

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

NIPENT 10 mg polvere per soluzione iniettabile, polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene Pentostatina 10 mg

Quando ricostituita (vedere il paragrafo 6.6) la risultante soluzione contiene pentostatina 2 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile, polvere per soluzione per infusione

I flaconcini contengono una polvere solida e compatta da bianca a biancastra.

Il pH della soluzione ricostituita è compreso tra 7,0 e 8,2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Pentostatina è indicata come agente terapeutico singolo per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia a cellule capellute.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Pentostatina è indicata per il trattamento di pazienti adulti.

Somministrazione

Prima di somministrare pentostatina, si raccomanda di idratare i pazienti solo con 500-1000 ml di glucosio al 5%, oppure di glucosio al 5% in soluzione salina 0,18% o 0,9%, oppure di glucosio al 3,3% in soluzione salina 0,3%, oppure di glucosio al 2,5% in soluzione salina 0,45% o soluzioni equivalenti.

Dopo la somministrazione di pentostatina si deve infondere ancora solo 500 ml di glucosio al 5%, o glucosio al 5% in soluzione salina 0,18% o 0,9%, oppure di glucosio al 2,5% in soluzione salina 0,45%, o equivalente.

Il dosaggio raccomandato di pentostatina per il trattamento della leucemia a cellule capellute è 4 mg/m² in singola somministrazione ogni 15 giorni. Pentostatina può essere somministrata per via endovenosa in un unico bolo o diluita in un grosso volume e somministrata lentamente in 20-30 minuti. (Vedi Precauzioni particolari per la manipolazione nel paragrafo 6.6).

Dosaggi più elevati non sono raccomandati.

Negli studi clinici non sono stati riportati danni extravasali.

Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento. In assenza di rilevante tossicità e se si osserva un continuo miglioramento, il paziente deve essere trattato fino al

raggiungimento di una risposta completa. Sebbene non stabilita come cosa necessaria, si raccomanda la somministrazione di due ulteriori dosi dopo il raggiungimento di una risposta completa.

Dopo 6 mesi di trattamento con pentostatina tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la risposta al trattamento.

Se non è stata raggiunta una risposta completa o almeno parziale il trattamento con pentostatina deve essere interrotto.

Se è stato raggiunto un risultato parziale il trattamento deve essere continuato allo scopo di raggiungere un risultato completo. Successivamente dopo il raggiungimento di una risposta completa, si raccomanda di somministrare due dosi aggiuntive. Il trattamento con pentostatina deve quindi essere interrotto.

Se la risposta al trattamento dopo 12 mesi è solo una risposta parziale, si raccomanda di sospendere il trattamento.

In caso di comparsa di gravi eventi indesiderati, può essere necessario sospendere o interrompere temporaneamente le somministrazioni. Il trattamento con il farmaco deve essere sospeso in pazienti con grave rash e interrotto temporaneamente o sospeso in pazienti che riportano tossicità a livello del sistema nervoso.

Il trattamento con pentostatina va interrotto temporaneamente in pazienti con infezioni attive, ma può essere ripristinato dopo il controllo terapeutico dell'infezione.

Dosaggi nei pazienti con citopenia

Non si consigliano riduzioni di dosaggio all'inizio della terapia con pentostatina in pazienti con anemia, neutropenia o trombocitopenia.

Inoltre, non si raccomandano riduzioni di dosaggio durante il trattamento di pazienti con anemia e trombocitopenia.

Si deve interrompere temporaneamente la terapia se il conteggio assoluto dei neutrofili si riduce sotto le 200 cellule/mm³ in pazienti con conteggio iniziale superiore a 500/mm³ e di somministrare ancora pentostatina quando il conteggio ritorna a livelli pre trattamento.

Insufficienza renale

E' disponibile una limitata esperienza in pazienti con compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

La clearance della creatinina deve essere valutata prima di ogni trattamento con Nipent.

Alterata funzione epatica

A causa di una limitata esperienza si consiglia cautela per il trattamento di pazienti con alterazione della funzione epatica.

