



Biosmética
uma empresa achê

BONAR

sulfato de bleomicina 15 U Pó líofilo injetável

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-
PLEURAL E SUBCUTÂNEO.

ATENÇÃO

- Bonar (sulfato de bleomicina) deve ser administrado sob a supervisão de um médico qualificado com experiência no uso de agentes quimioterápicos. As possíveis complicações podem ser devidamente tratadas se o diagnóstico for adequado e as facilidades de tratamento estiverem disponíveis.
- Fibrose pulmonar é a toxicidade mais severa associada à bleomicina. Sua manifestação mais frequente é a pneumonite que ocasionalmente progride para fibrose pulmonar. Sua incidência é maior em pacientes mais velhos e naqueles recebendo mais do que 400 unidades de dose total, porém toxicidade pulmonar tem sido observada em pacientes jovens e naqueles tratados com doses baixas.
- Uma reação idiossincrática severa, que consiste em hipotensão, confusão mental, febre, calafrios e respiração ruidosa têm sido relatados em aproximadamente 1% dos pacientes com linfoma tratados com bleomicina.

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó líofilo injetável. Embalagem com 1 frasco-ampola de pó líofilo e 1 ampola com 5 ml de diluente.

COMPOSIÇÃO COMPLETA

Cada frasco-ampola contém:
sulfato de bleomicina (equivalente a 15 U de bleomicina base).....8,57 mg
Cada ampola de diluente contém:
Água para injetáveis.....5 ml

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Bonar é indicado no tratamento de carcinomas e linfomas como agente único ou em associação a outros quimioterápicos.

Devido ao fato deste produto ser de uso restrito a hospitais ou ambulatório especializado, com emprego específico em neoplasias malignas, e ser manipulado apenas por pessoal treinado, o item INFORMAÇÕES AO PACIENTE não consta na bula, uma vez que estas serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário.

Bonar pode provocar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Mulheres em idade reprodutiva devem ser alertadas para evitar a gravidez durante a terapia com o Bonar. Se o produto for utilizado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto em tratamento com esta droga, a mesma deverá estar ciente dos riscos potenciais.

Categoria de risco de uso na Gestação: D – O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam drogas mais seguras.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.

Não se sabe se o Bonar é excretado no leite humano. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite humano e devido ao potencial de Bonar em provocar graves reações adversas em lactentes, deve-se ponderar entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância da droga para a mãe.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO: o medicamento deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Bonar, após sua reconstituição é estável por 24 horas em temperatura ambiente (15 a 30°C). O produto não deve ser diluído com solução de dextrose (soro glicosado).

PRAZO DE VALIDADE: Desde que respeitados os cuidados de conservação, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde. **NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Bonar é uma mistura de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos isolados de uma cepa do *Streptomyces verticillus*. O sulfato de bleomicina é solúvel em água.

FARMACOLOGIA

A principal via de excreção da bleomicina é o rim, com 60 a 70% de uma droga administrada recuperada na urina como bleomicina ativa. 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. Relações Farmacocinética/Farmacodinâmica sugerem que o aumento da toxicidade é uma consequência de "clearance" renal reduzido de bleomicina, resultando em meia-vida de eliminação prolongada e aumento da área sob a curva de concentração plasmática x tempo comparado a pacientes com função renal normal. Recomenda-se reduções de dosagem da ordem de 40 – 75% para pacientes com "clearance" de creatinina \leq 40 ml/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% (veja PRECAUÇÕES).

INDICAÇÕES

Bonar é considerado tratamento paliativo. Tem sido utilizado como agente único ou em combinação com outros agentes quimioterápicos, no tratamento das seguintes neoplasias:

- **Carcinoma espinocelular:** de cabeça e pescoço (incluindo boca, língua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe,

seios nasais e paranasais, palato, lábio, mucosa bucal, gengiva, epiglote, pele e laringe), pênis, cervice uterina e vulva. A resposta à bleomicina é menor em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço submetidos previamente à irradiação.

