plural maligna: 60 mg (unidades) en dosis única, administrados en bolo por inyección intrapleural.

Administración

La BLOCAMICINA® puede ser administrada por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intrapleural.

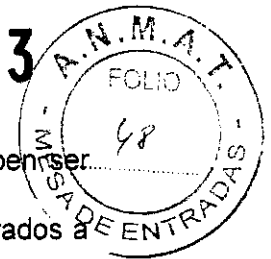
Administración por vía intramuscular o subcutánea: 1 frasco de BLOCAMICINA® conteniendo 15 mg (unidades) debe ser reconstituido con 5 mL del vehículo provisto en el envase, e inyectar lentamente.

Administración por vía intravenosa: 1 frasco de BLOCAMICINA® conteniendo 15 mg (unidades) debe ser reconstituido con 5 mL o más del vehículo provisto en el envase, e inyectar lentamente durante un período mayor a 10 minutos.

GADOR S.A.

ADRIANO F. J. G. 2018
DIRECTOR TÉCNICO
GADOR S.A.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAY 10 2007



Administración por vía intrapleural: 60 mg (unidades) de BLOCAMICINA® deben ser disueltos en 50 -100 mL de solución fisiológica de cloruro de sodio y administrados a través de un tubo de toracostomía, previo drenaje del exceso de líquido plural y la confirmación de una expansión pulmonar completa.

Luego de la instilación de bleomicina, el tubo de toracostomía se clampea y el paciente debe ser rotado desde la posición supina hacia los laterales izquierdo y derecho varias veces durante las 4 horas siguientes. Luego se retira el clamp y se restablece la succión. La cantidad de tiempo que el tubo permanece en su lugar luego de la esclerosis depende de la situación clínica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida o reacciones de idiosincrasia y/o hipersensibilidad a la bleomicina o cualquiera de los componentes de la fórmula. Infección pulmonar aguda. Alteración severa de la función pulmonar o con hallazgos radiológicos que muestren cambios fibróticos pulmonares u otros cambios significativos. Alteración severa de la función renal. Enfermedad cardiovascular severa. Pacientes tratados con radioterapia en la región torácica.

ADVERTENCIAS

Los pacientes que reciben BLOCAMICINA® deben ser observados cuidadosa y frecuentemente durante y después de la terapia. Los pacientes con compromiso previo de la función pulmonar son más susceptibles a desarrollar neumopatía intersticial o fibrosis pulmonar. En aproximadamente el 1% de estos la neumonitis no específica inducida por bleomicina progresó a fibrosis pulmonar y muerte. En consecuencia, debe controlarse clínica y radiológicamente al paciente durante y hasta dos meses después de la administración de la droga hasta 4 semanas de haberse completado el tratamiento, especialmente en los mayores de 60 años. Se recomienda el examen

Handwritten marks: a checkmark and the number '4'.

GADOR S.A.
ADEMÁS...
C. 1103/07/08

GADOR S.A.
ALGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3957



físico para la detección de síntomas sugestivos de toxicidad (anorexia, fiebre, disnea post-ejercicio, rales crepitantes basales, tos no productiva, expectoración, etc.), el monitoreo radiológico (búsqueda de opacidades anormales o infiltrados lobares bibasales), la evaluación de la capacidad vital y los gases en sangre. La presencia de alteraciones, no atribuibles al tumor o a enfermedad pulmonar coexistente, obliga a la discontinuación precoz de la terapia. Si bien la toxicidad pulmonar se da con más frecuencia en pacientes ancianos y en aquellos que reciben una dosis total mayor de 400 unidades, este tipo de toxicidad fue observada de la misma manera en pacientes jóvenes y en aquellos tratados con dosis bajas.

El tratamiento de la fibrosis pulmonar se realiza con corticosteroides y la prevención de las infecciones secundarias con antibióticos.

No deberían usarse, en pacientes que han sido tratados con Bleomicina, pruebas de función pulmonar con oxígeno al 100%. En su lugar se recomiendan las pruebas que usan oxígeno al 21%.

Cuando se ha administrado Bleomicina antes de la operación, se deben usar concentraciones reducidas de oxígeno durante y posterior a la operación.

Se reportó en aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con bleomicina por linfoma, una severa reacción idiosincrática (similar a la anafilaxia) la cual consiste en hipotensión, confusión mental, fiebre y escalofríos. Debido a que estas reacciones suelen ocurrir después de la primera o segunda dosis, es esencial realizar un monitoreo cuidadoso después de administrar estas dosis.

La hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad son infrecuentes y pueden producirse algún tiempo después de iniciada la terapia no descartándose la posibilidad de que las mismas se produzcan en cualquier momento de la terapia con bleomicina.

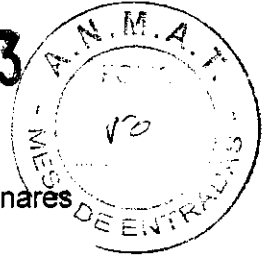
GADON S.A.

ADELSON F. BENAVIDES
DIRECCIÓN GENERAL
CALLE 1034,005

GADON S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 3057

Handwritten signature

1103



PRECAUCIONES

Deberá ser administrada con precaución a los pacientes con antecedentes pulmonares y enfermedad cardíaca severa, pacientes mayores de 60 años, pacientes con alteraciones en la función renal (particularmente el fallo renal moderado –severo) debido a que puede aumentar la toxicidad, o alteraciones hepáticas, y pacientes que han recibido radioterapia en la región torácica ya que pueden desarrollar toxicidad de manera más frecuente o severa. En los pacientes que padecen varicela, la administración de bleomicina ha desencadenado disfunción orgánica múltiple grave.

Es aconsejable comenzar el tratamiento con dosis bajas.

Debe tenerse en cuenta la aparición de una tendencia a la hemorragia o la presencia y/o exacerbación de infecciones.

Considerar los efectos sobre el aparato reproductor (amenorrea, azoospermia), si es administrada a pacientes en edad fértil.

La administración intramuscular puede producir dolor e induración en el sitio de inyección debiéndose evitar repetir las en el mismo sitio.

Interacciones farmacológicas.

Pueden producirse manifestaciones pulmonares serias (neumonía intersticial y fibrosis pulmonar), especialmente en los pacientes que reciben terapias combinadas o radioterapia en el tórax y áreas vecinas.

La administración concomitante con otros agentes antineoplásicos contribuye a la potenciación de los efectos adversos de ambos, en aquellas drogas con similar potencial tóxico.

Ciclosporina: la interacción con esta droga provoca inmunodepresión excesiva, incrementando el riesgo de pseudolinfoma.

Cisplatino: junto a esta droga se ha notado incremento de la toxicidad pulmonar.

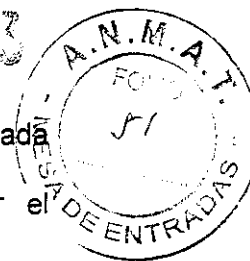
Drogas nefrotóxicas: pueden ocasionar una excreción demorada al alterar el normal funcionamiento renal, provocando toxicidad por bleomicina.

GADOR S.A.

ADELMO BLANCO GARRA
SECRETARÍA
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9057

2
4



Con vacunas a virus vivos atenuados: Existe riesgo de enfermedad generalizada potencialmente mortal en los individuos que quedan inmunodeprimidos por el tratamiento. Utilizar cuando existan vacunas inactivas (poliomielitis).

Oxígeno: debido a la sensibilización del tejido pulmonar por la bleomicina, se recomienda una reducción en las concentraciones de oxígeno durante y posteriormente a la cirugía debido al mayor riesgo de desarrollar toxicidad pulmonar.

Alcaloides de la Vinca: en pacientes con cáncer testicular y bleomicina se ha reportado enfermedad de Raynaud.

Fenitoína: las drogas citotóxicas posiblemente reducen la absorción de esta droga.

Clozapina: el uso concomitante con bleomicina debe ser evitado debido a un incremento en el riesgo de agranulocitosis.

Carcinogénesis, tumorigénesis y embarazo.