Somministrazione in pazienti anziani

Il dosaggio raccomandato negli anziani affetti da leucemia a cellule capellute è di 4 mg/m² in singola somministrazione ogni 15 giorni.

Gli studi clinici che comprendevano pazienti di età superiore a 65 anni, non hanno riportato reazioni avverse specifiche per questo gruppo di età.

Uso in età pediatrica

La leucemia a cellule capellute è una malattia dell'adulto e si verifica più comunemente nella

sesta decade di vita.

Non sono state documentate efficacia e sicurezza di Nipent nei bambini.

4.3. Controindicazioni

Pentostatina è controindicata nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ai suoi eccipienti.

La pentostatina è controindicata nei pazienti con funzionalità renale compromessa (clearance della creatinina < 60 ml/min).

La pentostatina è controindicata nei pazienti con infezioni in fase attiva.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Pentostatina va somministrata sotto il controllo di un medico esperto e qualificato nell'uso di agenti antineoplastici.

Si sconsiglia l'uso di dosi più elevate di quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.2).

Gravi tossicità a livello renale, epatico, polmonare, e del SNC dose limitanti sono state riportate negli studi di fase I in cui pentostatina è stata impiegata a dosaggi più alti (20-50 mg/m² per somministrazione) di quelli raccomandati.

In una sperimentazione clinica in pazienti con leucemia linfocitica cronica refrattaria, l'impiego di pentostatina alle dosi raccomandate in associazione con fludarabina fosfato, 4 dei 6 pazienti dello studio hanno riportato una tossicità polmonare grave o fatale. Non è raccomandato l'uso di pentostatina in associazione con fludarabina fosfato.

Studi biochimici hanno dimostrato che pentostatina potenzia gli effetti della vidarabina, un nucleoside purinico ad attività antivirale.

L'associazione di vidarabina e pentostatina può determinare un incremento degli eventi avversi associati a ciascun farmaco.

Il beneficio terapeutico della loro associazione non è stato accertato.

I pazienti con leucemia a cellule capellute possono sviluppare una mielosoppressione soprattutto durante i primi cicli di trattamento.

I pazienti con infezioni prima del trattamento con pentostatina hanno in alcuni casi sviluppato un peggioramento delle condizioni con esito fatale, laddove altri hanno raggiunto una risposta terapeutica completa.

I pazienti con infezioni devono essere trattati solo quando il potenziale beneficio supera il rischio potenziale.

Si deve comunque cercare di controllare l'infezione prima di iniziare o riprendere il trattamento.

In pazienti con leucemia a cellule capellute progressiva l'inizio del trattamento con pentostatina è stato associato a peggioramento della neutropenia.

Pertanto, sono necessari durante questo periodo frequenti controlli del conteggio delle cellule ematiche.

Se una grave neutropenia perdura oltre i cicli iniziali si deve valutare lo stato di malattia, includendo un esame del midollo osseo.

Pentostatina potrebbe avere effetti dannosi sul genotipo. Si raccomanda pertanto agli uomini di evitare la procreazione durante e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento va preso in considerazione la possibilità di un consulto genetico.

Trapianto di midollo osseo con alte dosi di ciclofosfamide

Edema polmonare acuto ed ipotensione ad esito infausto sono stati descritti in letteratura in pazienti trattati con pentostatina in associazione con carmustina, etoposide, e alte dosi di ciclofosfamide come parte di un regime ablativo per il trapianto del midollo osseo.

Non è raccomandata la combinazione di pentostatina ed alte dosi di ciclofosfamide.

Nel corso del trattamento con pentostatina sono state riportate alterazioni dei test di funzionalità epatica, generalmente reversibili.

Nei primi studi è stata osservata tossicità renale ai dosaggi più alti; tuttavia, in pazienti trattati alle dosi raccomandate sono state osservate elevazioni di creatinina sierica abitualmente lievi e reversibili.

Alcuni pazienti che avevano iniziato il trattamento con funzione renale normale, ad un controllo finale si è riscontrato una lieve o moderata tossicità (vedere Somministrazione [4.2]).

