

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

NIPENT 10 mg pó para solução injetável, pó para solução para perfusão.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de pentostatina.

Após reconstituição, a solução resultante contém 2 mg/ml de pentostatina (ver secção 6.6).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável. Pó para solução para perfusão.

Os frascos contêm um pó solto ou compactado, branco ou esbranquiçado.

O pH da solução reconstituída é de 7,0-8,2.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

A pentostatina está indicada em monoterapia no tratamento de doentes adultos com tricocitoleucemia.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A pentostatina está indicada em doentes adultos.

#### Administração ao doente

Recomenda-se a hidratação dos doentes com 500 a 1000 ml de glucose a 5%, ou glucose a 5% em soro fisiológico a 0,18% ou 0,9%, ou glucose a 3,3% em soro fisiológico a 0,3%, ou glucose a 2,5% em soro fisiológico a 0,45% ou equivalente, antes da administração da pentostatina. Deve ser administrada uma dose adicional de 500 ml de glucose a 5%, ou glucose a 5% em soro fisiológico a 0,18% ou 0,9%, ou glucose a 2,5% em soro fisiológico a 0,45% ou equivalente, após a administração da pentostatina.

A dosagem recomendada de pentostatina para tratamento da tricocitoleucemia é de 4 mg/m<sup>2</sup> em administração única, de duas em duas semanas. A solução injetável de pentostatina pode ser administrada por via intravenosa por injeção direta (bólus) ou diluída num volume superior e administrada durante 20 a 30 minutos. (ver secção 6.6 Precauções Especiais para eliminação e manuseamento).

Não se recomenda a administração de doses mais elevadas.

Nos estudos clínicos efetuados, não se registaram lesões por extravasamento.

A duração ótima do tratamento não foi determinada. Na ausência de toxicidade importante e observando-se melhoria contínua, o doente deve ser tratado até se obter uma resposta completa. Apesar de não estar estabelecida a sua necessidade, recomenda-se a administração de duas doses adicionais após resposta completa.

Todos os doentes em tratamento com pentostatina devem ser estudados no final de seis meses para avaliação da resposta à terapêutica. No caso de o doente não obter uma resposta completa ou parcial recomenda-se a cessação do tratamento com pentostatina.

No caso de resposta parcial do doente, o tratamento com pentostatina deve prosseguir tendo em vista a obtenção de uma resposta completa. Após a obtenção de uma resposta completa, recomenda-se a administração de duas doses adicionais de pentostatina em qualquer altura. Depois, o tratamento com pentostatina deve ser descontinuado. Se a melhor resposta obtida ao fim de 12 meses for uma resposta parcial, recomenda-se a cessação do tratamento com pentostatina.

Pode ser necessário suspender ou descontinuar a administração de doses individuais se ocorrerem reações adversas graves. O tratamento farmacológico deve ser suspenso nos doentes com erupções cutâneas graves, e ser interrompido ou descontinuado nos doentes com evidência de toxicidade no sistema nervoso.

Deve suspender-se a terapêutica com pentostatina nos doentes com uma infeção ativa durante o tratamento, podendo ser retomada depois da infeção estar controlada.

#### Dosagem em doentes com Citopenia

Não se recomenda a redução da dose no início do tratamento com pentostatina nos doentes com anemia, neutropenia ou trombocitopenia. Também não se aconselha a redução da dose durante o tratamento, de doentes com anemia e trombocitopenia. O tratamento com pentostatina deve ser temporariamente suspenso se o número absoluto de neutrófilos descer, durante a terapêutica, para menos de 200 células/mm<sup>3</sup> nos doentes com contagens iniciais de neutrófilos superiores a 500 células/mm<sup>3</sup>, podendo ser retomado depois dos valores terem regressado aos níveis anteriores à administração.

#### Insuficiência Renal

A experiência em doentes com insuficiência renal (depuração de creatinina (Clcr) <60 ml/min) é limitada (ver secção 5.2).