- **Linfomas:** doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin.

- **Carcinoma de testículo:** células embrionárias, coriocarcinoma e teratocarcinoma.

- **Derrame pleural maligno:** Bonar, quando administrado por injeção intrapleural, mostra-se útil no tratamento do derrame pleural maligno, como agente esclerosante e na prevenção de derrames pleurais recorrentes.

CONTRAINDICAÇÕES

Bonar é contraindicado em pacientes que demonstram hipersensibilidade ou reação idiossincrática ao medicamento.

ADVERTÊNCIAS

Bonar deve ser administrado sob supervisão de um profissional médico qualificado, com experiência no uso de agentes quimioterápicos para câncer. Os pacientes em tratamento com Bonar devem ser observados cuidadosa e frequentemente durante e após a terapia.

A disponibilidade de recursos para o diagnóstico e tratamento permitem o controle da terapia e suas possíveis complicações.

Bonar deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com insuficiência renal significativa ou com função pulmonar comprometida. As toxicidades pulmonares ocorrem em 10% dos pacientes tratados. Em aproximadamente 1% deles, a pneumonite não-específica induzida pelo Bonar evolui para fibrose pulmonar e óbito. A toxicidade pulmonar é mais frequente em pacientes com mais de 70 anos de idade e naqueles recebendo doses totais maiores que 400 unidades. Embora esteja relacionada à idade e à dose administrada, a toxicidade pulmonar é imprevisível. O comprometimento renal constitui um fator de risco para a ocorrência de toxicidade pulmonar. A monitoração frequente é essencial (vide EVENTOS ADVERSOS).

Reações idiossincráticas semelhantes à anafilaxia têm sido relatadas em cerca de 1% dos pacientes portadores de linfomas tratados com Bonar. Como estas reações ocorrem normalmente após a primeira ou segunda dose, é necessária uma monitoração cuidadosa após estas doses (vide EVENTOS ADVERSOS). As toxicidades renais e hepáticas, cujos primeiros sinais são de deterioração das provas funcionais, são raramente relatadas; porém, estas toxicidades podem ocorrer em qualquer momento após o início do tratamento.

GRAVIDEZ

Bonar pode provocar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Mulheres em idade reprodutiva devem ser alertadas para evitar a gravidez durante a terapia com o Bonar. Se o produto for utilizado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto em tratamento com esta droga, a mesma deverá estar ciente dos riscos potenciais.

PRECAUÇÕES

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: O potencial carcinogênico da bleomicina em humanos não é conhecido. Dado o seu mecanismo de ação, deve ser considerado como um possível carcinógeno em humanos. A bleomicina demonstra ser mutagênica nos testes in vitro e in vivo. A bleomicina é teratogênica em ratos e camundongos que receberam a droga durante a organogênese. Os efeitos de Bonar sobre a fertilidade não foram estabelecidos.

LACTAÇÃO

Não se sabe se o Bonar é excretado no leite humano. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite humano e devido ao potencial de Bonar em provocar graves reações adversas em lactentes, deve-se ponderar entre descontinuar a amamentação ou o tratamento, levando-se em consideração a importância da droga para a mãe.

ABSORÇÃO SISTÊMICA DA ADMINISTRAÇÃO INTRA- PLEURAL

Após a administração intrapleural de bleomicina a concentração plasmática resultante sugere uma absorção sistêmica de aproximadamente 45%. Assim, na determinação da exposição cumulativa à bleomicina, a exposição sistêmica seguida da administração intrapleural de Bonar deve ser levada em consideração.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

EVENTOS ADVERSOS

PULMONARES: A toxicidade pulmonar é potencialmente o efeito colateral mais sério de Bonar (veja PRECAUÇÕES).

Devido à falta de especificidade da síndrome clínica, a identificação dos pacientes portadores de toxicidade pulmonar devido ao Bonar é extremamente difícil. O primeiro sintoma associado com a toxicidade pulmonar é a dispnéia e os primeiros sinais são os estertores finos. Radiograficamente, a pneumonite induzida pelo Bonar produz opacidades não-específicas, geralmente dos campos pulmonares inferiores. As alterações mais comuns dos testes da função pulmonar são a diminuição do volume pulmonar total e diminuição da capacidade vital. Estas alterações não são fatores indicativos do desenvolvimento de fibrose pulmonar.

As alterações microscópicas dos tecidos devidas à toxicidade do Bonar incluem metaplasia escamosa bronquiolar, macrófagos reativos, células atípicas do epitélio alveolar, edema fibrinoso e fibrose intersticial. O estágio agudo pode envolver alterações capilares e subseqüente exsudação fibrinosa para os alvéolos produzindo uma 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; alterações similares são observadas em pneumonites por irradiação ou por pneumocisto e outras condições. Recomenda-se tirar radiografia do tórax a cada 1 a 2 semanas para a monitorização da toxicidade pulmonar. Se alterações pulmonares forem observadas, o tratamento deve ser suspenso até que se defina se têm correlação com a droga. Estudos recentes sugerem que a medida sequencial da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLco) durante o tratamento com Bonar pode ser um indicador da

250 mm

130 mm

Impressão: Preto
Finalização: DOBRADA: 3 dobras finalizando aprox. 31,5 mm

SAP 4061003 (D) - PH 188 - BU 05 - 12/11

toxicidade pulmonar subclínica. Recomenda-se que a DLco seja monitorizada mensalmente quando a droga for empregada para se detectar toxicidades pulmonares. A droga deve ser suspensa quando a DLco cair para menos de 30-35% do valor prévio ao tratamento.

Pacientes tratados com Bonar apresentam maior risco de desenvolver toxicidade pulmonar quando o oxigênio é administrado na intervenção cirúrgica. Embora se saiba que a exposição prolongada a altas concentrações de oxigênio após a administração de Bonar cause danos aos pulmões, isto pode ocorrer em concentrações mais baixas que usualmente seriam consideradas como seguras. As medidas sugeridas como preventivas são as seguintes:

1. Manter o FI O₂ em concentrações próximas ao 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.

O aparecimento repentino de uma síndrome de dor torácica aguda, sugerindo uma pleuro-pericardite, foi raramente relatada durante as infusões de Bonar. Embora cada paciente deva ser avaliado individualmente, ciclos adicionais de Bonar não parecem ser contraindicados. Reações adversas pulmonares são raramente relatadas após administração intrapleural de Bonar.

REAÇÕES IDIOSINCRÁTICAS: Aproximadamente 1% dos pacientes portadores de linfoma tratados com Bonar apresentam reações idiosincráticas clinicamente similares à anafilaxia. A reação pode ser imediata ou retardada por várias horas, e ocorre geralmente após a primeira ou segunda dose. Consistem em hipotensão, confusão mental, febre, calafrios e chiados. O tratamento é sintomático, incluindo expansão de volume, agentes pressores, anti-histamínicos e corticosteróides.

PELE E MEMBRANA MUCOSAS: Reações cutâneas são as mais frequentes, ocorrendo em aproximadamente 50% dos pacientes tratados. A toxicidade cutânea é uma manifestação relativamente tardia. Normalmente se desenvolvem na segunda ou terceira semana de tratamento após administração de 150 e 200 unidades de Bonar. A toxicidade cutânea parece estar relacionada com a dose cumulativa. As reações cutâneas consistem de eritema, erupções, estrias, vesiculação, hiperpigmentação e flacidez da pele. Relata-se também hiperqueratose, alterações das unhas, alopecia, prurido e estomatite. Foi necessário suspender o tratamento com Bonar em 2% dos pacientes tratados devido a estas toxicidades. Foram relatadas alterações cutâneas similares à esclerodermia como parte da farmacovigilância.