Sono stati spesso riportati dei rash occasionalmente gravi, che possono peggiorare durante il prosieguo del trattamento e che possono richiedere l'interruzione del trattamento (vedere Somministrazione [4.2]).

Particolari attenzioni vanno poste per il trattamento di pazienti in cattive condizioni generali all'inizio della terapia.

Precauzioni

La terapia con pentostatina richiede una regolare osservazione del paziente ed un monitoraggio dei parametri ematologici ed ematochimici.

Al manifestarsi di gravi eventi avversi il farmaco deve essere sospeso e devono essere intraprese misure correttive in accordo con il giudizio del medico (vedere Somministrazione [4.2]).

Il trattamento con pentostatina va interrotto o sospeso in pazienti che riportano tossicità del sistema nervoso.

Prima di iniziare la terapia con pentostatina, si deve controllare la funzione renale dosando la creatinina sierica o la clearance della creatinina (vedere Proprietà farmacocinetiche [5.2] e Somministrazione [4.2]).

Prima di ogni somministrazione di pentostatina e ad intervalli appropriati durante la terapia devono essere effettuati un conteggio completo delle cellule ematiche e la determinazione della creatinina sierica e dell'azotemia.

È stata segnalata grave neutropenia in seguito ai primi cicli di somministrazione di pentostatina e perciò si consigliano frequenti controlli del conteggio delle cellule ematiche durante le prime fasi della terapia.

Se i parametri ematologici non migliorano ai cicli successivi, si deve valutare lo stato della malattia dei pazienti, incluso un esame del midollo osseo.

Devono essere effettuati controlli periodici del sangue periferico per le cellule capellute per verificare la risposta al trattamento.

Inoltre, possono essere richiesti aspirati e biopsie del midollo osseo ad intervalli di 2-3 mesi

per controllare la risposta al trattamento.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Allopurinolo

Allopurinolo e pentostatina sono entrambi stati associati a rash cutaneo. In studi clinici su 25 pazienti refrattari, ai quali furono somministrati allopurinolo e pentostatina non si è osservata un'incidenza di rash cutaneo maggiore rispetto a quella osservata in pazienti in trattamento con solo pentostatina.

E' stato segnalato un paziente trattato con entrambi i farmaci, che ha sviluppato una vasculite da ipersensibilità risultata fatale.

Non è stato chiarito se l'evento e la susseguente morte fossero collegati all'associazione dei due farmaci.

Vidarabina

Studi biochimici hanno dimostrato che pentostatina potenzia gli effetti della vidarabina, un nucleoside purinico con attività antivirale.

L'associazione dei due farmaci può comportare degli eventi avversi più frequenti rispetto a quelli osservati con i singoli farmaci.

Il beneficio terapeutico dell'associazione dei due farmaci non è stato comunque definito.

Fludarabina

Si sconsiglia l'associazione di pentostatina e fludarabina fosfato in quanto è stata associata ad un maggior rischio di tossicità polmonare fatale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze).

Trapianto di midollo osseo con alte dosi di ciclofosfamide

Edema polmonare acuto ed ipotensione ad esito letale sono stati descritti in letteratura in pazienti trattati con pentostatina in associazione con carmustina, etoposide, e alte dosi di ciclofosfamide come parte di un regime ablativo per il trapianto del midollo osseo.

Non è raccomandata la combinazione di pentostatina ed alte dosi di ciclofosfamide.

4.6. Gravidanza e allattamento

Alle donne in età fertile in trattamento con pentostatina va sconsigliato di iniziare una gravidanza.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali.

Atrofia non completamente reversibile e degenerazione dei tubuli seminiferi nei ratti e nei cani possono essere indicativi di potenziali effetti sulla fertilità maschile.

Non sono stati determinati i possibili effetti avversi sulla fertilità nell'uomo.

Non sono disponibili dati sull'uso di pentostatina nelle pazienti in gravidanza. Gli studi negli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva. La pentostatina è stata dimostrata essere teratogena negli studi sui roditori. La pentostatina non è raccomandata in gravidanza e nelle donne fertili che non fanno uso di metodi contraccettivi. Se la paziente resta incinta mentre è in trattamento con pentostatina, la paziente deve essere avvisata dei potenziali rischi per il feto.