A depuração de creatinina deve ser determinada antes de cada administração de Nipent.

#### Compromisso Hepático

Devido à limitada experiência terapêutica em doentes com função hepática anómala, recomenda-se precaução no seu tratamento.

### Administração a doentes idosos

A dosagem recomendada de pentostatina para o tratamento de tricocitoleucemia no idoso é de 4 mg/m<sup>2</sup> em administração única, em semanas alternadas. Nos ensaios clínicos incluíram-se doentes com mais de 65 anos de idade, não se tendo registado reações adversas específicas a este grupo etário.

### Uso pediátrico

A tricocitoleucemia é uma doença que afeta os adultos, com maior frequência na sexta década de vida. A segurança e a eficácia de Nipent em crianças não foram estabelecidas.

## **4.3 Contraindicações**

A pentostatina está contraindicada em doentes com hipersensibilidade demonstrada à substância ativa (pentostatina) ou a qualquer dos excipientes.

A pentostatina está contraindicada em doentes com insuficiência renal (depuração de creatinina <60ml/min).

A pentostatina está contraindicada em doentes com infeção ativa.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Advertências

A pentostatina deve ser administrada sob orientação de um médico com experiência em quimioterapia antitumoral. Não se aconselha a administração de doses superiores às recomendadas (ver secção 4.2). Nos estudos de Fase I ocorreram casos graves de toxicidade do rim, fígado, pulmão e SNC com doses de pentostatina superiores às recomendadas (20 - 50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) que obrigaram à sua limitação.

Numa investigação clínica em doentes com leucemia linfocítica crónica refratária, tratados com a dose recomendada de pentostatina em associação com fosfato de fludarabina, 4 dos 6 doentes incluídos no estudo apresentaram toxicidade pulmonar grave ou fatal. Não se recomenda a administração de pentostatina em associação com fosfato de fludarabina.

Estudos bioquímicos demonstraram que a pentostatina potencia os efeitos da vidarabina, um nucleósido da purina com atividade antiviral. O uso simultâneo de vidarabina e pentostatina pode resultar em aumento das reações adversas associadas a cada um dos fármacos. O benefício terapêutico desta associação farmacológica não foi estabelecido.

Em doentes com tricocitoleucemia pode ocorrer mielodepressão, sobretudo durante os primeiros ciclos terapêuticos. Em alguns casos, o estado dos doentes com infeções anteriores ao tratamento com pentostatina agravou-se e foi fatal, mas outros obtiveram respostas completas. Os doentes com infeções só devem ser tratados quando os benefícios terapêuticos justificam os riscos. A infeção deve estar controlada antes do tratamento ser iniciado ou prosseguido.

Nos doentes com tricocitoleucemia progressiva, os ciclos terapêuticos iniciais com pentostatina foram associados a agravamento da neutropenia. Portanto, é necessário realizar com frequência hemogramas completos durante este período. Se uma neutropenia grave se prolongar para além

dos ciclos iniciais, o doente deve ser estudado para avaliação do estado patológico, devendo também ser efetuado um exame da medula óssea.

A pentostatina pode ter efeitos nocivos sobre o genótipo. Portanto, recomenda-se que os homens tratados com pentostatina não gerem filhos durante o tratamento e nos seis meses subsequentes. Deve ser garantida a contraceção às mulheres em idade fértil. Se ocorrer gravidez durante o tratamento, é de considerar a possibilidade de uma consulta genética.

#### Regime de Transplante de Medula Óssea com Doses Elevadas de Ciclofosfamida

Na literatura descreveu-se edema pulmonar agudo e hipotensão conduzindo a morte em doentes tratados com pentostatina em associação com carmustina, etoposido e doses elevadas de ciclofosfamida, como parte de um regime de ablação para transplante da medula óssea. Não se recomenda, portanto, a associação de pentostatina e doses elevadas de ciclofosfamida.

Durante o tratamento com pentostatina registaram-se aumentos, geralmente reversíveis, nos valores da função hepática.

Nos estudos iniciais, com doses mais elevadas, observou-se toxicidade renal; contudo, nos doentes tratados com as doses recomendadas, os aumentos na creatinina sérica foram geralmente menores e reversíveis. Alguns doentes que iniciaram o tratamento com função renal normal apresentaram evidência de toxicidade ligeira a moderada na avaliação final. (Ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Foram notificadas erupções cutâneas, frequentemente, ocasionalmente graves, que podem agravar-se com a continuação do tratamento. Pode ser necessário suspender a terapêutica. (Ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Recomenda-se a tomada de cuidados especiais no tratamento dos doentes que iniciam a terapêutica com resposta diminuída.

#### Precauções

O tratamento com pentostatina requer a observação regular do doente e o controlo periódico dos parâmetros hematológicos e dos valores bioquímicos sanguíneos. Se ocorrerem reações adversas graves, recomenda-se a suspensão da medicação (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração) e a instituição de medidas corretivas segundo o parecer clínico.

O tratamento com pentostatina deve ser suspenso ou descontinuado em doentes com evidência de toxicidade no sistema nervoso.

Antes de iniciar o tratamento com pentostatina, deve ser avaliada a função renal por meio de um estudo da creatinina sérica e/ou da depuração da creatinina. (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas e secção 4.2 Posologia e modo de administração). Antes da administração de cada dose de pentostatina e a intervalos adequados durante o tratamento, devem realizar-se hemogramas completos e análises da creatinina sérica e azoto ureico sanguíneo. Observou-se neutropenia grave na sequência dos primeiros ciclos terapêuticos com pentostatina, portanto, recomenda-se a monitorização frequente com hemogramas completos durante este período. Se os parâmetros hematológicos não melhorarem com os cursos subsequentes, o doente deve ser estudado para avaliação do estado patológico e efetuado um exame da medula óssea. Recomenda-

se a monitorização periódica do sangue periférico relativamente às células pilosas para avaliação da resposta ao tratamento.

Pode ser necessário proceder a punção e biópsia da medula óssea com intervalos de 2 a 3 meses para avaliar a resposta ao tratamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

##### Alopurinol

Tanto o alopurinol como a pentostatina são associados a erupções cutâneas. Com base nos estudos clínicos efetuados em 25 doentes refratários tratados com pentostatina e alopurinol, a administração associada de pentostatina e alopurinol não parece ter produzido uma incidência de erupções cutâneas superior à observada apenas com a pentostatina. Registou-se o caso de um doente que recebeu ambos os fármacos, tendo ocorrido vasculite alérgica que resultou em morte. Não ficou esclarecido se a reação adversa e a morte subsequente resultaram da associação farmacológica.

##### Vidarabina

Estudos bioquímicos demonstraram que a pentostatina potencia os efeitos da vidarabina, um nucleósido da purina com atividade antiviral. O uso simultâneo de vidarabina e pentostatina pode resultar em aumento das reações adversas associadas a cada um dos fármacos. O benefício terapêutico desta associação farmacológica não foi estabelecido.

##### Fludarabina

Não se recomenda o uso combinado de pentostatina e fosfato de fludarabina por ter sido associado a um risco acrescido de toxicidade pulmonar fatal (ver secção 4.4: Advertências e precauções especiais de conservação).

##### Transplante de Medula Óssea com Doses Elevadas de Ciclofosfamida

Descreveu-se na literatura edema pulmonar agudo e hipotensão conduzindo a morte em doentes tratados com pentostatina em associação com carmustina, etoposido e doses elevadas de ciclofosfamida, como parte dum regime de ablação para o transplante da medula óssea. Portanto, não se recomenda a associação de pentostatina e ciclofosfamida em doses elevadas.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

As mulheres em idade fértil tratadas com pentostatina devem ser aconselhadas a não engravidar.

Não se efetuaram estudos da fertilidade em animais. A atrofia dos túbulos seminíferos incompleta reversível no rato e a sua degeneração no cão, podem ser indicadores de potenciais efeitos sobre a fertilidade humana. Não se determinaram os possíveis efeitos adversos sobre a fertilidade no homem.

Não existem dados sobre a utilização de pentostatina em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. A pentostatina demonstrou ser teratogénica nos estudos em roedores. A pentostatina não é recomendada na gravidez e em mulheres com

potencial para engravidar que não utilizem contraceção eficaz. Se a doente engravidar durante o tratamento, deve ser informada dos potenciais riscos para o feto.

Não se sabe se a pentostatina é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e tendo em conta as potenciais reações adversas graves à pentostatina em lactantes, o aleitamento não está recomendado.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A pentostatina tem uma influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Após a administração do fármaco, os doentes devem ser aconselhados a conduzir ou utilizar máquinas com prudência.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A pentostatina é linfotóxica. Além da mielossupressão, a pentostatina é imunodepressora, em particular pela supressão de linfócitos do subgrupo CD<sub>4</sub><sup>+</sup>. Observam-se habitualmente contagens de CD<sub>4</sub><sup>+</sup> inferiores a 200 por microlitro durante a terapêutica com pentostatina: a depressão no número de CD<sub>4</sub><sup>+</sup> pode persistir durante mais de 6 meses após o final do tratamento. Excetuando as infeções frequentes por *Herpes zoster*, as consequências clínicas da diminuição no número de CD<sub>4</sub><sup>+</sup> observável na tricocitoleucemia ainda não são bem conhecidas. Não é possível prever as consequências a longo prazo, mas de momento não existe evidência de uma maior frequência de tumores malignos secundários.

Nos estudos clínicos, registaram-se os seguintes efeitos secundários nos doentes com tricocitoleucemia refratários ao interferão alfa ou tratados como terapêutica de primeira linha. A maioria dos doentes teve uma reação adversa. As reações notificadas com maior frequência foram náuseas e/ou vômitos ou leucopenia, cada uma ocorrendo em cerca de 60% dos doentes. Febre, erupção cutânea e fadiga foram notificados em cerca de 40% dos doentes. A maioria dos efeitos adversos foram ligeiros ou moderados e a sua frequência diminuiu com terapêutica continuada. Doze por cento dos doentes abandonou a terapêutica devido à ocorrência de efeitos secundários. Em muitos doentes com tricocitoleucemia registaram-se efeitos secundários durante o tratamento com pentostatina. Atendendo à história natural da doença e às propriedades farmacológicas da pentostatina, em certos casos poderá ser difícil distinguir entre efeitos secundários relacionados com o fármaco e efeitos secundários relacionados com a doença. Não foram notificadas lesões por extravasamento nos estudos clínicos.

As reações adversas seguintes foram notificadas durante estudos clínicos em doentes com tricocitoleucemia ou durante a utilização pós-autorização da pentostatina, como um agente único ou em associação com vários agentes para indicações não aprovadas. As reações foram apresentadas como Muito Frequentes (> 10%), Frequentes (1-10%), Pouco frequentes (0,1-1%) ou Raros (0,01-0,1%).

Sistema Corporal	Frequência	Reação Adversa
Infeções e Infestações	Muito Frequentes (> 10%)	Infeção respiratória superior, Rinite, Faringite, Infeção Viral
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Herpes Zoster, Infeção (inespecífica), Sinusite, Celulite, Infeção bacteriana; Pneumonia, Conjuntivite,

		Furunculose, Herpes Simplex, Bronquite, Sepsis, Infecção trato urinário, Abscesso cutâneo, Candidíase oral, Infecção micótica da pele, Abscesso perianal, Pneumonia por E. coli, Pneumonia fúngica, Choque séptico, Infecção por Estafilococos, Urosépsis, Osteomielite
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Gastroenterite aguda, Aspergilose pulmonar, Colite por Clostridium difficile, Cistite, Infecção por Citomegalovírus
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Candidíase esofágica
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Tumores, carcinoma da pele
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Síndrome da lise tumoral
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Leucopenia, Trombocitopenia, Anemia, Doença sanguínea, Eosinofilia, Anemia hipocrômica, Pancitopenia
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Agranulocitose, Leucemia aguda, Neutropenia febril, Equimose, Linfadenopatia, Esplenomegália
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Aplasia pura das células vermelhas, Anemia hemolítica autoimune, Anemia hemolítica, Anemia aplásica síndrome hemolítico urémico, Púrpura trombocitopénica idiopática, Púrpura trombótica trombocitopénica
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Trombocitopenia autoimune
<b>Sistema Corporal</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação Adversa</b>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Reação alérgica
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Doença enxerto contra hospedeiro <sup>3</sup>
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Rejeição enxerto
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Anafilaxia

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Desidratação, Gota, Desequilíbrio do balanço eletrolítico, Hipercalcemia, Hiponatremia, Hiperglicemia, Aumento de peso, Diminuição de peso, Aumento do LDH
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Hipercaliemia, Hipocaliemia, Diminuição da saturação do oxigênio
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Excesso de fluidos, hipocalcemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Ansiedade, depressão, nervosismo, Sonhos anómalos, Diminuição/Perda da libido, Labilidade emocional, Alucinação, Hostilidade, Neurose, Raciocínio anómalo, Despersonalização
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Dor de cabeça, neurotoxicidade
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Confusão, Tontura, Insónia, Parestesia, Sonolência, Amnésia, Ataxia, Convulsões, Disartria, Disgeusia, Encefalite, Hipercinésia, Meningismo, Neuralgia, Neurite, Neuropatia, Paralisia, Síncope, Contração espasmódica, Tremor, Vertigem, Hipastesia
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Demência de Alzheimer (suspeita), Convulsão de grande mal, Enxaqueca, Doença de Parkinson (agravada), Pequeno mal epilético
<b>Sistema Corporal</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação Adversa</b>
<b>Afeções oculares</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Olhos secos, Doença lacrimal, Fotofobia, Retinopatia, Visão anómala, Pupila fixa, Aumento lacrimação, Dor ocular
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Blefarite



	Muito Raras	Uveíte unilateral com perda de visão
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Surdez, Dor auricular, Labirintite, Zumbidos
<b>Cardiopatias</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Angina de peito, Arritmia, Bloqueio auriculoventricular, Bradicardia, Extrassístoles ventriculares, Paragem cardíaca, Insuficiência cardíaca, Derrame pericárdico, Paragem sinusal, Taquicardia, Fibrilhação auricular, Insuficiência cardíaca congestiva, Afrontamento, Eletrocardiograma anómalo
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Cardiomiopatia, enfarte do miocárdio
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Pericardíte, Fração de ejeção diminuída
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Hemorragia, Hipotensão, Hipertensão, Tromboflebite profunda, Flebite, Vasculite
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Síndrome de falha capilar
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Choque
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Tosse, Doença pulmonar
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Asma, Dispneia, Edema da laringe, Edema pulmonar, Embolismo pulmonar, Epistaxia
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Síndrome de stress respiratório do adulto, Insuficiência respiratória aguda, Broncospasmo, Derrame pleural, Pneumotórax, Hemorragia do trato respiratório, Sibilos
<b>Sistema Corporal</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação Adversa</b>
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Alveolite, Alveolite fibrosante, Pneumonia criptogénica, Lesão alveolar difusa, Doença obstrutiva das vias

		respiratórias, Hemorragia dos alvéolos pulmonares
<b>Doenças Gastrointestinais</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Náuseas e/ou vômitos, Diarreia, Dor abdominal, Anorexia, Doença retal, Hemorragia retal
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Doença dentária, Dispepsia, Gengivite, Estomatite, Obstipação, Disfagia, Flatulência, Glossite, Íleo paralítico, Secura de boca
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Enterite aguda
<b>Doenças hepatobiliares</b>	Muito Frequentes (> 10%)	LFT aumentado, Icterícia, Hiperbilirrubinemia, ALT aumentado, AST aumentado
<b>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Erupção cutânea, Prurido, Sudorese, Doença cutânea, Erupção maculopapular
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Pele seca, Urticária, Acne, Alopecia, Eczema, Erupção petequiral, Reação de fotossensibilidade, Dermatite exfoliativa, Alteração da cor cutânea, Dermatite bulhosa, Seborreia
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Edema angioneurótico
	Raras (0,01-0,1%)	Pênfigo, Síndrome Stevens-Johnsons
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Mialgia, Doença óssea, Artropatia
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Artralgia, Artrite
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Dor nas extremidades
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Doença geniturinária, BUN aumentado,

Sistema Corporal	Frequência	Reação Adversa
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Creatinina aumentada, Insuficiência renal, Nefropatia, Falha renal, Nefrolitíase, Falha renal aguda, Disúria, Retenção urinária
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Cistite hemorrágica

<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Amenorreia, Tumor da mama, Disfunção erétil
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito Frequentes (> 10%)	Febre, Fadiga, Calafrio, Astenia, Dor
	Frequentes (1-10%) <sup>1</sup>	Dor torácica, Morte, Edema facial, Edema periférico, Sintomas de gripe, Ressaca, Dor nas costas, Mal-estar
	Pouco frequentes (0,1-1%) <sup>2</sup>	Mucosite, Falência de multi-órgãos
	Raras (0,01-0,1%) <sup>2</sup>	Síndrome da resposta inflamatória sistémica, Hipersensibilidade das extremidades inferiores

<sup>1</sup> Inclui todos os eventos que ocorreram em menos de 3% dos doentes tratados com Nipent durante a fase inicial do estudo SWOG;

<sup>2</sup> Baseado em 1549 doentes incluídos nos estudos pós-comercialização até 10 de Outubro de 2005;

<sup>3</sup> Notificados apenas nos estudos GVHD.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Não se conhece nenhum antídoto específico para a pentostatina. A pentostatina administrada em doses superiores às recomendadas (20-50 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) foi associada a casos mortais devido a toxicidade grave do rim, fígado, pulmão e SNC. Em caso de sobredosagem, deve ser instituído tratamento geral de suporte durante o período de ocorrência de toxicidade.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

L01 X X08

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Antimetabolitos.

A pentostatina é um inibidor da adenosina desaminase (ADA).

### Mecanismo de ação

A pentostatina é um potente inibidor do estado de transição da enzima adenosina desaminase. A atividade máxima da ADA é detetada nas células do sistema linfóide, apresentando as células-T uma atividade superior à das células-B, e as células-T cancerígenas uma atividade de ADA superior à das células-B cancerígenas. A inibição de ADA, mediada pela pentostatina, e a inibição direta da síntese de RNA, bem como o aumento da danificação do DNA podem contribuir para o efeito citotóxico global da pentostatina. Contudo, o mecanismo exato do efeito antitumoral da pentostatina na tricocitoleucemia ainda não é conhecido.

Demonstrou-se que a pentostatina possui atividade contra vários tumores malignos linfóides, mas que é mais ativa contra os cancros indolentes com uma concentração menor de ADA, como a tricocitoleucemia.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

No homem, a farmacocinética da pentostatina é linear com as concentrações plasmáticas, aumentando proporcionalmente com a dose. Após uma dose única de 4 mg/m<sup>2</sup> de pentostatina em perfusão durante 5 minutos, a semivida de distribuição foi de 11 minutos, a semivida terminal média de 5,7 horas, com um intervalo de 2,6 a 10 horas; a depuração plasmática média foi de 68 ml/min/m<sup>2</sup>, aproximadamente 90% da dose foi excretada na urina como pentostatina inalterada e/ou metabolitos, como foi determinado pela atividade inibitória da adenosina desaminase. A união da pentostatina às proteínas plasmáticas é reduzida, ou seja, cerca de 4%.

Observou-se uma correlação positiva entre a depuração da pentostatina e a depuração da creatinina (Cl<sub>Cr</sub>) nos doentes com valores de depuração de creatinina entre 60 ml/min e 130 ml/min. A semivida da pentostatina nos doentes com insuficiência renal (Cl<sub>Cr</sub><50 ml/min, n = 2) foi de 18 horas, sendo portanto muito mais prolongada do que a observada nos doentes com função renal normal (Cl<sub>Cr</sub> >60 ml/min, n=14), ou seja, cerca de 6 horas.

No entanto, os resultados de um estudo publicado em 13 doentes com insuficiência renal, sugerem um ajuste na dosagem de Nipent, com base nos valores de depuração da creatinina (Cl<sub>Cr</sub>). A dosagem foi ajustada para 75% a uma Cl<sub>Cr</sub> de 40-59 ml/min (3 mg/m<sup>2</sup>) e para 50% a uma Cl<sub>Cr</sub> de 35-39 ml/min (2 mg/m<sup>2</sup>). Não há dados suficientes para recomendar uma dosagem inicial ou subsequente para doentes com a depuração de creatinina < 35 ml/min.

Um estudo autorradiográfico da distribuição tecidual e de corpo completo, efetuado em ratos, demonstrou que as concentrações de radioatividade foram mais elevadas nos rins, com penetração reduzida no sistema nervoso central.

A pentostatina atravessa a barreira hematoencefálica, detetando-se concentrações quantificáveis no fluido céfalorraquidiano.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais a níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínicos e com possível relevância para a utilização clínica, são as seguintes:

#### Toxicidade Aguda

No ratinho, os valores de DL<sub>10</sub>, DL<sub>50</sub>, e DL<sub>90</sub> combinada de ambos os sexos, da pentostatina formulada, administrada por via endovenosa, foram 129, 300 e 697 mg/kg, respetivamente (387, 900 e 2091 mg/m<sup>2</sup>).

Nos roedores e no cão, os sinais de toxicidade aguda consistiram em hipoatividade, desidratação e emaciação. No rato e no cão, o tecido linfóide foi o alvo principal da pentostatina: no ratinho, ocorreu atrofia tímica e lesão hepática. Não se observaram efeitos na gónada em roedores ou cães.

#### Toxicidade com Doses Múltiplas

No ratinho, os valores da DL<sub>10</sub>, DL<sub>50</sub>, e DL<sub>90</sub> combinada de ambos os sexos, no regime de cinco doses endovenosas diárias de pentostatina a granel, foram 4.9, 6.4 e 8.3 mg/kg, respetivamente (14.8, 19.1 e 24.8 mg/m<sup>2</sup>).

Independentemente da via de administração ou da duração do tratamento, o tecido linfóide foi o alvo principal da pentostatina em todas as espécies examinadas nos estudos toxicológicos. Este resultado está de acordo com a atividade antineoplásica da pentostatina na tricocitoleucemia. Os efeitos no tecido linfóide podem estar relacionados com a inibição da adenosina desaminase, a principal ação farmacológica da pentostatina. O aumento das enzimas hepáticas séricas e as modificações hepáticas nos roedores e cães indicam que, com doses elevadas, o fígado também é um órgão alvo. As modificações testiculares em ratos e cães podem ser indicadores de potenciais efeitos na fertilidade masculina. Os efeitos sobre o tecido linfóide, fígado e testículos não desapareceram completamente durante os períodos de observação subsequentes à retirada da medicação. Os efeitos sobre os órgãos alvo que apenas ocorreram nos ratos incluem metaplasia do canal alveolar e/ou hiperplasia das células caliciformes dos bronquíolos, tiroidite linfoplasmática e aumento na incidência de glomerulonefrite espontânea. Estudos publicados, não realizados pelo patrocinador, indicam que a pentostatina tem propriedades imunodepressoras em ratinhos e ratos que receberam doses múltiplas.

#### Mutagénese

A pentostatina não foi mutagénica nos estudos efetuados na *Salmonella typhimurium* com concentrações até 10000 µg/placa ou nas células pulmonares do hamster chinês V79 com concentrações até 3000 µg/ml, na presença ou na ausência de ativação metabólica. A pentostatina não foi clastogénica nas células pulmonares do hamster chinês V79 com concentrações até 3000 µg/ml. Contudo, a pentostatina aumentou a frequência da formação de micronúcleos nos ratinhos que receberam injeções endovenosas únicas de pentostatina formulada a 60, 360 e 720 mg/m<sup>2</sup>. Não se conhece a importância do teste positivo dos micronúcleos no ratinho para o homem.

#### Potencial carcinogénico

O potencial carcinogénico da pentostatina não foi avaliado. A possibilidade da pentostatina causar tumores não pode ser excluída.

A pentostatina demonstrou ser teratogénica através dos estudos realizados em ratos e ratinhos. Na sequência da administração sistemática em ratos, foram observadas anormalidades fetais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Hidróxido de sódio ou ácido clorídrico (para ajuste de pH).

### **6.2 Incompatibilidades**

As soluções ácidas deverão ser evitadas (o pH da solução reconstituída é de 7,0 a 8,2).

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

A solução reconstituída para administração por injeção ou a solução reconstituída e diluída para administração por perfusão deve ser utilizada dentro de 8 horas e não deve ser conservada a temperatura superior a 25°C. Recomenda-se a administração imediata após reconstituição.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Nipent é fornecido em frascos para injetáveis de dose única contendo 10mg de pentostatina acondicionados em embalagens individuais (embalagens com 1 frasco para injetáveis).

Os frascos para injetáveis são de vidro Tipo I com rolhas siliconadas.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O prescriptor deverá tomar em consideração as recomendações nacionais ou as diretivas aplicáveis ao manuseamento de citotóxicos.

Devem ser seguidas as normas de manuseamento e eliminação de agentes antineoplásicos.

1. A reconstituição de Nipent só deve ser feita por pessoal qualificado e num local com a designação de área citotóxica.
2. Devem ser usadas luvas de proteção adequadas.
3. A preparação citotóxica não deve ser manuseada por grávidas.

4. Aconselha-se a tomada de cuidados e precauções adequadas na eliminação das seringas, agulhas, etc., utilizadas na reconstituição de citotóxicos.
5. As superfícies contaminadas devem ser lavadas cuidadosamente com água.
6. A solução remanescente deve ser rejeitada.

Transferir 5 ml de água para preparações injetáveis estéril para o frasco para injetáveis que contém Nipent, misturar cuidadosamente para obter a dissolução completa. A solução deverá apresentar uma coloração transparente a amarelo pálido e uma concentração de 2 mg/ml de pentostatina. Os medicamentos parentéricos devem ser visualmente inspecionados para deteção de partículas de matéria ou descoloração antes de serem administrados.

Nipent pode ser administrado por via intravenosa por injeção completa, ou diluído num volume superior (25 a 50 ml) com dextrose a 5% (solução de glucose a 5%) ou cloreto de sódio a 0,9% (solução de soro fisiológico a 0,9%) para injetáveis. A diluição do conteúdo total de um frasco para injetáveis reconstituído com 25 ml ou 50 ml produz uma concentração de 0,33 mg/ml ou 0,18 mg/ml, respetivamente, de pentostatina nas soluções diluídas.

A solução de Nipent, quando diluída para perfusão com dextrose a 5% (solução de glucose a 5%) ou cloreto de sódio a 0,9% (solução de soro fisiológico a 0,9%) para injetáveis, não interage com os recipientes de perfusão em PVC nem com os dispositivos de administração, em concentrações de 0,18 mg/ml a 0,33 mg/ml.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 2165389- 1 frasco para injetáveis, 10 mg, Vidro Tipo I com rolhas siliconadas.

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 30 setembro 1993

Data da última renovação: 22 julho 2009

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:**

19 de dezembro de 2017