

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NIPENT 10 mg polvo para solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 10 mg de Pentostatina.

La solución reconstituida (ver sección 6.6), contiene 2 mg/ml de pentostatina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Polvo para solución inyectable
- Polvo para solución para perfusión.

Los viales contienen un polvo o sustancia sólida de color blanco a blanquecino.

El pH de la solución reconstituida es 7,0-8,2.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pentostatina está indicada como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con leucemia de células pilosas (LCP).

4.2. Posología y forma de administración

Pentostatina está indicada para pacientes adultos.

Forma de administración:

Previamente a la administración de pentostatina se recomienda hidratar a los pacientes con 500 a 1.000 ml de glucosa al 5% sola, o glucosa al 5% en suero salino al 0,18% o al 0,9%, o glucosa al 3,3% en suero salino al 0,3%, o glucosa al 2,5% en suero salino al 0,45% o equivalente. Posteriormente a la administración de pentostatina deben ser administrados otros 500 ml adicionales de glucosa al 5% sola, o glucosa al 5% en suero salino al 0,18% o al 0,9%, o glucosa al 2,5% en suero salino al 0,45% o equivalente.

La posología recomendada de pentostatina para el tratamiento de la leucemia de células pilosas es de 4 mg/m² administrado en dosis única a semanas alternas. Pentostatina puede administrarse de forma intravenosa mediante inyección en bolo o diluida en un volumen mayor durante un período de 20 - 30 minutos. (Ver 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

No se recomienda la administración de dosis superiores.

En los estudios clínicos no se han comunicado lesiones por extravasación.

La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada. En ausencia de toxicidad grave y al observarse una mejoría mantenida, el paciente debe seguir siendo tratado hasta que se logre una remisión completa. Aunque aún no ha sido totalmente establecido, se recomienda la administración de dos dosis adicionales tras lograr la remisión completa.

Se debe evaluar la respuesta al tratamiento a los 6 meses en todos los pacientes que reciban pentostatina. El tratamiento con pentostatina deberá interrumpirse si no se ha alcanzado una remisión completa o parcial.

Si se observa en el paciente una remisión parcial, el tratamiento con pentostatina deberá continuarse con el objeto de intentar alcanzar una remisión completa. Con posterioridad a haber logrado una remisión completa, se recomienda la administración de dos dosis adicionales de pentostatina. Posteriormente el tratamiento con pentostatina deberá de ser interrumpido. Si la máxima respuesta al tratamiento conseguida después de 12 meses es una remisión parcial, se recomienda la interrupción del tratamiento con pentostatina.

Puede ser necesaria la suspensión o interrupción de dosis individuales cuando se observen reacciones adversas graves. El tratamiento con el fármaco deberá suspenderse en pacientes que presenten una erupción cutánea grave, y suspenderse o discontinuarse en pacientes que muestren evidencias de toxicidad sobre el sistema nervioso.

En pacientes tratados con pentostatina que presenten infección activa deberá suspenderse el tratamiento con pentostatina, que podrá reiniciarse cuando la infección esté controlada.

Posología:

Dosis en Pacientes con Citopenias

No se recomienda la reducción de la dosis al inicio del tratamiento con pentostatina en pacientes con anemia, neutropenia, o trombocitopenia. Asimismo, durante el tratamiento, en pacientes con anemia y trombocitopenia, tampoco se recomienda realizar reducciones de dosis. Pentostatina deberá suspenderse temporalmente si, en un paciente con un recuento inicial de neutrófilos superior a 500 células/mm³, el recuento absoluto de neutrófilos desciende durante el tratamiento a valores por debajo de 200 células/mm³, pudiendo ser reanudado el tratamiento cuando el recuento regrese a los valores previos a la administración.

Dosis en Insuficiencia Renal

Por el momento la experiencia en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina /ClCr) < 60 ml/min) es aún limitada (ver sección 5.2).

El aclaramiento de creatinina debería determinarse antes de cada administración de Nipent.

Insuficiencia hepática

A causa de la limitada experiencia en el tratamiento de pacientes con disfunción hepática, el tratamiento de estos pacientes deberá realizarse con precaución.

Administración en pacientes de edad avanzada

La posología de pentostatina recomendada en el tratamiento de la leucemia de células pilosas en pacientes ancianos es de 4 mg/m² administrada en dosis única en semanas alternas. En los estudios clínicos que incluyeron pacientes con más de 65 años, no se comunicaron efectos adversos específicos para este grupo de edad.