Non è noto se pentostatina è escreta nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano e poiché ci sono potenziali eventi avversi gravi nei lattanti, si sconsiglia l'allattamento durante la terapia con pentostatina.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pentostatina influenza minimamente o in maniera modesta la capacità di guidare e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di usare attenzione nella guida e nell'uso di macchinari dopo la somministrazione di pentostatina.

4.8. Effetti indesiderati

Pentostatina è linfotossica. Oltre che mielosoppressiva, pentostatina è immunosoppressiva con effetto in particolare sul sottogruppo dei linfociti CD₄⁺.

Valori di CD₄⁺ inferiori a 200/μL vengono comunemente osservati durante il trattamento con pentostatina e questi valori possono persistere fino a più di 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Le conseguenze cliniche di questa soppressione dei livelli di CD₄⁺ nella leucemia a cellule capellute, ad eccezione della comparsa frequente di herpes zoster, non sono ancora state comprese.

Le conseguenze a lungo termine non sono prevedibili, ma allo stato attuale non c'è evidenza di una più alta frequenza di neoplasie secondarie.

Si riportano gli effetti indesiderati più comuni segnalati durante gli studi clinici in pazienti con leucemia a cellule capellute refrattari al trattamento con alfa-interferone o trattati con terapia di prima linea.

La maggior parte dei pazienti hanno riportato un evento avverso. Le reazioni più comunemente segnalate sono state nausea e/o vomito o leucopenia, ciascuna riportata nel 60% circa dei pazienti. La febbre, rash e stanchezza erano riportate nel 40% circa dei pazienti. La maggior parte degli eventi avversi erano modesti o moderati e diminuivano in frequenza con il prosieguo della terapia.

Il 12% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. Molti pazienti affetti da leucemia a cellule capellute hanno riportato eventi avversi durante la terapia con pentostatina. Date la storia naturale della malattia e le proprietà farmacologiche del medicinale, in alcuni casi può essere difficile discriminare fra gli eventi avversi correlati al farmaco e quelli correlati alla malattia. Negli studi clinici non sono stati segnalati danni da stravaso.

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati nel corso di studi clinici in pazienti con HCL o nella fase successiva alla commercializzazione di pentostatina, sia come agente singolo che in combinazione con diversi agenti in indicazioni non approvate. Sono state indicate come Molto comune (>10%), Comune (1-10%), Non comune (0,1-1%) o Rare (0,01-0,1%).

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione Avversa
Infezioni e infestazioni	Molto comune (>10%)	Infezione delle alte vie aeree, Rinite, Faringite, Infezione virale
	Comune ¹ (1-10%)	Herpes Zoster, Infezione (non meglio specificata), Sinusite, Cellulite, Infezione batterica, Polmonite, Congiuntivite, Foruncolosi, Herpes Simplex, Bronchite, Sepsi, Infezioni del tratto urinario, Ascesso cutaneo, Candidosi del cavo orale, Infezione micotica della cute, Ascesso peri-anale, Polmonite da E.coli, Polmonite da funghi, Shock settico, Infezioni da stafilocco, Urosepsi, Osteomielite