OUTRAS: As toxicidades vasculares coincidentes com o uso do Bonar em associação com outros agentes antineoplásicos foram esporadicamente relatados. Os eventos são clinicamente heterogêneos e podem incluir infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular, microangiopatia trombótica (síndrome hemolítico-urêmica) ou arterite cerebrovascular.

Existem relatos da ocorrência do fenômeno de Raynaud em pacientes tratados com Bonar e sulfato de vimblastina com ou sem cisplatina ou, em alguns casos, com o Bonar isolado. Não se sabe se a causa do fenômeno de Raynaud nestes casos é devido à doença, ao comprometimento vascular básico, ao Bonar, ao sulfato de vimblastina, à hipomagnesemia ou à combinação de quatro destes fatores.

Febre, calafrios e vômitos são efeitos colaterais frequentemente observados. Anorexia e perda de peso são comuns e podem persistir por um longo tempo após o término do tratamento com o produto. Dor no local do tumor, febre e outras reações locais são relatadas com pouca frequência. Como paciente da farmacovigilância mal-estar também foi relatado. A administração intrapleural de Bonar é ocasionalmente associada com dor local. Relata-se, com frequência rara, hipotensão com possível necessidade de tratamento sintomático. O óbito associado à administração intrapleural de Bonar é de ocorrência muito rara em pacientes gravemente enfermos.

POSOLOGIA

Devido à possibilidade de ocorrer reação anafilática, os pacientes portadores de linfoma devem ser tratados com 2 unidades ou menos nas duas primeiras doses. Se não ocorrerem reações agudas, seguir o esquema normal de dosagem. Recomenda-se o seguinte: **Carcinoma espinocelular, linfoma não-Hodgkin e carcinoma de testículo:** 0,25 a 0,50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²), administradas 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), administradas por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea, uma ou duas vezes por semana. Após a obtenção de 50% de resposta, administrar uma dose de manutenção de 1 unidade diária ou 5 unidades por semana via I.V. ou I.M.

NOTA: A toxicidade pulmonar do Bonar parece estar relacionada com a dose e o aumento é acentuado quando a dose total for superior a 400 unidades. Doses totais acima de 400 unidades devem ser administradas com muito cuidado. Quando Bonar for usado em combinação com outros agentes antineoplásicos, as toxicidades pulmonares podem ocorrer com doses mais baixas. A melhora da doença de Hodgkin e dos tumores de testículo é observada em duas semanas. Caso não se observe melhora nesse intervalo de tempo, provavelmente isto não ocorrerá. Os carcinomas espinocelulares respondem mais lentamente, necessitando-se às vezes, três semanas até que se observe algum sinal de resposta.

Derrame pleural maligno: 60 unidades administradas em dose única por injeção intrapleural (Vide ADMINISTRAÇÃO).

DOSAGEM EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL

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 com valores de "clearance" de creatinina \leq 40 ml/min.

Em casos de déficit da função renal, a dose deve ser recalculada de acordo com as percentagens abaixo, baseadas no clearance de creatinina (ClCr):

ClCr 05 a 10 ml/min: 40% - ClCr 10 a 20 ml/min: 45%

ClCr 20 a 30 ml/min: 55% - ClCr 30 a 40 ml/min: 60%

ClCr 40 a 50 ml/min: 70% - ClCr > 50 ml/min: 100%

ADMINISTRAÇÃO:

Bonar pode ser administrado por vias intramuscular, intravenosa, subcutânea ou intrapleural. Deve-se observar a

existência de partículas e descoloração da solução antes da administração do medicamento.

Intramuscular ou subcutânea: Dissolver o conteúdo de um frasco-ampola de Bonar 15 unidades em 1 a 5 ml de água estéril para injeção, solução fisiológica ou água bacteriostática para injeção. Se a injeção intra-muscular for dolorosa, pode ser ministrada em solução de 1% de lidocaína.

Intravenosa: Dissolver o conteúdo de 1 frasco-ampola de 15 unidades em 5 ml de solução fisiológica e administrar lentamente em um período de 10 minutos.

Intrapleural: Dissolver 60 unidades de Bonar em 50-100 ml de solução fisiológica e administrar através de um tubo de toracostomia, após drenagem do excesso do fluido 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 a analgesia narcótica sistêmica não é normalmente necessária.

O Bonar perde atividade quando sua solução é misturada com soluções de carbencilina, cefazolina, cefalotina, nafclina, benzilpenicilina sódica, metotrexato, mitomicina, hidrocoortisona, aminofilina, ácido ascórbico ou terbutalina. Não misturar com soluções de aminoglicosídeos essenciais, riboflavina, dexametasona ou furosemida, a solução pode precipitar.

NOTA: Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e os descartes das drogas anticâncer. Já foram publicados vários guias sobre este assunto¹⁻⁸.

Para minimizar o risco de exposição dermatológica, sempre utilizar luvas para manipular BONAR. Isto inclui todas as atividades em clínicas, farmácias, estoques e outros, incluindo a abertura da embalagem e inspeção, transporte e preparação da dose de administração.

SUPERDOSAGEM

A toxicidade pulmonar causada pelo Bonar parece ser relacionada à dose. Doses totais acima de 400 unidades provocam um aumento significativo desta toxicidade, e, portanto, devem ser administradas com muito cuidado. O tratamento de reações idiosincráticas é sintomático e pode consistir de expansão de volume, agentes pressores, anti-histamínicos e corticosteróides.

PACIENTES IDOSOS

A toxicidade pulmonar é mais frequente em pacientes com mais de 70 anos de idade e naqueles recebendo doses totais superiores a 400 unidades. Embora a toxicidade pulmonar seja relacionada a dose e idade, a toxicidade é imprevisível.

ESTABILIDADE

Bonar, quando armazenado sob refrigeração à temperatura de 2°C a 8°C, protegido da luz é estável até a data de validade indicada na embalagem externa. O produto não deve ser usado após o vencimento do prazo de validade. Bonar, após sua reconstituição, em água para injeáveis, é estável por 24 horas em temperatura ambiente (15 a 30°C). O produto não deve ser diluído com solução de dextrose (soro glicosado).

GUIA PARA CORRETA MANIPULAÇÃO E DESCARTE DE MEDICAMENTOS ANTICÂNCER

1. Recommendations for the safe handling of parental antineoplastic drugs, 1983, NIH Publication N.º 83-2621.

For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.

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

3. 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.

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

5. 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.

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

7. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. (OSHA WORK-PROTECTIVE GUIDELINES.) Am. J. Health Syst. Pharm. 53: 1669-1685, 1996.

8. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Press. 32-41, 1999.

9. Site eletrônico:
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_THCS/ND_PR/Main/CS/8CAC55/PLICATIONSHIELDSYNC/A/A7FA/ND_PG/PR/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/P/PP/UTTK12RYu8xU/P/Action/hcs.common.RetrieveDocument/um/DocId/1815-/ContentSetId/30/SearchTerm/bleomicin/SearchOption/BeginWith

10. Site eletrônico: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_THCS/ND_PR/Main/CS/8CAC55/PLICATIONSHIELDSYNC/AA7FA/ND_PG/PR/ND_B/HCS/SBK/5/ND_P/Main/PP/UTTK12RYuU/P/Action/hcs.common.RetrieveDocument/Common/DocId/2607/ContentSetId/31/all

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS - 1.1213.0098

Farmacêutico Responsável:
Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Pó liófilo injetável

Produzido por: Lemery, S.A. - Cidade do México - México

Importado e Embalado por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06 - Indústria Brasileira

Diluyente

Produzido por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.

São Paulo - SP

Nº do lote, data de fabricação e

validade: vide cartucho.



CAC
Central de
atendimento
a clientes

0800 701 6900

cac@ache.com.br

8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)