Se desconoce el potencial carcinogénico de la bleomicina en humanos. En un estudio con ratas macho se demostró un aumento en la incidencia de hiperplasia nodular, después de inducir carcinogénesis pulmonar por nitrosamidas, luego del tratamiento con bleomicina. La bleomicina ha causado en estudios de experimentación, anomalías esqueléticas y retardo en la osificación fetal. No fue establecida su seguridad en humanos, razón por la cual, no se recomienda su uso en embarazadas.

A las mujeres en edad fértil se debe informar de los riesgos de este tratamiento para el feto y la necesidad de extremar las medidas necesarias para evitar quedar embarazadas.

La bleomicina ha demostrado ser mutagénica en estudios *in vivo* e *in vitro*.

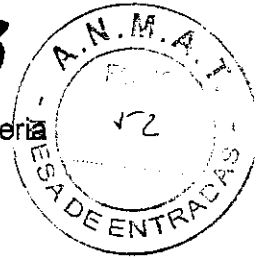
Embarazo. Categoría D: Bleomicina puede causar daño fetal cuando es administrada a embarazadas. Ha demostrado ser teratogénico y carcinogénico en ratas. La administración de dosis intraperitoneales de 1,5 mg/kg/día, a ratas (alrededor de 1,6 veces la dosis recomendada para humanos en una base de unidad/m²) en los días 6 -

GADOR SA

ADRIANO E. BRENDA
SECRETARÍA
CALLE 4.09

GADOR SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 5337

1103



15 de gestación, causó malformaciones esqueléticas, acortamiento de la arteria innominada e hidroureter.

No se han realizados estudios en embarazadas por lo que no se aconseja su uso en este grupo. Si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia.

Se desconoce si la bleomicina se excreta en la leche materna, se recomienda suspender el amamantamiento en las mujeres tratadas con bleomicina.

Empleo en geriatría.

Debido a la mayor incidencia de efectos tóxicos pulmonares, debe prestarse especial atención en pacientes mayores de 60 años.

Empleo en Pediatría.

La seguridad y la eficacia de la bleomicina en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Efectos en la habilidad para conducir y usar maquinarias

Depende de la condición del paciente y debe ser considerada según decisión del médico.

REACCIONES ADVERSAS

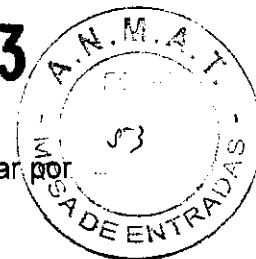
Pulmonares. *Frecuentes:* Aproximadamente 10% de los pacientes puede desarrollar neumonitis intersticial que progresa a la fibrosis pulmonar, en el 1% de los casos puede producir la muerte. La toxicidad pulmonar esta relacionada con la edad y con la dosis y es más común en pacientes mayores de 70 años de edad y en aquellos que reciben una dosis total mayor de 400 unidades. De cualquier forma esta toxicidad es impredecible y ocasionalmente ha sido observada en pacientes jóvenes que reciben dosis menores. Debido a una falta de especificidad del síndrome clínico el reconocimiento de pacientes con toxicidad pulmonar por bleomicina fue

GABOR SA

ADRIANO P. ASENIACAP
FARMACÉUTICO
C.N.M. ALOJOS

GABOR SA

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3957



extremadamente dificultoso. El primer síntoma asociado con la toxicidad pulmonar por bleomicina es disnea.

Reacciones idiosincráticas. *Raras:* Aproximadamente 1 % de los pacientes puede presentar idiosincrasia con la primera o segunda dosis, caracterizada por hipotensión, confusión mental, fiebre, escalofríos y sibilancias. Esto ocurre en los pacientes con linfomas malignos. Su tratamiento incluye expansores de volumen, agentes presores, antihistamínicos y corticosteroides.

Piel y mucosas. *Frecuentes:* eritema, estrías, vesiculación, hiperpigmentación, hipersensibilidad cutánea, hipertrofia y esclerosis de piel, alopecia, estomatitis y alteraciones ungueales.

Ocasionales: rash, urticaria y eritrodermia asociada con fiebre, hiperqueratosis, prurito, estomatitis angular. La toxicidad cutánea es tardía y parece estar relacionada con la dosis acumulada de droga. Por este tipo de toxicidad se ha reportado que en el 2 % de los pacientes fue necesario discontinuar el tratamiento. La toxicidad tardía de la piel se desarrolla en la 2º y 3º semana del tratamiento después de que se administran 150 - 200 unidades de bleomicina.