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione Avversa
	Non comune ² (0,1-1%)	Gastroenterite acuta, Aspergilloso polmonare, Colite da Clostridium Difficile, Cistite, Infezioni da citomegalovirus
	Rare ² (0,01-0,1%)	Candidosi esofagea
Tumori benigni, maligni e non specificati (compresi cisti e polipi)	Comune ¹ (1-10%)	Neoplasie, carcinoma cutaneo
	Non comune ² (0,1-1%)	Sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune (>10%)	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia, Patologie del sangue, Eosinofilia, Anemia ipocromica, Pancitopenia
	Comune ¹ (1-10%)	Agranulocitosi, Leucemia acuta, Neutropenia febbrile, Ecchimosi, Linfadenopatia, splenomegalia
	Non comune ² (0,1-1%)	Aplasia pura della serie rossa, Anemia emolitica autoimmune, Anemia emolitica, Anemia aplastica, Sindrome uremica emolitica, Porpora idiopatica trombocitopenica, Porpora trombocitopenica trombotica
	Rare ² (0,01-0,1%)	Trombocitopenia autoimmune
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune (>10%)	Reazione allergica
	Comune ¹ (1-10%)	Malattia del trapianto verso l'ospite ³
	Non comune ² (0,1-1%)	Scompenso dell'organo trapiantato
	Rare ² (0,01-0,1%)	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune ¹ (1-10%)	Disidratazione, Gotta, Squilibrio elettrolitico, Ipercalcemia, Iponatremia, Iperglicemia, Aumento del peso corporeo, Calo del peso corporeo, Aumento della LDH
	Non comune ² (0,1-1%)	Iperkaliemia, Ipokaliemia, Calo della saturazione dell'ossigeno
	Rare ² (0,01-0,1%)	Sovraccarico di liquidi, ipocalciemia
Disturbi psichiatrici	Comune ¹ (1-10%)	Ansietà, Depressione, Nervosismo, Sogni strani, Diminuzione/perdita della libido, Labilità emotiva, Allucinazioni, Ostilità,

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione Avversa
		Neurosi, Pensieri strani, Depersonalizzazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune (>10%)	Mal di testa, neurotossicità
	Comune ¹ (1-10%)	Confusione, Giramenti di testa, Insonnia, Paraestesi, Sonnolenza, Amnesia, Atassia, Convulsioni, Disatria, Disgeusia, Encefalite, Iperchinesia, Meningismo, Neuralgia, Neurite, Neuropatia, Paralisi, Sincope, Spasmi, Tremori, Vertigini, Ipestesia
	Rare ² (0,01-0,1%)	Dementia Alzheimer (sospetta), Convulsioni grande male, Emicrania, Malattia di Parkinson (peggioramento), Epilessia piccolo male
Patologie dell'occhio	Comune ¹ (1-10%)	Occhi secchi, Patologie lacrimali, Fotofobia, Retinopatia, Visione anormale, Pupilla fissa, Lacrimazione aumentata, Dolore oculare
	Rare ² (0,01-0,1%)	Blefarite
	Molto rare	Uveite unilaterale con perdita della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune ¹ (1-10%)	Sordità, Dolore all'orecchio, Labirintite, Tinnito
Patologie cardiache	Comune ¹ (1-10%)	Angina pectoris, Aritmia, Blocco A-V, Bradicardia, Extrasistoli ventricolari, Arresto cardiaco, Scompenso cardiaco, Effusione pericardica, Arresto sinusale, Tachicardia, Fibrillazione atriale, Scompenso cardiaco congestizio, Vampate, ECG anormale.
	Non comune ² (0,1-1%)	Cardiomiopatia, Infarto del miocardio
	Rare ² (0,01-0,1%)	Pericardite, Diminuzione della frazione di eiezione
Patologie vascolari	Comune ¹ (1-10%)	Emorragia, Ipotensione, Ipertensione, Tromboflebite profonda, Flebite, Vasculite
	Non comune ² (0,1-1%)	Sindrome della fuoriuscita dai capillari
	Rare ² (0,01-0,1%)	Shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune (>10%)	Tosse, Malattie polmonari

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione Avversa
	Comune ¹ (1-10%)	Asma, Dispnea, Edema laringeo, Edema polmonare, Embolia polmonare, Epistassi
	Non comune ² (0,1-1%)	Sindrome da stress respiratorio nell'adulto, Scompenso respiratorio acuto, Broncospasmo, Effusione pleurica, Pneumotorace, Emorragia del tratto respiratorio, Asma
	Rare ² (0,01-0,1%)	Alveolite, Alveolite fibrosante, Polmonite organizzante criptogenica, Danno alveolare diffuso, Malattia ostruttiva delle vie aeree, Emorragia polmonare alveolare
Patologie gastrointestinali	Molto comune (>10%)	Nausea e/o vomito, Diarrea, Dolore addominale, Anoressia, Malattie del retto, Emorragia del retto
	Comune ¹ (1-10%)	Malattie odontoiatriche, Dispepsia, Gengivite, Stomatite, Stitichezza, Disfagia, Flatulenza, Glossite, Ileo paralitico, Bocca secca
	Non comune ² (0,1-1%)	Enterite acuta
Patologie epato-biliari	Molto comune (>10%)	Alterazioni dei tests della funzionalità epatica, Ittero, Iperbilirubinemia, Aumento della GPT, Aumento della GOT
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune (>10%)	Rash, Prurito, Sudorazione, Malattie cutanee, Rash maculopapulare
	Comune ¹ (1-10%)	Cute secca, Orticaria, Acne, Alopecia, Eczema, Rash petecchiale, Reazioni di fotosensibilità, Dermatite esfoliativa, Decolorazione della cute, Dermatite bollosa, Seborrea
	Non comune ² (0,1-1%)	Edema angioneurotico
	Rare	Pemfigo, Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune (>10%)	Mialgia, Malattia ossea, Artropatie
	Comune ¹ (1-10%)	Artralgia, Artrite
	Non comune ² (0,1-1%)	Dolore agli arti
Patologie renali e urinarie	Molto comune (10%)	Malattie dell'apparato genito urinario, Aumento dell'azotemia
	Comune ¹	Aumento della creatinina, Insufficienza

Sistema corporeo	Frequenza	Reazione Avversa
	(1-10%)	renale, Nefropatia, Scopenso renale, Nefrolitiasi, Scopenso renale acuto, Disuria, Ritenzione urinaria
	Non comune ² (0,1-1%)	Cistite emorragica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune ¹ (1-10%)	Amenorrea, Massa mammaria, Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune (>10%)	Febbre, Affaticamento, Brividi, Astenia, Dolori
	Comune ¹ (1-10%)	Dolore al torace, Decesso, Edema facciale, Edema periferico, Sintomi simil influenzali, Postumi, Dolore alla schiena, Malessere
	Non comune ² (0,1-1%)	Mucosite, Scopenso multi-organi
	Rare ² (0,01-0,1%)	Sindrome della risposta infiammatoria sistemica, Dolenza agli arti

¹Comprende tutti gli eventi che si sono manifestati in meno del 3% dei pazienti trattati con Nipent durante la fase iniziale dello studio SWOG.

²Dati ricavati su 1549 pazienti coinvolti in studi successivi all'immissione in commercio fino al 10 ottobre 2005.

³Riportati solo negli studi GVHD.

4.9. Sovradosaggio

Non è noto uno specifico antidoto per il sovradosaggio da pentostatina.

Pentostatina somministrata a dosaggi più alti (20-50 mg/m²/dose) di quelli raccomandati è stata associata a morte per gravi alterazioni renali, epatiche, polmonari, e a tossicità del SNC. In caso di sovradosaggio si devono adottare misure generali di supporto per il controllo delle situazioni di tossicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

LO1X X08

Categoria farmacoterapeutica

Pentostatina è un inibitore della adenosindeaminasi (ADA).

Meccanismo d'azione

Pentostatina è un potente inibitore dello stato di transizione dell'enzima adenosindeaminasi. L'enzima ADA è più attivo a livello delle cellule del sistema linfatico, soprattutto delle cellule T sia normali che tumorali rispetto alle cellule B normali e tumorali. L'inibizione dell'ADA, così come la inibizione diretta della sintesi dell'RNA ed il danno a livello del DNA possono contribuire all'effetto complessivo citotossico della pentostatina. Il meccanismo dell'effetto antitumorale di pentostatina nella leucemia a cellule capellute, non è noto.

È stato dimostrato che la pentostatina è efficace nei confronti di vari linfomi maligni ma è più attiva contro le neoplasie a lento sviluppo con livelli di ADA più bassi come per esempio nella leucemia a cellule capellute.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo la farmacocinetica della pentostatina è lineare con incrementi delle concentrazioni plasmatiche proporzionali al dosaggio.