Población pediátrica

La leucemia de células pilosas es una enfermedad de adultos, más frecuente en la sexta década de la vida. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nipent en niños.

4.3. Contraindicaciones

Pentostatina está contraindicada en pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Pentostatina está contraindicada en pacientes con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Pentostatina está contraindicada en pacientes con infección activa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Pentostatina deberá ser administrada bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de los quimioterápicos anticancerosos. No se recomienda el empleo de dosis superiores a las especificadas (ver Sección 4.2). En los estudios en Fase I en que se utilizaron dosis de pentostatina superiores a las recomendadas (20 - 50 mg/m²/ciclo) se observó toxicidad grave limitante de dosis a nivel renal, hepático, pulmonar y del SNC.

En un estudio clínico en pacientes con leucemia linfocítica crónica refractaria en el que se utilizó pentostatina a las dosis recomendadas en combinación con fosfato de fludarabina, 4 de los 6 pacientes incluidos en el estudio presentaron toxicidad pulmonar grave o fatal. Por lo tanto no se recomienda el uso de pentostatina en combinación con fosfato de fludarabina.

Los estudios bioquímicos han demostrado que pentostatina aumenta los efectos de vidarabina, un nucleósido purínico con actividad antivírica. El uso conjunto de vidarabina y pentostatina puede producir un aumento de las reacciones adversas asociadas a cada uno de estos fármacos. No se ha establecido el beneficio terapéutico de esta combinación farmacológica.

Los pacientes con leucemia de células pilosas pueden presentar mielosupresión, en especial durante los primeros ciclos de tratamiento. En algunas ocasiones, los pacientes con infecciones previas al tratamiento con pentostatina han desarrollado un empeoramiento de su estado y muerte, mientras que en otros se ha logrado una remisión completa. Los pacientes con infecciones solo deberán ser tratados cuando el beneficio potencial del tratamiento justifique el riesgo potencial para el paciente. Debe intentarse controlar la infección antes de iniciar o reiniciar el tratamiento.

En pacientes con leucemia de células pilosas progresiva, los ciclos iniciales de tratamiento con pentostatina estuvieron asociados con empeoramiento de la neutropenia. Por lo tanto, es necesaria la realización frecuente de hemogramas completos durante este período. Si después de los ciclos iniciales aún se mantiene una neutropenia grave, deberá evaluarse el estado de la enfermedad en el paciente, incluyendo un estudio de la médula ósea.

Pentostatina puede tener efectos perjudiciales sobre el genotipo. Por tanto, se recomienda que los varones que vayan a ser sometidos a tratamiento con pentostatina, se abstengan de engendrar hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores. En mujeres en edad fértil debe garantizarse la anticoncepción. Si durante el tratamiento, se produjera un embarazo debe considerarse la posibilidad de una consulta genética.

Régimen para trasplantes de médula ósea con dosis elevadas de ciclofosfamida

Se han comunicado en la literatura casos de edema pulmonar agudo e hipotensión que producen la muerte, en pacientes tratados con pentostatina en combinación con carmustina, etopósido y dosis elevadas de ciclofosfamida como parte del régimen ablativo en trasplantes de médula ósea. No se recomienda la combinación de pentostatina y dosis elevadas de ciclofosfamida.

Durante el tratamiento con pentostatina se observaron elevaciones en los parámetros de función hepática que, generalmente, fueron reversibles.

En los estudios iniciales se observó la presencia de toxicidad renal a dosis elevadas; no obstante, en pacientes tratados con las dosis recomendadas, las elevaciones de los niveles de creatinina sérica han sido normalmente discretos y reversibles. En algunos pacientes con función renal normal al inicio del tratamiento, se evidenció la existencia de toxicidad renal leve a moderada al final del mismo. (Ver [4.2] Posología y forma de administración).

Con frecuencia se han comunicado erupciones, en ocasiones graves que pueden empeorar si se continúa el tratamiento. En estos casos, puede ser necesaria la suspensión del tratamiento. (Ver Posología y forma de administración en la sección 4.2).

Debe tenerse un especial cuidado al iniciar el tratamiento en pacientes con un estado general malo.

Precauciones

El tratamiento con pentostatina requiere una observación regular del paciente y control de los parámetros hematológicos y de los valores bioquímicos sanguíneos. En caso de reacciones adversas graves, se suspenderá el tratamiento (ver Posología y forma de administración [4.2]) y se adoptarán las medidas correctoras más adecuadas de acuerdo con los criterios clínicos del médico.