Cardiovasculares. *Raras:* infarto de miocardio, dolor de pecho, accidente cerebrovascular, microangiopatía trombótica o arteritis cerebral, fenómeno de Raynaud e isquemia digital.

Gastrointestinales. *Frecuentes:* vómitos, náuseas, anorexia y descenso de peso. *Raras:* diarrea, alteraciones hepáticas.

Urinarias. *Raras:* oliguria, disuria, polaquiuria, retención urinaria, poliuria y sensación de residuo urinario.

Hematológicas. *Ocasionales:* hemorragia. *Raras:* leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia,

Nerviosas. *Ocasionales:* cefalea *Raras:* mareos.

GADQR S.A.
ADELMO F. ARENAGAR.
D. M. C. A. D. O. P. S. S.

GADQR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9557

42



Locales. Raras: dolor e induración en el sitio de la inyección, tromboflebitis, hipertrofia de la pared venosa y estrechamiento de la luz venosa en la administración intravenosa.

Otras. Frecuentes: fiebre, escalofríos, anorexia, pérdida de peso, malestar general, dolor en el sitio tumoral. **Raras:** sepsis.

Como la mayoría de los citotóxicos bleomicina puede producir efectos tóxicos inmediatos y tardíos. Dentro de los inmediatos está la fiebre en el día de la inyección junto a anorexia, cansancio y náuseas.

La mayoría de los pacientes que reciben un tratamiento completo desarrollan lesiones en la piel o en la mucosa oral.

El efecto tardío más serio es la neumonía intersticial, que puede desarrollarse durante o después del ciclo de tratamiento. Esto puede ocasionalmente desarrollar fibrosis pulmonar fatal, aunque rara a las dosis recomendadas. La radioterapia concomitante en el tórax es un factor importante que incrementa la incidencia y severidad de la toxicidad pulmonar.

Se han observado unos pocos casos de reacciones fulminantes agudas como hiperpirexia y colapso cardiorrespiratorio, luego de inyecciones intravenosas, a dosis más altas que las recomendadas.

SOBREDOSIFICACION

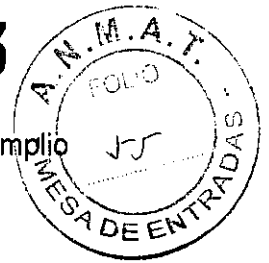
No se conocen aún casos de sobredosificación aguda. La reacción aguda a una sobredosis podría incluir fiebre, hipotensión, aceleración del pulso y síntomas de shock. Luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la administración, de la cantidad de medicación y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento puramente sintomático. Ante complicaciones

GADON S.A

ABEUNO F. SPENIACAF
 GERENTE
 D. N. 11.107.914-6

GADON S.A
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 3857

1103



respiratorias el paciente debería tratarse con corticoesteroides y antibióticos de amplio espectro.

No hay antídoto específico a la bleomicina.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Toxicología".

PRESENTACION

BLOCAMICINA®: Cada envase contiene 1 frasco ampolla conteniendo 15 mg (unidades) con polvo liofilizado y un frasco ampolla con 10 mL de vehículo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Gador

Al Cuidado de la Vida

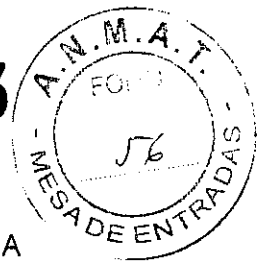
Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar

o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar

42
4
GADOR S.A.
ADELMO E. ABENACIO
GERENTE
D.N.M. 4.024.044

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2457

1103



GADOR S.A.

Elaborado bajo licencia de Nippon Kayaku Co. Ltd., Tokio, Japón, por: GADOR S.A

Darwin 429 -1414 - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.988

Fecha última revisión: ___/___

GADOR S.A.

ADELMO E. ABENACAR
APROBACION
D.N.I.: 4.024.085

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3057

GA
N