Dopo un singolo dosaggio di 4 mg/m² di pentostatina somministrato in 5 minuti, l'emivita di distribuzione è stata di 11 minuti, l'emivita media terminale di 5,7 ore, con un intervallo compreso tra le 2,6 ore e le 10 ore; la clearance media plasmatica di 68 ml/min/m², ed approssimativamente il 90% della dose è stata escreta nelle urine sottoforma di pentostatina immodificata e/o metaboliti, come misurato dall'attività inibitoria dell'adenosindeaminasi. Il legame della pentostatina alle proteine plasmatiche è basso, circa il 4%.

È stata osservata una correlazione positiva tra la clearance di pentostatina e la clearance della creatinina (CrCl) in pazienti con valori di clearance della creatinina compresa tra 60 ml/min e 130 ml/min.

L'emivita della pentostatina in pazienti con funzione renale compromessa (CrCl < 50 ml/min, n=2) è stata di 18 ore, di molto superiore a quella osservata in pazienti con funzionalità renale normale (CrCl > 60 ml/min, n=14), circa 6 ore.

I risultati di uno studio pubblicato in 13 pazienti con alterata funzionalità renale proponevano aggiustamenti del dosaggio di Nipent in funzione dei valori della clearance della creatinina (CrCl). La dose veniva regolata al 75% per valori di CrCl di 40-59 ml/min (3 mg/m²) e al 50% per valori di CrCl di 35-39 ml/min (2 mg/m²). Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare dosaggi iniziali o successivi per i pazienti con valori di clearance della creatinina < 35 ml/min.

Uno studio di distribuzione tissutale e di autoradiografia dell'intero organismo nel ratto ha rivelato concentrazioni radioattive più alte nei reni con bassissime concentrazioni a livello del SNC.

Pentostatina penetra la barriera emato encefalica e pertanto raggiunge concentrazioni misurabili nel liquido cefalorachidiano.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Di seguito si riportano le reazioni avverse non riportate negli studi clinici, ma riportati negli animali per livelli di esposizioni simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile

rilevanza per l'impiego clinico:

Tossicità acuta

In ratti di entrambi i sessi, in seguito a somministrazione di pentostatina formulata, si sono riscontrati valori di DL₁₀, DL₅₀, DL₉₀, rispettivamente di 129, 300 e 697 mg/Kg (387, 900, e 2091 mg/m²).

Segni di tossicità acuta osservati in roditori e cani sono stati ipoattività, disidratazione ed emaciazione. Il tessuto linfatico è stato il bersaglio principale di pentostatina in ratti e cani; atrofia del timo e danno epatico si sono verificati in topi. Non si sono riscontrati effetti a livello gonadico in roditori o cani.

Tossicità per somministrazioni ripetute

In seguito alla somministrazione endovenosa di pentostatina soluzione bulk per cinque giorni in topi di entrambi i sessi si sono riscontrati valori di DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀ rispettivamente di 4,9, 6,4, e 8,3 mg/Kg (14,8, 19,1, e 24,8 mg/m²).

A prescindere dalla via o dalla durata del trattamento, il tessuto linfatico è stato il bersaglio principale di pentostatina in tutte le specie esaminate negli studi tossicologici.

Questo è in accordo con l'attività antineoplastica della pentostatina nella leucemia a cellule capillute.

L'effetto sul tessuto linfoide può essere correlato all'inibizione dell'adenosin deaminasi, la principale azione farmacologica della pentostatina.

L'incremento degli enzimi sierici epatici e cambiamenti a livello epatico nei roditori e nei cani indicano che anche il fegato è un organo bersaglio ad alte dosi.

Variazioni a livello dei testicoli in ratti e cani possono essere indicativi di effetti potenziali sulla fertilità maschile.

Nel corso dei periodi osservazionali gli effetti sul tessuto linfoide, sul fegato e sui testicoli non si sono risolti completamente dopo la sospensione del farmaco.

Gli effetti sull'organo bersaglio si sono manifestati solo nei ratti ed è stata osservata una metaplasia dei dotti alveolari e/o un'iperplasia delle cellule caliciformi dei bronchioli, una tiroidite linfoplasmocitica ed un aumento di incidenza di glomerulonefrite spontanea. Gli studi pubblicati, non condotti dallo sponsor, indicano che pentostatina ha proprietà immunosoppressive in topi e ratti trattati con dosi multiple.

Mutagenesi

Pentostatina non ha rivelato potere mutageno su *Salmonella typhimurium* a concentrazioni fino a 10.000 µg per piastra o sulle cellule polmonari del criceto cinese V79 esposte alla concentrazione fino a 3000 µg/ml, con o senza attivazione metabolica.

Pentostatina non si è rivelata clastogena *in vitro* sulle cellule polmonari del criceto cinese V79 a concentrazioni fino a 3.000 µg/ml.

Comunque, pentostatina ha aumentato la frequenza di formazione di micronuclei nei topi trattati con singole dosi endovena di pentostatina a 60, 360, 720 mg/m².

L'importanza per l'uomo di un test positivo del micronucleo nel topo non è stata accertata.

Carcinogenicità

Non è stato studiato il potenziale carcinogeno della pentostatina.

La possibilità che Nipent causi neoplasie non può essere esclusa.

In studi condotti nei topi e ratti è stato dimostrato che la Pentostatina è teratogena.

Dopo trattamento sistemico nei ratti, sono state riportate anomalie fetali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Iodossido di sodio o acido cloridrico (come correttori del pH)

6.2 Incompatibilità

Evitare l'uso di soluzioni acide (il pH della polvere ricostituita è compreso tra 7,0 e 8,2).

6.3. Periodo di validità

3 anni

La soluzione ricostituita per l'iniezione oppure ricostituita e ulteriormente diluita per l'infusione deve essere utilizzata entro le 8 ore e non deve essere conservata ad una temperatura superiore a 25°C. Si raccomanda di somministrare la soluzione appena dopo ricostituzione.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Nipent è fornito in confezioni monodose in flaconcini da 10 mg confezionati singolarmente (confezioni da 1 flaconcino). I flaconcini sono di vetro tipo I con chiusure rivestite di silicone.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'eventuale prodotto non utilizzato e i suoi rifiuti devono essere eliminati conformemente alle disposizioni locali.

I prescrittori devono consultare le linee guida nazionali o accettate sulla manipolazione dei farmaci citotossici.

Devono essere seguite le procedure per la corretta manipolazione ed utilizzo dei farmaci antitumorali.

1. La ricostituzione di Nipent deve essere eseguita solo da personale addestrato e in zone dedicate per la manipolazione dei farmaci citotossici.
2. Devono essere indossati appropriati guanti protettivi.
3. La preparazione citotossica non deve essere manipolata dal personale in stato di gravidanza.
4. Prestare cura ed attenzione nell'eliminazione dei materiali impiegati per la ricostituzione dei farmaci citotossici come siringhe, aghi, ecc.
5. Le superfici contaminate devono essere lavate abbondantemente con acqua.
6. Ogni eventuale soluzione rimanente deve essere scartata.

Trasferire 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili nel flacone contenente Nipent e miscelare accuratamente fino a dissoluzione completa. La soluzione deve essere incolore o giallo chiaro e conterrà 2 mg/ml di pentostatina.

I farmaci iniettabili devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare che non ci siano particelle in sospensione né variazioni del colore.

Nipent può essere somministrato per via endovenosa in bolo o diluito in un grosso volume (25-50 ml) con destrosio iniettabile al 5% (soluzione glucosata 5%) o cloruro di sodio iniettabile allo 0,9% (soluzione fisiologica 0,9%).

La diluizione dell'intero contenuto del flacone ricostituito con 25 o 50 ml determina una concentrazione di pentostatina rispettivamente di 0,33 mg/ml o di 0,18 mg/ml.

La soluzione di Nipent, quando diluita per infusione con destrosio iniettabile al 5% (soluzione glucosata 5%) o cloruro di sodio iniettabile allo 0,9% (soluzione fisiologica 0,9%), non interagisce con i contenitori in PVC per infusione o con i set di somministrazione a concentrazioni da 0,18 mg/ml a 0,33 mg/ml.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 028645012

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

26/08/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO