

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ENISON®
Sulfato de vindesina

**PARA USO EXCLUSIVAMENTE INTRAVENOSO
LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRATECAL ES LETAL**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de ENISON contiene 5 mg de vindesina (DCI), sulfato.

Ver excipientes en el epígrafe 6.1 *Lista de excipientes*.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ENISON, sulfato de vindesina, está indicado para el tratamiento paliativo de los siguientes procesos:
Leucemias agudas infantiles resistente a otras terapias.
Crisis blásticas de leucemia mieloide crónica.
Carcinoma de mama avanzado y melanoma maligno que no responden a otras formas de terapia.
Otros tumores en los que se ha apreciado actividad terapéutica.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento se administra exclusivamente por vía intravenosa. Sólo pueden administrarlo profesionales con experiencia en el empleo de sulfato de vindesina. La administración intratecal del sulfato de vindesina puede ser letal. Las jeringas, o cualquier otro recipiente que contenga este producto, deben estar claramente marcadas con la siguiente leyenda: "ADVERTENCIA: SULFATO DE VINDESINA. ESTA ESPECIALIDAD ES LETAL SI SE ADMINISTRA POR VÍA INTRATECAL. PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE".

El medicamento se administra (exclusivamente por vía intravenosa) según uno de los dos regímenes siguientes:

- A) La dosis usual de sulfato de vindesina es 4 mg/m² para niños y 3 mg/m² para adultos, administrados en bolo intravenoso en intervalos de siete a diez días. La inyección debe completarse entre uno y tres minutos.
- B) El otro régimen utilizado en niños con leucemia consiste en la administración de 2 mg/m² al día mediante bolo intravenoso durante dos días consecutivos, con un descanso de cinco a siete días sin recibir el medicamento. Después se repite el ciclo.

La dosis óptima del sulfato de vindesina es aquella que sólo produzca una leucopenia de leve a moderada. La dosis usual para pacientes adultos con función normal de la médula ósea es 3 mg/m² de superficie corporal, administrados por inyección intravenosa rápida una vez a la semana. La disminución máxima en el número de leucocitos, generalmente tiene lugar entre tres y cinco días después de la inyección, y se normaliza del séptimo al décimo día. Deben evitarse los recuentos leucocitarios que se mantengan por debajo de 2.500 por mm³ (2,5 x 10⁹ por litro), debidos al sulfato de vindesina. En los pacientes adultos con leucemia, tal vez sea necesario aumentar la dosis para obtener el efecto deseado. La dosis total semanal máxima acerca de la cual se dispone de datos es 4 mg /m². Los adultos con afectación de la medula ósea como resultado de otros tratamientos anteriores necesitarán dosis más bajas de sulfato de vindesina.

Quienes presenten una disminución de la función de la médula ósea inducida por trasplante o infiltración leucémica, requerirán dosis completas, a fin de tratar de restablecer la función de la médula ósea. Es necesario que esta actuación se haga bajo estricta vigilancia médica. Por lo general, los niños toleran 4 mg/m² una vez a la semana por inyección intravenosa rápida.

No es aconsejable el uso diario de pequeñas cantidades de sulfato de vindesina en niños, durante periodos prolongados, para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, aunque la dosis total semanal resultante sea similar a la recomendada. Cuando se han utilizado estos regímenes, el efecto terapéutico observado ha sido leve o nulo y, sin embargo, han aumentado las reacciones adversas. Es muy importante cumplir estrictamente al plan posológico recomendado.

Ver también 6.6 *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación* y 6.4 *Precauciones especiales de conservación*.

Se debe tener especial cuidado para evitar inyectar el sulfato de vindesina fuera de la vena. Ver más información en 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al sulfato de vindesina o a su excipiente (ver 6.1 *Lista de excipientes*).

El sulfato de vindesina está contraindicado en los pacientes que presentan granulocitopenia severa o trombocitopenia severa inducidas por medicamentos. Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con una infección bacteriana seria; tales infecciones se deben controlar antes de iniciar el tratamiento con vindesina.

No se debe administrar sulfato de vindesina a pacientes con la variedad desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

Este medicamento se administra exclusivamente por vía intravenosa. Sólo pueden administrarlo profesionales con experiencia en el empleo de sulfato de vindesina. La administración intratecal del sulfato de vindesina puede ser letal. Las jeringas que contengan este producto se deben marcar claramente con la siguiente leyenda: "ESTA ESPECIALIDAD ES LETAL SI SE ADMINISTRA POR VÍA INTRATECAL. ES PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE".

Las jeringas preparadas de forma extemporánea que contengan este producto deben estar etiquetadas con la leyenda: "NO RETIRAR LA CUBIERTA HASTA EL MOMENTO DE LA INYECCIÓN. ESTA

ESPECIALIDAD ES LETAL SI SE ADMINISTRA POR VÍA INTRATECAL. ES PARA USO INTRAVENOSO EXCLUSIVAMENTE”.

Si por error se administraran por vía intratecal alcaloides de la vinca de forma accidental, es necesario realizar una intervención quirúrgica neurológica para evitar una parálisis ascendente letal. En un número muy reducido de pacientes, se consiguió soslayar la parálisis y muerte subsiguiente, pero no se evitaron las devastadoras secuelas neurológicas y posteriormente la recuperación fue limitada.

Cuando, de forma accidental, se administre sulfato de vindesina por vía intratecal, **inmediatamente después de la inyección** se debe aplicar el siguiente tratamiento, que se fundamenta en publicaciones sobre casos con supervivientes, relacionados con este alcaloide de la vinca:

1. Extraer la mayor cantidad posible de líquido cefalorraquídeo a través del acceso lumbar, sin comprometer la seguridad.
2. Insertar un catéter epidural en el espacio subaracnoideo, a través del espacio intervertebral que se encuentra por encima del acceso lumbar, e irrigar el líquido cefalorraquídeo con solución de Ringer lactato. Se deberá disponer de plasma congelado y, si fuese posible, se añadirán 25 ml por cada litro de solución de Ringer lactato.
3. Insertar un drenaje o catéter intraventricular mediante neurocirugía y continuar con la irrigación del líquido cefalorraquídeo, con extracción de líquido a través del acceso lumbar conectado a un sistema de drenaje cerrado. La solución de Ringer lactato puede administrarse por infusión continua a 150 ml/hora o, si se ha añadido plasma congelado (tal como se recomienda en el punto 2.), a 75 ml/hora.

Se deberá ajustar la tasa de infusión para mantener un nivel de proteínas del líquido medular de 150 mg/dl.

Además, también se han empleado las siguientes medidas, aunque puede que no sean imprescindibles:

- Se administraron 10 g de ácido glutámico por vía intravenosa durante 24 horas, seguidos de tres dosis de 500 mg al día (1,5 g/día) por vía oral durante un mes.
- Se administró ácido fólico, por vía intravenosa, de la siguiente manera: 1) 100 mg en bolo, 2) después, en infusión de 25 mg/hora, durante 24 horas, y 3) por último, 25 mg cada seis horas en bolo, durante una semana.
- Se administró piridoxina a una dosis de 50 mg cada ocho horas, por infusión intravenosa durante 30 minutos.

No está claro el efecto de estas medidas sobre la reducción de la neurotoxicidad.

Precauciones:

Es de suma importancia escoger la vena mayor accesible y asegurarse de que la aguja está bien colocada en la vena antes de inyectar ENISON. Si durante la administración intravenosa de vindesinase produce extravasación la solución puede causar considerable irritación. En este caso, la inyección debe suspenderse inmediatamente, inyectando el resto de la dosis en otra vena. La inyección local de hialuronidasa y la aplicación de calor moderado en el sitio de extravasación ayudan a dispersar el medicamento y se cree que minimizan el malestar y la posibilidad de celulitis.

Se recomienda un estricto seguimiento de las recomendaciones posológicas. En las evaluaciones preliminares, la neurotoxicidad inducida por el sulfato de vindesina generalmente ha sido menos severa y menos progresiva que los efectos observados con la vincristina. Se han observado variaciones individuales dependiendo de cada paciente con respecto a la gravedad de las reacciones secundarias, incluyendo neurotoxicidad, granulocitopenia, alopecia y disminución de la motilidad intestinal. Se deben tomar medidas preventivas para evitar la constipación como resultado de una disminución de la motilidad intestinal.

Se ha informado de casos en los cuales la neurotoxicidad impuso la reducción de la dosis o la suspensión temporal de la administración de sulfato de vindesina.

Se debe prestar especial atención a la posología y a los efectos colaterales neurológicos si se administra sulfato de vindesina a pacientes con enfermedades neuromusculares preexistentes y cuando se empleen otros medicamentos con neurotoxicidad potencial.

Se debe proceder cuidadosamente para evitar que ENISON sea inyectado fuera de la vena. La extravasación durante la inyección intravenosa producirá celulitis y flebitis. Si la extravasación es excesiva, ésta producirá esfacelación. Tales heridas pueden tardar varias semanas en sanar e ir acompañadas de dolor intenso. El malestar puede persistir después de haber sanado la úlcera.

Debe evitarse la contaminación de los ojos con sulfato de vindesina. En caso de contaminación accidental, puede producirse irritación intensa e incluso ulceración de la córnea. Los ojos deben lavarse inmediata y cuidadosamente con abundante agua o suero salino, evitando la presión sobre el globo ocular.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha comunicado que la administración de alcaloides de la vinca, especialmente cuando se utilizan en combinación de mitomicina C ha producido dificultad respiratoria aguda y broncoespasmo grave. Esta situación puede producirse a los pocos minutos o varias horas después de la inyección del alcaloide de la vinca y puede darse hasta dos semanas después de la administración de una dosis de mitomicina C. No se debe volver a administrar sulfato de vindesina.

Hay que controlar especialmente a los pacientes que estén tomando de forma concomitante medicamentos que inhiban el mecanismo del fármaco por isoenzimas hepáticas del citocromo P450 de la subfamilia CYP 3A y a los pacientes con disfunción hepática. Se ha comunicado que la administración concomitante de sulfato de vindesina con un inhibidor del proceso metabólico puede precipitar la aparición y/o aumentar la gravedad de las reacciones adversas (ver 4.8 *Reacciones adversas*).

Aunque no referido específicamente al sulfato de vindesina, se ha comunicado que la administración simultánea, oral o intravenosa, de fenitoína y combinaciones de quimioterápicos antineoplásicos (incluyendo otros alcaloides de la vinca) reduce los niveles sanguíneos de anticonvulsivante e incrementa la actividad convulsivante. Esta interacción puede producir desde una reducción en la absorción de fenitoína hasta un aumento en el nivel de metabolismo y eliminación de la misma. Cuando se utilice sulfato de vindesina en combinación con fenitoína, podría hacerse necesario un ajuste en la dosis de fenitoína. Aun no se ha definido la participación de los alcaloides de la vinca en esta interacción.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la inocuidad de este medicamento durante el embarazo; por tanto, se debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de administrar este producto a una embarazada.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dadas las posibles reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso, la capacidad de reacción y concentración de los pacientes tratados con sulfato de vindesina puede verse afectada. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta como conducir automóviles o manejar maquinaria. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8. Reacciones adversas

Antes de administrar el medicamento se debe informar a los pacientes y sus familiares de la posible aparición de reacciones adversas.

En general, la incidencia de reacciones adversas ocasionadas por sulfato de vindesina parece estar relacionada con la dosis empleada. Por lo general, la leucopenia es el factor que limita la dosis.

La neurotoxicidad es frecuente; la mayoría de los pacientes presentan distintos grados de alopecia, que (cuando se presenta) puede no ser total. Por lo general el pelo vuelve a crecer mientras se continúa con el tratamiento de mantenimiento.

Habitualmente no se ha observado trombocitopenia con la administración de una inyección intravenosa a la semana, pero sí se ha observado con otros regímenes posológicos en pacientes que tenían la función medular comprometida.

Se ha informado de las siguientes reacciones adversas:

Gastrointestinales: náuseas, vómitos (por lo general, las náuseas y los vómitos pueden controlarse con antieméticos), estreñimiento, mucositis oral, íleo, diarrea y dolor abdominal.

Neurológicas: parestesia y disestesia, neuritis periférica, dolor mandibular, depresión, arreflexia tendinosa profunda, cefalea y convulsiones.

Se ha comunicado ceguera cortical en pacientes que reciben tratamientos de quimioterapia en combinación, entre los que se incluye el sulfato de vindesina. No hay certeza de la relación del sulfato de vindesina con este síndrome.

El tratamiento con alcaloides de la vinca ha producido en raras ocasiones daño vestibular y auditivo en el octavo nervio craneal. Se manifiesta como sordera total o parcial que puede ser temporal o permanente y dificultades de equilibrio con mareo, nistagmos y vértigo. Hay que prestar particular atención cuando se usa el sulfato de vindesina en combinación con otros agentes ototóxicos, como los oncolíticos que contienen platino.

Hematológicas: leucopenia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Pulmonares: broncoespasmo y disnea (en tratamientos de quimioterapia en combinación con mitomicina C); ver 4.5 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*.

Piel y anejos: alopecia, erupción macular y reacción en el lugar de la inyección.

Otras: dolor osteomuscular generalizado, malestar, dolor localizado a nivel de la tumoración, escalofríos, fiebre, anorexia y astenia.

4.9. Sobredosis

Síntomas: las reacciones adversas subsiguientes al uso de vindesina están relacionados con la dosis. En consecuencia, después de la administración de una sobredosis es de esperar que los pacientes experimenten reacciones adversas de una forma exagerada.

Tratamiento: El tratamiento de apoyo debe incluir 1) Prevención de las reacciones adversas que resulten del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (como restricción de la ingesta de líquidos y la posible administración de un diurético que afecte la función del asa de Henle y el túbulo distal); 2) administración de un anticonvulsivo; 3) prevención y tratamiento del íleo, 4) vigilancia del sistema cardiovascular y 5) realizar diariamente recuentos sanguíneos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ENISON, sulfato de vindesina (sulfato de la amida de desacetilvinblastina) es la sal de un derivado semisintético de la vinblastina, un alcaloide extraído de la planta vincapervinca. La evidencia química y física indica que el sulfato de vindesina tiene la fórmula empírica $C_{43}H_{55}N_5O_7 \cdot H_2SO_4$.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: No se conoce por completo el mecanismo de acción del sulfato de vindesina. Al igual que los otros alcaloides de la vinca (sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina), el sulfato de vindesina causa la detención de las células en la metafase de la mitosis. Además, la investigación *in vitro* ha demostrado que el sulfato de vindesina evita la invasión del tejido normal por las células malignas. Sin embargo, estudios comparativos realizados con estos tres alcaloides, demostraron notables diferencias en su efecto a nivel molecular. El sulfato de vindesina ha demostrado ser tres veces más potente que la vincristina y casi diez veces más potente que la vinblastina para producir la detención mitótica en estudios con cultivos de tejidos diseñados para detener del 10 al 15% de las células en mitosis. A los niveles posológicos que detienen de un 40 a un 50% de células en mitosis, el sulfato de vindesina y la vincristina tienen aproximadamente la misma potencia y ambos tienen tres veces la potencia de vinblastina. Asimismo, se observan diferencias cualitativas entre los tres alcaloides. A la dosis más baja, con vinblastina predominaron las células posmetafásicas en las que el cuerpo medio y los cromosomas eran sorprendentemente evidentes. En contraste, las células expuestas a vincristina mostraron una metafase tipo "bola" con cromosomas compactos dentro de un huso contraído. A diferencia de la vinblastina, la vindesina produjo muy pocas células posmetafásicas. Los husos en las células expuestas a vindesina estaban hinchados de cromosomas dispersos, en acentuado contraste con los cromosomas apilados observados con vincristina.

El sulfato de vindesina ha mostrado actividad oncolítica en pacientes que han experimentado recaídas con tratamientos poliquimioterápicos que incluían la vincristina.

Efectos hematológicos: en clínica, la leucopenia temporal es un efecto esperado del sulfato de vindesina y el recuento de leucocitos es una guía importante en el tratamiento con este medicamento. En general, cuanto más alta sea la dosis de sulfato de vindesina, más intensa y más prolongada será la leucopenia. Después de la administración con sulfato de vindesina la cifra de leucocitos puede alcanzar el nadir entre los tres y cinco días después de la administración del medicamento. A partir de entonces, la recuperación del recuento de leucocitos normalmente ocurre entre siete y 10 días después de administrar una dosis.

Los pacientes cuya médula ósea se haya visto recientemente afectada, a causa de tratamientos anteriores con radiación o con otros medicamentos oncolíticos, pueden presentar trombocitopenia (menos de 200.000 plaquetas por mm^3). La trombocitopenia no es frecuente cuando se administra en bolo una vez a la semana. Se ha observado un aumento en el recuento de plaquetas cuando el sulfato de vindesina ha producido granulocitopenia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la vindesina es semejante a la de los otros alcaloides de la vinca. Tras su administración intravenosa, la eliminación de la sangre es trifásica; el medicamento se distribuye

rápida por los tejidos corporales. Se metaboliza principalmente en el hígado y la vía principal de excreción es el sistema biliar.

Se ha demostrado que las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 de la subfamilia CYP 3A median en el metabolismo de los alcaloides de la vinca. Esta ruta metabólica puede resultar dañada en pacientes con trastornos hepáticos o que estén recibiendo medicación concomitante con potentes inhibidores de estas isoenzimas (ver 4.5 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios con vindesina en animales sugieren que pueden ocurrir efectos teratogénicos. La dosis letal media intravenosa del sulfato de vindesina es de $6,3 \pm 0,6$ mg/kg en ratones y $2,0 \pm 0,2$ mg/kg en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

ENISON contiene 5 mg de vindesina (DCI) sulfato y 25 mg de manitol como excipiente. Durante la fabricación de ENISON se puede haber utilizado ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de la solución.

6.2. Incompatibilidades

El sulfato de vindesina no se debe mezclar en el mismo recipiente con ningún otro medicamento ni agente antineoplásico.

6.3. Periodo de validez

Producto en estado seco: 5 años.

Polvo reconstituido: después de hacer una solución de acuerdo con lo que se indica en el epígrafe 4.2. *Posología y forma de administración* y de haber extraído del vial una porción de la misma, el resto de la solución se puede conservar en un frigorífico (entre 2°C y 8°C) durante 30 días sin pérdida significativa de potencia. Si los viales se van a utilizar varias veces, los disolventes deben contener un agente bacteriostático. Ver también epígrafe 6.4 *Precauciones especiales de conservación*.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales de ENISON 5 mg se deben conservar en frigorífico entre 2°C y 8°C.

Tiempo de validez de la preparación extemporánea: después de preparar una solución, de acuerdo con lo indicado en el epígrafe 6.6 *Instrucciones de uso, manipulación y eliminación*, y de haber extraído del vial una porción de la misma, el resto de la solución podrá conservarse en un frigorífico (entre 2°C y 8°C) durante 30 días, sin pérdida significativa de potencia.

Los viales que se vayan a utilizar varias veces se deben reconstituir con disolventes que contengan un agente bacteriostático (ver también 6.2 *Incompatibilidades*).

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ENISON se presenta en un vial de vidrio que contiene 5 mg de sulfato de vindesina, con tapón de goma y cápsula de aluminio, protegida por una cubierta de plástico.

Se facilita un prospecto dirigido al paciente, en el que no se reflejan las indicaciones de este medicamento.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cuando el sulfato de vindesina se dispense en un envase distinto del original, p.ej. en una jeringuilla que contenga una dosis específica, es imprescindible que lleve una etiqueta en la que se exprese claramente la

siguiente leyenda: "NO RETIRAR LA CUBIERTA HASTA EL MOMENTO DE LA INYECCIÓN. ESTA ESPECIALIDAD ES LETAL SI SE ADMINISTRA POR VÍA INTRATECAL. PARA USO INTRA VENOSO EXCLUSIVAMENTE". Ver también 4.4. *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.

ENISON 5 mg se debe diluir a una concentración de 1 mg/ml. Los disolventes adecuados son agua para inyección, glucosa estéril en agua al 5% o solución salina fisiológica al 9%.

La solución se puede inyectar directamente de la jeringa en una vena o, si se está administrando una venoclisis, en el tubo del equipo.

Ver también los epígrafes 4.2 *Posología y forma de administración*, 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*, 6.3 *Periodo de validez* y 6.4 *Precauciones especiales de conservación*.

Se deben seguir procedimientos adecuados para manipular y desechar los medicamentos anticancerosos. Se han publicado varias pautas al respecto. No hay acuerdo sobre la adecuación o necesidad de todos los procedimientos recomendados en las pautas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO STADA S.L.
Frederic Mompou, 5, 08960
Sant Just Desvern (Barcelona)

Con receta médica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

abril 2004