En caso de que pacientes tratados con pentostatina muestren evidencias de toxicidad sobre el sistema nervioso esta deberá suspenderse o interrumpirse.

Antes de iniciar el tratamiento con pentostatina, se deberá evaluar la función renal mediante una valoración de la creatinina sérica y/o aclaramiento de creatinina. (Ver Propiedades Farmacocinéticas [5.2], Administración a los Pacientes [4.2]). Antes de administrar cada dosis de pentostatina así como en determinados momentos durante el tratamiento, se deberá realizar un hemograma completo y análisis de creatinina sérica, y de nitrógeno sérico en sangre (BUN). Durante los ciclos iniciales de tratamiento con pentostatina se han observado neutropenias graves, por lo tanto se recomienda durante este tiempo la realización frecuente de hemogramas completos. Si los parámetros hematológicos no mejorasen en los siguientes ciclos, se deberá evaluar el estado de la enfermedad, incluyendo una exploración de médula ósea. Para valorar la respuesta al tratamiento se deberá realizar un control periódico de las células pilosas en sangre periférica.

Adicionalmente, puede ser necesaria la realización aspirados y biopsias de médula ósea a intervalos de 2 - 3 meses para valorar la respuesta al tratamiento.

Información de excipientes:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alopurinol

Tanto alopurinol como pentostatina se asocian a aparición de erupciones cutáneas. En base a los estudios clínicos realizados en 25 pacientes refractarios que recibieron pentostatina y alopurinol, el uso combinado de ambos no parece producir una mayor incidencia de erupciones cutáneas que el observado con pentostatina sola. Se ha comunicado un caso en un paciente que recibió ambos fármacos y experimentó una vasculitis por hipersensibilidad y muerte. No se ha podido establecer con seguridad si este evento adverso y la muerte subsecuente fueron consecuencia de la combinación de los fármacos.

Vidarabina

Los estudios bioquímicos han demostrado que pentostatina potencia los efectos de vidarabina, un nucleósido purínico con actividad antivírica. El uso combinado de vidarabina y pentostatina puede producir un aumento de las reacciones adversas asociadas con cada uno de los fármacos. El beneficio terapéutico de la combinación farmacológica no ha sido establecido.

Fludarabina

No se recomienda el empleo combinado de pentostatina y fosfato de fludarabina ya que se ha observado un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar fatal (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Régimen para trasplantes de médula ósea con dosis elevadas de ciclofosfamida

Se han comunicado en la literatura casos de edema pulmonar agudo e hipotensión que producen la muerte, en pacientes tratados con pentostatina en combinación con carmustina, etopósido y dosis elevadas de ciclofosfamida como parte del régimen ablativo en trasplantes de médula ósea. No se recomienda la combinación de pentostatina y dosis elevadas de ciclofosfamida.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con pentostatina deben ser aconsejadas sobre la necesidad de evitar el embarazo.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales. La atrofia y degeneración no reversible completamente de los túbulos seminíferos en ratas y perros puede ser indicativo de efectos potenciales sobre la fertilidad en el varón. No se han determinado los posibles efectos adversos sobre la fertilidad humana.

No existen datos del empleo de pentostatina en pacientes embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Pentostatina ha demostrado ser teratogénica en roedores. Pentostatina no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no empleen métodos anticonceptivos efectivos. Si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, deberá informársele de los riesgos potenciales para el feto.

Se desconoce si pentostatina se excreta por la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche materna, y al potencial de efectos adversos graves de pentostatina en lactantes, no se recomienda la lactancia natural.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pentostatina tiene un efecto escaso o moderado en la habilidad para conducir y manejar maquinaria. Debe informarse a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar maquinaria tras la administración del fármaco.

4.8. Reacciones adversas

Pentostatina es linfotóxica. Además de mielosupresora, pentostatina es inmunosupresora, en especial por supresión del subgrupo de linfocitos CD4+. Durante el tratamiento con pentostatina suelen apreciarse recuentos de CD4+ inferiores a 200 por μl , pudiendo observarse esta supresión durante más de 6 meses después del final del tratamiento. A excepción de frecuentes infecciones por herpes zoster, las consecuencias clínicas de la supresión de los recuentos de CD4+ en la leucemia de células pilosas no están bien esclarecidas. Las consecuencias a largo plazo no son predecibles, pero actualmente no hay evidencia de una mayor frecuencia de cánceres secundarios.

Los siguientes efectos adversos fueron comunicados durante los estudios clínicos en pacientes con leucemia de células pilosas que fueron refractarios a interferon alfa o que fueron tratados como primera

línea de tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentaron algún evento adverso. Las reacciones más frecuentemente registradas fueron náuseas y/o vómitos o leucopenia, que ocurrieron en el 60% de los pacientes. En un 40% de los pacientes se observó fiebre, erupción cutánea y fatiga. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y disminuyeron en frecuencia con la continuación del tratamiento. El doce por ciento de los pacientes abandonó el tratamiento debido a un efecto adverso. Durante el tratamiento con pentostatina muchos pacientes con leucemia de células pilosas sufrieron acontecimientos adversos. Dado el curso natural de la enfermedad y las propiedades farmacológicas del fármaco puede ser difícil en ciertos casos diferenciar entre acontecimientos adversos relacionados con el fármaco y relacionados con la enfermedad. No se registraron daños por extravasación en los estudios clínicos.

Las siguientes reacciones adversas se han registrado durante estudios clínicos en pacientes con LCP o con el empleo post-autorización de pentostatina, ya sea como fármaco en monoterapia o en combinación con varios fármacos para indicaciones no aprobadas. Se han relacionado como Muy frecuentes ($\geq 1/10$, $> 10\%$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$; 1-10%), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$; 0,1-1%), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; 0,01-0,1%) o muy raras ($< 1/10.000$, $< 0,01\%$).

Clasificación del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Infección del tracto respiratorio superior, rinitis, Faringitis, Infección viral
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Herpes Zoster, Infección (no específica), Sinusitis, Celulitis, Infección bacteriana, Neumonía, Conjuntivitis, Forunculosis, Herpes Simplex, Bronquitis, Sepsis, Infección del tracto urinario, Abscesos en la piel, Candidiasis oral, Infección micótica de la piel, absceso peri-anal, Neumonía por <i>E. coli</i> , Neumonía fúngica, Shock séptico, Infección por estafilococos, Urosepsis, Osteomielitis
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Gastroenteritis aguda, Aspergilosis pulmonar, Colitis por <i>Clostridium difficile</i> , Cistitis, Infección por citomegalovirus
	Raras ² ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Candidiasis esofágica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neoplasias, Cáncer de piel
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia, Alteraciones sanguíneas, Eosinofilia, Anemia hipocrómica, Pancitopenia
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Agranulocitosis, Leucemia aguda, Neutropenia febril, Equimosis, Linfadenopatía, esplenomegalia
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Aplasia pura de células rojas, Anemia hemolítica autoinmune, Anemia hemolítica, Anemia aplásica, Síndrome urémico hemolítico, Púrpura trombocitopénica idiopática, y Púrpura

Clasificación del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
		trombocitopénica trombótica
	Raras ² (≥1/10.000, <1/1.000)	Trombocitopenia autoimmune
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes (≥1/10)	Reacción alérgica
	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Enfermedad injerto contra huésped ³
	Poco frecuentes ² (≥1/1.000, <1/100)	Fallo del injerto
	Raras ² (≥1/10.000, <1/1.000)	Anafilaxis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Deshidratación, Gota, Desequilibrio electrolítico, Hipercalcemia, Hiponatremia, Hiperglucemia, Incremento de peso, Descenso de peso, LDH incrementada
	Poco frecuentes ² (≥1/1.000, <1/100)	Hiperkalemia, Hipokalemia, Descenso de la saturación de oxígeno
	Raras ² (≥1/10.000, <1/1.000)	Sobrecarga de líquidos, Hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Ansiedad, Depresión, Nerviosismo, Sueños anormales, Descenso/Pérdida de la libido, Inestabilidad emocional, Alucinaciones, Hostilidad, Neurosis, Pensamientos anormales, Despersonalización
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes (≥1/10)	Cefalea, neurotoxicidad
	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Confusión, Mareo, Insomnio, Parestesia, Somnolencia, Amnesia, Ataxia, Convulsiones, Disartria, Disgeusia, Encefalitis, Hipercinesia, Meningismo, Neuralgia, Neuritis, Neuropatía, Parálisis, Síncope, Convulsiones, Temblor, Vértigo, Hipoestesia
	Raras ² (≥1/10.000, <1/1.000)	Demencia por Alzheimer (sospechosa), Convulsiones de gran mal, Migraña, Enfermedad de Parkinson (agravada), Epilepsia pequeño mal
Trastornos oculares	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Sequedad ocular, Obstrucción del conducto lacrimal, Fotofobia, Retinopatía, Visión Anormal, Pupila fija, Incremento del lagrimeo, Dolor ocular
	Raras ² (≥1/10.000, <1/1.000)	Blefaritis
	Muy raras (<1/10.000)	Uveítis unilateral con pérdida de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Sordera, Dolor de oídos, Laberintitis, Tinnitus
Trastornos cardiacos	Frecuentes ¹ (≥1/100, <1/10)	Angina de pecho, Arritmia, Bloqueo A-V, Bradicardia, Extrasístoles ventriculares, Parada cardiaca, Fallo cardiaco, Efusión pericardial, Parada

Clasificación del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
		sinusal, Taquicardia, Fibrilación atrial, Insuficiencia cardiaca congestiva, Enrojecimiento, Electrocardiograma anormal.
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Cardiomiopatía, Infarto de miocardio
	Raras ² ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Pericarditis; Fracción de eyección disminuida
Trastornos vasculares	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hemorragia, Hipotension, Hipertensión, Tromboflebitis profunda, Flebitis, Vasculitis
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Síndrome de extravasación capilar
	Raras ² ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Shock
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Tos, Alteraciones pulmonares
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Asma, Disnea, Edema laríngeo, Edema pulmonar, Embolismo pulmonar, Epistaxis
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Síndrome de Dificultad Respiratoria Adulta, Insuficiencia respiratoria aguda, Broncoespasmo, Efusión pleural, Neumotórax, Hemorragia del tracto respiratorio, Jadeo
	Raras ² ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Alveolitis, Alveolitis fibrosante, Neumonía organizada criptogénica, Daño alveolar difuso, Enfermedad Obstructiva de las vías respiratorias, Hemorragia pulmonar alveolar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Náuseas y/o vómitos; Diarrea, Dolor abdominal, Anorexia, Trastorno Rectal, Hemorragia Rectal
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Trastorno dental, Dispepsia, Gingivitis, Estomatitis, Estreñimiento, Disfagia, Flatulencia, Glositis, Ileítis, Sequedad de boca
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Enteritis Aguda
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Incremento de LFT, ictericia, hiperbilirrubinemia, incremento de ALT, incremento de AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Erupción cutánea, prurito, sudoración, trastornos en la piel, erupción maculopapular
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sequedad de piel, Urticaria, Acné, Alopecia, Eczema, Rash petequeial, Reacción de fotosensibilidad, Dermatitis exfoliante, Decoloración de la piel, Dermatitis bullosa, Seborrea
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Edema angioneurótico
	Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Pénfigo, Síndrome de Stevens-Johnson's
Trastornos	Muy Frecuentes	Mialgia, Trastorno óseo, Artropatía

Clasificación del Sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	($\geq 1/10$)	
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100, < 1/10$)	Artralgia, Artritis
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastorno genito-urinario, incremento de BUN
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100, < 1/10$)	Incremento de creatinina, Insuficiencia renal, Nefropatía, Fallo renal, Nefrolitiasis, Fallo renal agudo, Disuria, Retention urinaria
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Cistitis hemorrágica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100, < 1/10$)	Amenorrea, nódulo en la mama, Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Fiebre, fatiga, escalofríos, astenia, dolor
	Frecuentes ¹ ($\geq 1/100, < 1/10$)	Dolor de pecho, Muerte, Edema facial, Edema periférico, Síntomas parecidos a la gripe, Resaca, Dolor de espalda, Mareo
	Poco frecuentes ² ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Mucositis, Fallo multiorgánico
	Raras ² ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Debilidad de las extremidades inferiores

¹Incluye todas las reacciones que ocurrieron al menos en un 3% de los pacientes tratados con Nipent en la fase inicial del estudio SWOG:

² Basado en 1549 pacientes incluidos en estudios post-comercialización hasta el 10 de Octubre de 2005

³ Registrado sólo en estudios GVDH

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se conoce antídoto específico en caso de sobredosis de Pentostatina. La administración de dosis de pentostatina superiores a las recomendadas (20 - 50 mg/m²/ciclo) se ha asociado a muertes debidas a toxicidades graves a nivel renal, hepático, pulmonar, y del SNC. En caso de sobredosis, el tratamiento incluirá medidas generales de soporte durante cualquiera de los períodos de toxicidad que existan.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Otros agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01X X08

La Pentostatina es un inhibidor de la adenosin desaminasa (ADA).

Mecanismo de acción

Pentostatina es un potente inhibidor del estado de transición del enzima adenosin desaminasa. La mayor actividad del ADA se encuentra en las células del sistema linfóide, mostrando las células T una mayor actividad ADA que las células B y las neoplasias de células T mayor actividad del ADA que las neoplasias de células B. La inhibición del ADA por pentostatina, así como la inhibición directa de la síntesis del RNA y el aumento en el daño al DNA, pueden contribuir al efecto citotóxico general de pentostatina. No obstante, no se conoce el mecanismo antitumoral preciso de pentostatina en la leucemia de células pilosas.

Pentostatina ha demostrado tener actividad frente a diferentes neoplasias linfoides, pero es más activa frente a neoplasias indolentes con bajas concentraciones de ADA, tales como la leucemia de células pilosas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el hombre, la farmacocinética de pentostatina es lineal, incrementándose las concentraciones plasmáticas proporcionalmente con la dosis. Tras una dosis única de 4 mg/m² de pentostatina, administrada en infusión durante 5 minutos, la vida media de distribución fue de 11 minutos y la media de la semi vida de eliminación fue de 5,7 horas con un intervalo de 2,6 a 10 horas; el aclaramiento plasmático medio fue de 68 ml/min/m²; y aproximadamente el 90% de la dosis se excretó en orina como pentostatina inalterada y/o metabolitos, en base a la actividad inhibidora de la adenosin desaminasa. La unión a proteínas plasmáticas de pentostatina es baja, aproximadamente del 4%.

Se ha observado una correlación directa entre el aclaramiento de pentostatina y el aclaramiento de creatinina (Cr.Cl.) en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina entre 60 ml/min y 130 ml/min. La vida media de pentostatina en pacientes con insuficiencia renal (Cr.Cl. <50 ml/min, n =2) fue de 18 horas, que es bastante más prolongado que el observado en pacientes con una función renal normal (Cr.Cl. >60 ml/min, n = 14), aproximadamente de 6 horas.

Los resultados de un estudio publicado en 13 pacientes con insuficiencia renal sugirieron un ajuste de la dosis de Nipent basado en los valores del aclaramiento de creatinina (Cr Cl) . La dosis de ajustó a un 75% de un Cr Cl de 40-59 ml/min (3 mg/m²) y a un 50% de un Cr Cl de 35-39 ml/min (2 mg/m²). No existen datos suficientes para recomendar una comienzo de la siguientes dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina <35 ml/min.

Un estudio de distribución tisular y autorradiografía de cuerpo completo en rata mostró que las concentraciones de radioactividad eran más altas en los riñones, con una penetración en el sistema nervioso central muy pequeña.

Pentostatina atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que da lugar a concentraciones cuantificables en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado reacciones adversas en estudios clínicos, pero las registradas en animales a unos niveles de exposición similar a los niveles de exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron las siguientes:

Toxicidad Aguda

El valor de la DL₁₀, DL₅₀, DL₉₀ combinada de ambos sexos, en administración endovenosa en ratones que recibieron pentostatina formulada fueron de 129, 300 y 697 mg/kg (387, 900 y 2091 mg/m²) respectivamente.

Los signos de toxicidad en roedores y perros fueron hipoactividad, deshidratación y emaciación. El tejido linfóide fue la diana principal de pentostatina en ratas y perros; en ratón se observó atrofia del timo y lesión hepática. No hubo efectos gonadales en roedores o perros.

Toxicidad en Dosis Múltiples

Los valores de la DL₁₀, DL₅₀, DL₉₀ combinada de ambos sexos, de cinco dosis diarias IV en ratones a los que se administró pentostatina no formulada fueron 4,9; 6,4 y 8,3 mg/kg (14,8; 19,1 y 24,8 mg/m²) respectivamente.

Independientemente de la vía o duración del tratamiento, el tejido linfóide fue el órgano diana principal de pentostatina en todas las especies estudiadas en las pruebas toxicológicas. Esto concuerda con la actividad antitumoral de pentostatina en la leucemia de células pilosas. Los efectos sobre el tejido linfóide pueden estar relacionados con la inhibición de la adenosin desaminasa, la principal acción farmacológica de pentostatina. El aumento de las enzimas hepáticas en suero y las alteraciones hepáticas en roedores y perros, indican que el hígado es también un órgano diana a dosis elevadas. Las alteraciones testiculares en ratas y perros pueden ser indicativas de potenciales efectos sobre la fertilidad en el varón. Los efectos en el tejido linfóide, hígado y testículos no se revirtieron completamente durante los períodos de observación tras la retirada del fármaco. Los efectos sobre los órganos diana que se produjeron solo en ratas incluyeron metaplasia de los conductos alveolares y/o hiperplasia de las células caliciformes de los bronquiolos, tiroiditis linfoplasmática, y un aumento en la incidencia de glomerulonefritis espontánea. Los estudios publicados, no realizados por el promotor en ratones y ratas que recibieron dosis múltiples, indican que pentostatina tiene propiedades inmunosupresoras.

Mutagénesis

Pentostatina no fue mutagénica cuando se ensayó en *Salmonella typhimurium* a concentraciones de hasta 10.000 µg/placa o en células de pulmón de hámster chino V79 a concentraciones de hasta 3.000 µg/ml, en presencia o ausencia de activación metabólica. Pentostatina no fue clastogénica en células de pulmón de hámster chino V79 in vitro a concentraciones de hasta 3.000 µg/ml. No obstante, pentostatina aumentó la frecuencia de formación de micronúcleos en ratones que recibieron inyecciones intravenosas únicas de pentostatina formulada a dosis de 60, 360 y 720 mg/m². La importancia para el hombre del ensayo positivo del micronúcleo en ratón es incierta.

Carcinogénesis

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de pentostatina. No puede descartarse la posibilidad de que Nipent de lugar a tumores.

Pentostatina ha demostrado ser teratogénica en estudios realizados en ratas y ratones. Tras la administración sistémica en ratas, se observaron anomalías fetales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol

Hidróxido sódico o Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Deben evitarse las soluciones ácidas (el pH del polvo reconstituido es de 7.0 a 8.2).

6.3. Periodo de validez

3 años.

La solución para inyección reconstituida o la solución para perfusión reconstituida y diluida a continuación deben ser usadas en las 8 horas siguientes y no deben almacenarse a temperatura superior a 25°C. Tras la reconstitución se recomienda su administración inmediata.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Nipent se suministra en viales de dosis única de 10 mg envasados en estuches individuales (estuches de un vial).

Los viales son de vidrio Tipo I y los tapones son de silicona.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier producto restante o material de desecho debería ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

Los médicos prescriptores deben seguir las directrices nacionales o reconocidas para el manejo de agentes citotóxicos.

Deben seguirse los procedimientos adecuados para el manejo y eliminación de fármacos anticancerosos.

1. La reconstitución de Nipent solo debe realizarla personal entrenado en un área específica para citotóxicos.
2. Deben emplearse los guantes protectores adecuados.
3. Las mujeres embarazadas del personal no deben manipular la preparación del citotóxico.
4. Debe tenerse cuidado y seguir las precauciones adecuadas para la eliminación de las jeringas, agujas, etc utilizadas para reconstituir los fármacos citotóxicos.
5. Las superficies contaminadas deben lavarse con agua abundante.
6. La solución sobrante debe eliminarse

Transferir 5 ml de Agua estéril para inyección al vial que contiene Nipent y mezclar bien para obtener la disolución completa. La solución debe ser incolora a amarillo pálido y tener una concentración de pentostatina de 2 mg/ml. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar partículas de materia y decoloración.

Nipent puede administrarse intravenosamente por inyección en bolus o diluido en un volumen mayor (25 a 50 ml) con dextrosa para inyección al 5% (solución de glucosa al 5%) o cloruro sódico para inyección al 0,9% (solución salina al 0,9%). La dilución de todo el contenido del vial reconstituido con 25 ml o 50 ml resulta en una concentración de pentostatina de 0,33 mg/ml o de 0,18 mg/ml respectivamente para las soluciones diluidas.

La solución de Nipent cuando se diluye para perfusión con dextrosa para inyección al 5% (solución de glucosa al 5%) o con cloruro sódico para inyección al 0,9% (solución salina al 0,9%) no interacciona con los envases de PVC de perfusión o con los equipos de administración en concentraciones de 0,18 mg/ml a 0,33 mg/ml.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avenida de Europa 20B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.993

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

Fecha de la primera autorización: Junio 1994
Fecha de la última renovación: Agosto 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020