

CINALEO
sulfato de bleomicina

Pó liofilizado para solução injetável
15 U

Cipla Brasil Imp. e Dist. de
Medicamentos Ltda.

MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE

CINALEO®

sulfato de bleomicina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**APRESENTAÇÃO**

Pó liofilizado para solução injetável em frascos-ampola de vidro incolor com capacidade para 5mL. Cada caixa contém um frasco-ampola.

**USO INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, INTRAPLEURAL E SUBCUTÂNEO
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:
bleomicina 15U
hidróxido de sódio q.s.(para ajuste do pH)
Não contém conservante.

Cada mg de sulfato de bleomicina equivale ao intervalo de 1,5 U - 2,0 U de bleomicina.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**ATENÇÃO**

- **CINALEO** (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 faculdades 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 a 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.

1. INDICAÇÕES

CINALEO é indicado no tratamento paliativo de carcinomas e linfomas como agente único ou em associação a outros quimioterápicos. Tem sido utilizado como agente único ou em combinação com outros agentes quimioterápicos no tratamento das seguintes neoplasias:

- **Carcinoma de células escamosas:** de cabeça e pescoço (incluindo boca, língua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, seios nasais e paranasais, palato, lábio, mucosa bucal, gengiva, epiglote, pele e laringe), pênis, cérvix 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:** **CINALEO**, quando administrado por injeção intrapleural mostra-se útil no tratamento do derrame pleural maligno, como esclerosante e na prevenção de derrames pleurais recorrentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A bleomicina está indicada para o tratamento paliativo do Linfoma de Hodgkin. A escolha da terapia está baseada no estágio da doença. Pacientes no estágio IA e IIA são tratados com radioterapia. Os no estágio IVA e IVB requerem combinação com quimioterapia. O tratamento dos estágios intermediários é controverso e muitos pacientes recebem uma terapia combinada. As combinações de quimioterápicos de escolha incluem os esquemas ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina), MOPP/ABV (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona, doxorubicina, bleomicina e vimblastina) e B-CAVe bleomicina, lomustina, doxorubicina, vimblastina). Tanto o esquema ABVD quanto B-CAVe foram efetivos em produzir respostas completas em pacientes com Doença de Hodgkin que apresentaram progressão da doença enquanto recebiam MOPP ou após a remissão induzida por MOPP. Respostas completas ocorreram em 71%, 39 de 55 dos pacientes tratados com ABVD e 71%, 34 de 48 pacientes tratados com B-CAVe. A duração média de cada regime foi de 2 anos. O intervalo livre de doença em 5 anos foi de 8,5% para os pacientes tratados com ABVD e de 25% para os tratados com B-CAVe.

A bleomicina tem indicação como tratamento paliativo no linfoma não-Hodgkin. Uma análise retrospectiva em estudo randomizado envolvendo 459 pacientes sugere um benefício na sobrevivência em pacientes que receberam PACEBOM (prednisolona, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposide, bleomicina, vincristina, metotrexato) sobre os que receberam CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona). As taxas de remissão completa foram de 64% versus 57%, 8 anos de sobrevida global foram de 51% versus 41% e de sobrevivência causa-específica foram de 59% versus 41% nos pacientes do grupo que receberam PACEBOM e CHOP respectivamente, sendo estatisticamente equivalentes. Nos pacientes com idade menor de 50 anos, o índice de sobrevivência em 8 anos e causa-específica fora de 78% e 55% para os grupos PACEBOM e CHOP respectivamente ($p=0,0036$). O mesmo também ocorre nos pacientes com estágio IV da doença com 51% e 30% respectivamente ($p=0,02$). MACOP-B (metotrexato, leucovorina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, prednisona, cotrimoxazol) foi efetivo em um tratamento de 12 semanas em pacientes com linfoma difuso de células grandes avançado. Resposta completa ocorreu em 51 de 61 pacientes (84%). Resposta parcial ocorreu em 10 (16%) dos pacientes e a sobrevida global em 76% com 90% de intervalo livre de doença nos que obtiveram resposta completa. Em outro estudo, 105 de 125 pacientes obtiveram remissão completa da doença. 70 pacientes nos estágios 2 a 4 de linfomas intermediário ou de alto grau, receberam MACOP-B. Para todos os tipos histológicos, remissão completa foi alcançada em 58% dos casos; 52% deles com linfoma difuso de células grandes. A bleomicina também está indicada com agente esclerosante para o tratamento do derrame pleural maligno. A taxa de recorrência de derrame pleural após o tratamento com bleomicina em 30 dias foi significativamente menor quando comparada com a tetraciclina, porém não houve aumento da sobrevivência global. A recorrência foi de 36% nos pacientes tratados com bleomicina comparado a 67% nos pacientes tratados com tetraciclina.

No tratamento do carcinoma de células escamosas do colo do útero a combinação de bleomicina, mitocina e cisplatina alcançou 19% de taxa resposta em pacientes com doença recorrente ou persistente, avançada localmente ou com metástases. Este estudo incluiu 59 pacientes, 44 delas foram tratadas previamente com radioterapia, cirurgia ou ambos. Dentro desse grupo 16% apresentou resposta completa ou parcial. De 10 previamente não tratadas, 3 obtiveram resposta.

Para o carcinoma de células escamosas de pênis, a bleomicina está indicada como tratamento paliativo. A quimioterapia com bleomicina, metotrexato e cisplatina para o carcinoma metastático de pênis demonstrou resultados limitados. A bleomicina demonstrou mais atividade com taxa de resposta de 60% a 70%.

No tratamento dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, que incluem mucosa da boca, língua, amígdalas, nasofaringe, orofaringe, seios nasais e paranasais, palato, lábio, mucosa bucal, gengiva, epiglote, pele e laringe, a bleomicina é considerada tratamento paliativo. Para essa terapia as combinações de cisplatina, vincristina e bleomicina ou cisplatina com fluouracil estão associadas com as maiores taxas de resposta (50 a 95%), porém essas combinações não aumentaram as taxas de sobrevivência global quando comparadas a monoterapia. Cisplatina com fluouracil ou metotrexato isoladamente são as drogas de escolha para o carcinoma de cabeça e pescoço. Porém o metotrexato está indicado para um grupo seleto de pacientes (aqueles que não têm indicação para o uso de cisplatina). A combinação de vinorelbina, metotrexato e bleomicina tem efeito moderado em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço previamente tratados. Em um estudo com 48 pacientes que havia recebido um regime prévio com cisplatina e 5-fluouracil. A resposta global foi de 27%, com uma taxa de resposta completa em 2% dos pacientes e resposta parcial em 25%. Estabilização da doença ocorreu em 23% dos pacientes e 50% tiveram progressão da doença. Em outro estudo com 110 pacientes, o uso de bleomicina com cisplatina com ou sem mitomicina, produziu uma taxa de resposta global de 78% (45/57 pacientes) com duas drogas e 90% (48/53 pacientes) com regime de três drogas. Em estudo realizado com 69 pacientes no estágio III e IV de carcinoma de cabeça e pescoço que receberam a associação de bleomicina, vincristina, metotrexato e mitomicina, 68% dos pacientes obteve

resposta global, sendo esse regime uma opção alternativa de tratamento para pacientes com estado de saúde comprometido ou incapazes de tolerar as combinações a base de cisplatina.

A bleomicina também está indicada para o tratamento paliativo do carcinoma de células escamosas de vulva. Em um pequeno estudo clínico aberto, o uso de BMC (bleomicina, metotrexato, CCNU – Lomustina) se mostrou ativo. Pacientes com carcinoma de células escamosas de vulva (n=25) primário ou recorrente, localmente avançado, inoperável, sem tratamento quimioterápico ou radioterápico prévio foram incluídas nos estudos. Todas as pacientes foram tratadas por seis semanas com o regime BMC, e o esquema foi repetido a cada 49 dias até que o tumor se torne ressecável, ocorra progressão ou toxicidade inaceitável. As pacientes receberam 3 ciclos de BMC. A resposta global foi de 65% (95% de intervalo de confiança, 35% a 76%), com resposta completa em duas pacientes. Das quatorze pacientes que responderam, a cirurgia foi realizada em oito pacientes e quatro delas ficaram livres de doença. O tempo médio para progressão para intervalo livre de doença foi de 4,8 meses, com sobrevida global média de 7,8 meses. Graus 3 ou 4 de toxicidade consistiu em anemia (24%), trombocitopenia (12%), leucopenia (8%), mucosite (12%), toxicidade pulmonar (4%), neutropenia febril (4%), alopecia (8%), infecção (4%) e neurotoxicidade (4%). Uma morte ocorreu devido a mielossupressão e candidíase pulmonar.

No carcinoma testicular (carcinoma de células embrionárias, coriocarcinoma, teratocarcinoma), a bleomicina está indicada como tratamento isolado ou em combinação com a radioterapia. A escolha entre quimioterapia e radioterapia seguindo a cirurgia, depende do estadiamento da doença. O regime quimioterápico de escolha é o PEB (cisplatina, etoposídeo e bleomicina). Esse regime, com ou sem cirurgia produz remissão completa em aproximadamente 100% dos pacientes. Estudos demonstram a eficácia do regime PEB no tratamento do câncer metastático testicular de células germinativas. Um estudo com 419 pacientes mostrou que a retirada da bleomicina do esquema diminuiu a taxa de resposta completa (87% versus 95%, p=0,008). Após dez anos de seguimento, não houve mudança do tempo de progressão da doença e da sobrevida global. Em análise retrospectiva de 229 pacientes com tumor de células germinativas disseminado recebendo o regime PVB (cisplatina, vimblastina e bleomicina) com ou sem associação com doxorubicina, observou-se a resposta completa em 175 pacientes (76,4%) com quimioterapia isolada ou adjuvante a cirurgia. No tempo médio de seguimento de 102,3 meses, variando de 73 a 144 meses, 147 pacientes (64,2%) encontrava-se com vida, com 146 livres de doença. A probabilidade estimada de sobrevivência em 12 anos é de 65% com sobrevida livre de doença de 83,5%.

Referência Bibliográfica:

- Micromedex Healthcare Series: Drugdex® bleomycin. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>>. Acesso em: Junho. 2014.
- VT, Hellman S, & Rosenberg SA (Eds): Cancer. Principles & Practice of Oncology, 3rd. JB Lippincott Co, Philadelphia, PA, 1989.
- Harker WG, Kushlan P, & Rosenberg SA: Combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease after failure of MOPP: ABVD and B-CAVe. *Ann Intern Med* 1984; 101:440-446.
- Linch DC, Smith P, Hancock BW, et al: A randomised british national lymphoma investigation trial of CHOP vs. a weekly multi-agent regimen (PACEBOM) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 1):s87-s90.
- Klimo P & Connors JM: MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1985; 102:596-602.
- Klimo P & Connors JM: Updated clinical experience with MACOP-B. *Semin Hematol* 1987; 2:26-34.
- Schneider AM, Straus DJ, Schluger AE, et al: Treatment results with an aggressive chemotherapeutic regimen (MACOP-B) for intermediate- and some high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1990; 8:94-102.
- Smith HO, Stringer A, Kavanagh JJ, et al: Treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix with mitomycin-C, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1993; 48:11-15.
- Anon: Drugs of Choice for Cancer Chemotherapy. *Med Lett* 1997; 39:21-28.
- Clark JR & Dreyfuss AI: The role of cisplatin in treatment regimens for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 1991; 18:34-48.
- Iop A, Cartei G, & Isaia A: Vinorelbine, bleomycin and methotrexate as a salvage therapy for patients with head and neck squamous carcinoma in relapse after cisplatin/fluorouracil. *Ann Oncol* 1998; 9:225-227.
- Frustaci S, Barzan L, Caruso G, et al: Induction intra-arterial cisplatin and bleomycin in head and neck cancer. *Head Neck* 1991; 13:291-297.
- Kohno N, Inuyama Y, Sakurai S, et al: BOMM regimen for the treatment of advanced head and neck carcinoma. *Cancer Invest* 1991; 9:485-489.

Wagenaar HC, Colombo N, Vergot I, et al: Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. European Organization for Research and Treatment of Cancer.. Gynecol Oncol 2001; 81(3):348-354. PubMed
Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al: Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1997; 15(5):1837-1843.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

A principal via de excreção da bleomicina é o rim, com 60 a 7% 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 creatina \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% (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 **CINALEO** deve ser levada em consideração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes que demonstraram hipersensibilidade ou reação idiossincrática ao medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

CINALEO deve ser administrado sob supervisão de um profissional médico qualificado, com experiência no uso de agentes quimioterápicos para câncer. Os pacientes em tratamento com **CINALEO** 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.

CINALEO 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 **CINALEO** 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 administrativa, a toxicidade pulmonar é imprevisível. O comprometimento renal constitui um fator de risco para a ocorrência de toxicidade pulmonar. A monitoração frequente é essencial. Devido à falta de especificidade da síndrome clínica, a identificação dos pacientes portadores de toxicidade pulmonar devido ao **CINALEO** é extremamente difícil. O primeiro sintoma associado com a toxicidade pulmonar é a dispnéia e os primeiros sinais são os estertores finos. são os estertores finos. Radiograficamente, a pneumonite induzida pelo **CINALEO** produz opacidade 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. Pacientes tratados com **CINALEO** 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

CINALEO 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 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.

O aparecimento repentino de uma síndrome de dor torácica aguda, sugerindo uma pleuropericardite, foi raramente relatado durante as infusões de **CINALEO**. Embora cada paciente deva ser avaliado individualmente, ciclos adicionais deste medicamento não parecem ser contraindicados.

Reações idiossincrásicas semelhantes à anafilaxia têm sido relatadas em cerca de 1% dos pacientes portadores de linfomas tratados com **CINALEO**. Como estas reações ocorrem normalmente após a primeira ou segunda dose, é necessária uma monitoração cuidadosa após estas doses.

As toxicidades renais e hepáticas, cujos primeiros sinais são o de deterioração das provas funcionais, são raramente relatadas; porém, estas toxicidades podem ocorrer em qualquer momento após o início do tratamento.

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 **CINALEO** sobre a fertilidade não foram estabelecidos.

Gravidez: **CINALEO** 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 **CINALEO**. Se o produto for utilizado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com este medicamento, a mesma deverá estar ciente dos riscos potenciais.

Categoria de risco na gravidez: D.

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: Não se sabe se o **CINALEO** é excretado no leite humano. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite humano e devido ao potencial de **CINALEO** 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-Medicamento:

- **Gravidade: Moderada**

Efeito da interação: diminuição da efetividade do medicamento

Medicamento: Fenitoína

- **Gravidade: Moderada**

Efeito da interação: Redução do efeito da bleomicina quando adicionados juntamente em soluções contendo os medicamentos na infusão. **Medicamento:** Aminofilina, ácido ascórbico, carbenicilina, cefazolina, cefalotina, hidrocortisona succinato sódico, metotrexato sódico, penicilina G sódica, terbutalina.

- **Gravidade: Moderada**

Efeito da interação: Inativação da bleomicina quando administrado em mesmas soluções

Medicamento: compostos contendo grupo sulfidrila.

- **Gravidade: Moderada**

Efeito da interação: precipitação quando adicionados juntamente em soluções contendo os medicamentos na infusão.

Medicamento: soluções contendo aminoácidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CINALEO deve ser armazenado sob refrigeração à temperatura de 2°C a 8°C por 36 meses. Após a reconstituição em solução fisiológica o produto é estável por 24 horas, sob refrigeração.

CINALEO é um pó liofilizado para solução injetável de coloração variável entre branco e o amarelo.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Devido à possibilidade de ocorrer reação anafilática, os pacientes portadores de linfoma devem ser tratados com 2 unidades ou menos nas duas doses. Se não ocorrerem reações agudas, seguir o esquema normal de dosagem. Recomendam-se os seguintes esquemas:

Carcinoma de células escamosas, e carcinoma de testículo: 0,25 a 0,50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²), administradas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, uma ou duas vezes por semana.

Linfoma não-Hodgkin: 0,25 a 0,50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²), administradas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, uma ou duas vezes por semana. As duas doses iniciais devem ser 2 unidades ou menos devido a possibilidade de reação anafilatoide. A dose preconizada deve ser iniciada se não ocorrer nenhuma reação aguda.

Doença de Hodgkin: 0,25 a 0,50 unidades/kg (10 a 20 unidades/m²), administradas por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, uma ou duas vezes por semana. As duas doses iniciais devem ser 2 unidades ou menos devido a possibilidade de reação anafilatoide. 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 **CINALEO** 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 **CINALEO** 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 de células escamosas 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 (ver Administração).

- Dosagem em paciente com insuficiência renal: A toxicidade associada à bleomicina pode ser mais frequente em paciente 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 creatina <50 mL/min. Não é necessário ajuste de dose em pacientes em hemodiálise.

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

Clearance de creatina (mL/min.)	% Dose de Cinaleo
≥ 50	100%
40 a 50	70%
30 a 40	60%
20 a 30	55%
10 a 20	45%
5 a 10	40%

- Administração: **CINALEO** pode ser administrado por vias intramuscular, intravenosa, subcutânea ou intrapleural. Deve-se observar a existência de partículas e descoloração da solução da administração do medicamento.

Intramuscular ou subcutânea: Dissolver o conteúdo de um frasco-ampola de **CINALEO** 15 unidades em 1 a 5 mL de água estéril para injeção, solução fisiológica ou água bacteriostática para injeção. Se a injeção intramuscular 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 **CINALEO** 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.

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

Para minimizar o risco de exposição dermatológica, sempre utilizar luvas para manipular Cinaleo. 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas cardiovasculares:

Reações muito comuns (> 1/10): Edema e eritema em mãos e pés; Fenômeno de Raynaud (monoterapia ou em combinação com vimblastina com ou sem a associação com a cisplatina).

Reações sem frequência definida na literatura: Hipotensão (geralmente requerendo tratamento), dor torácica durante a infusão da medicação, trombose arterial (descrita na combinação entre bleomicina, vimblastina e cisplatina), acidente vascular cerebral, arteriosclerose coronariana, infarto agudo do miocárdio.

Reações adversas dermatológicas:

Reações muito comuns (> 1/10): hiperqueratose nas mãos e unhas, hiperpigmentação da pele, prurido, alopecia, vesículas, rash cutâneo, eritema, danos às unhas, flacidez da pele, flebite.

Reações sem frequência definida na literatura: alterações cutâneas semelhantes a esclerodermia.

Reações adversas gastrointestinais:

Reações sem frequência definida na literatura: náuseas, vômitos, mucosite, estomatite, alteração no paladar, anorexia, hepatotoxicidade.

Reações adversas hematológicas:

Reações sem frequência definida na literatura: plaquetopenia, crioglobulinemia, microangiopatia trombótica.

Reações adversas imunológicas:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): reações idiossincráticas (1%)- reações semelhantes à anafilaxia: hipotensão, confusão mental, febre, calafrios.

Reações adversas renais:

Reações sem frequência definida na literatura: cistite hemorrágica, nefrotoxicidade.

Reações adversas pulmonares:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): pneumonite (10%) e fibrose pulmonar (1%).

Reações adversas pulmonares são raramente relatadas após administração intrapleural de **CINALEO**

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose tóxica não foi estabelecida. A toxicidade pulmonar causada pelo **CINALEO** 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 idiossincráticas é sintomático e pode consistir de expansão de volume, agentes pressores, anti-histamínicos e corticosteroides.

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 à dose e idade, a toxicidade é imprevisível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

GUIA PARA CORRETA MANIPULAÇÃO E DESCARTE DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

1. **Recommendations for the safe handling of parenteral 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 WORKPRACTICE 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. **Sítio eletrônico:**
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/8CAC55/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/AAA7FA/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/1/ND_P/Main/PFPUI/tUTTk12RYu8xU/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/1815-/ContentSetId/30/SearchTerm/bleomicin/SearchOption/BeginWith
10. **Sítio eletrônico:**
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/8CAC55/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/AAA7FA/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/5/ND_P/Main/PFPUI/tUTTk12RYveuL/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2607/ContentSetId/31#all

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

M.S. 1.1541.0008

Farmacêutico Responsável:
Luiz H. Yamashita Raminelli
CRF-SP: 47775

Fabricado por: Cipla Limited
Plot nº, S-103 to S-105 & S-107 to S-112
Verna Indl. Estate, Verna, Salcette
Goa / Índia

Registrado e Importado por:
Cipla Brasil Imp. e Dist. de Medicamentos Ltda.
Estrada da Lagoinha, 489 – Bloco 02
CEP: 06730-000 – Vargem Gde. Pta.- SP
C.N.P.J.: 18.268.051/0001-64

SAC 0800 725 0444



Cinaleo BU_VPS_VS__02_ABRIL 2021

Anexo B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/12/2017	2328540/17-1	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	14/06/2017	1200328/17-0	11203 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/08/2017	Atualização dos dizeres legais do detentor de registro em decorrência de transferência de titularidade	VP/VPS	15 U PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
03/06/2020	1755508/20-6	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	03/06/2020	1755508/20-6	1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula	03/06/2020	Notificação de bula em atendimento ao ofício nº 1669175200. Adequações da descrição da forma farmacêutica conforme vocabulário controlado e da restrição de uso conforme medicamento referência (harmonizando com texto de rotulagem aprovado pelo ofício nº 1669175200)	VP/VPS	15 U PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
23/04/2021		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/04/2021		10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/04/2021	Item 9. Reações Adversas para inclusão de frase obrigatória conforme estabelecido pela RDC 406/2020.	VPS	15 U PÓ LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS