

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SPC)

NIPENT[®] (Πεντοστατίνη)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

NIPENT[®] 10 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα, κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Ένα φιαλίδιο περιέχει 10 mg Πεντοστατίνης.

Όταν ανασυσταθεί (βλέπε παράγραφο 6.6), το διάλυμα που προκύπτει περιέχει 2 mg/ml πεντοστατίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς ένεση , κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Τα φιαλίδια περιέχουν στερεά λευκή ως υπόλευκη κόνις ή σβώλο.

Το pH του ανασυσταμένου διαλύματος είναι 7.0 – 8.2.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πεντοστατίνη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η πεντοστατίνη ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς.

Χορήγηση στον Ασθενή

Πριν τη χορήγηση της πεντοστατίνης, συνιστάται η ενυδάτωση του ασθενή με 500 έως 1000 ml διαλύματος γλυκόζης 5% μόνο ή με διάλυμα γλυκόζης 5% σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,18% ή με 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 3,3% σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,3% ή με διάλυμα γλυκόζης 2,5% σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% ή ισοδύναμο διάλυμα. Μετά την χορήγηση της πεντοστατίνης, πρέπει να χορηγούνται άλλα 500 ml διαλύματος γλυκόζης 5% μόνο ή διαλύματος γλυκόζης 5% σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,18% ή 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα γλυκόζης 2,5% σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% ή ισοδύναμο διάλυμα.

Για τη θεραπεία της λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων, η συνιστώμενη δόση της πεντοστατίνης είναι 4 mg/m² σε εφάπαξ χορήγηση, κάθε δεύτερη εβδομάδα. Η πεντοστατίνη μπορεί να δοθεί ενδοφλεβίως ως ένεση, ή να εγχυθεί διαλυμένη σε μεγαλύτερο όγκο εντός 20 έως 30 λεπτών (βλέπε Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλος χειρισμός, παρ. 6.6).

Δεν συνιστώνται υψηλότερες δόσεις.

Κατά τις κλινικές δοκιμασίες δεν αναφέρθηκαν βλάβες από την εξαγγείωση του διαλύματος.

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας δεν έχει καθοριστεί. Επειδή το φάρμακο δεν έχει σημαντική τοξικότητα και εφόσον υπάρχει διαρκής βελτίωση, η θεραπεία του ασθενή πρέπει να διαρκέσει μέχρις ότου επιτευχθεί πλήρης ύφεση της νόσου. Παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, έχει προταθεί η χορήγηση δύο ακόμη δόσεων μετά την επίτευξη πλήρους απόκρισης.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν πεντοστατίνη, πρέπει να γίνεται στους 6 μήνες η εκτίμηση της ανταπόκρισής τους στην θεραπεία. Όταν δεν επιτυγχάνεται πλήρης ή μερική ανταπόκριση, η θεραπεία με πεντοστατίνη πρέπει να διακοπεί.

Στην περίπτωση μερικής απόκρισης, η θεραπεία με πεντοστατίνη πρέπει να συνεχιστεί στα πλαίσια της προσπάθειας να επιτευχθεί πλήρης ύφεση. Αφού έχει επιτευχθεί η πλήρης απόκριση, συνιστάται η χορήγηση δύο ακόμη δόσεων πεντοστατίνης, οποτεδήποτε. Μετά, η θεραπεία με πεντοστατίνη πρέπει να διακοπεί. Εάν, μετά τους 12 μήνες η απόκριση είναι μερική, τότε συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με πεντοστατίνη.

Η χορήγηση των μεμονωμένων δόσεων μπορεί να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα όταν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονο εξάνθημα, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά και να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα σε ασθενείς με συμπτώματα νευροτοξικότητας.

Η θεραπεία με πεντοστατίνη πρέπει να διακοπεί προσωρινά σε ασθενείς οι οποίοι, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εμφάνισαν ενεργό λοίμωξη και να ξαναρχίσει όταν η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο.

Δοσολογία σε ασθενείς με κυτταροπενίες

Δεν συνιστάται έναρξη της θεραπείας με πεντοστατίνη με μειωμένη δοσολογία σε ασθενείς με αναιμία, ουδετεροπενία ή θρομβοκυτταροπενία. Επιπροσθέτως, δεν συνιστάται η ελάττωση της δοσολογίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με αναιμία και θρομβοκυτταροπενία. Εάν σε κάποιον ασθενή, η αρχική τιμή των ουδετερόφιλων ήταν ανώτερη των 500 κυττάρων/ mm^3 και κατά τη διάρκεια της θεραπείας η απόλυτη τιμή των ουδετερόφιλων πέσει κάτω των 200 κυττάρων/ mm^3 , η χορήγηση πεντοστατίνης πρέπει να διακοπεί προσωρινά, μπορεί όμως να ξαναρχίσει όταν η τιμή επανέλθει στα προ της θεραπείας επίπεδα.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης (Clcr) < 60 ml/min), είναι περιορισμένη (βλέπε παρ. 5.2).

Πριν από κάθε χορήγηση του NIPENT θα πρέπει να προσδιορίζεται η κάθαρση της κρεατινίνης.

Ηπατική ανεπάρκεια

Εξαιτίας της περιορισμένης εμπειρίας, όσον αφορά στη θεραπεία ασθενών με μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας εκ τριχωτών κυττάρων στους ηλικιωμένους, η συνιστώμενη δοσολογία της πεντοστατίνης είναι 4 mg/m² σε εφάπαξ χορήγηση, κάθε δεύτερη εβδομάδα. Στις κλινικές μελέτες, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται ειδικά με αυτή την ομάδα ηλικιών.

Παιδιατρική χρήση

Η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων είναι μία νόσος που προσβάλλει τους ενήλικες, συχνότερα κατά την έκτη δεκαετία της ζωής τους. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του NIPENT στα παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

- Η πεντοστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Η πεντοστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min).
- Η πεντοστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Προειδοποιήσεις

Η πεντοστατίνη πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ειδικού γιατρού, με εμπειρία στη χημειοθεραπεία. Δεν συνιστάται η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων από εκείνες που καθορίζονται (βλέπε παρ. 4.2). Σε μελέτες Φάσης I, όταν χορηγήθηκε πεντοστατίνη σε υψηλότερη από τη συνιστώμενη δόση (20-50 mg/m²/θεραπευτικό κύκλο), εμφανίστηκε δοσοπεριοριζόμενη, σοβαρή τοξικότητα από τους νεφρούς, ήπαρ, τους πνεύμονες και το ΚΝΣ.

Σε κλινική έρευνα με ασθενείς με ανθεκτική χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε πεντοστατίνη, στη συνιστώμενη δόση, σε συνδυασμό με φωσφορική φλουνταραμίνη, 4 από τους 6 ασθενείς που συμμετείχαν, εμφάνισαν σοβαρή έως θανατηφόρα τοξικότητα στους πνεύμονες. Δεν συνιστάται η χρήση πεντοστατίνης σε συνδυασμό με φωσφορική φλουνταραμίνη.

Από βιοχημικές μελέτες, διαπιστώθηκε ότι η πεντοστατίνη ενισχύει τη δράση της βιδαραβίνης, ενός πουρινικού νουκλεοτιδίου με αντι-ιική δράση. Η συγχορήγηση της βιδαραβίνης με πεντοστατίνη, μπορεί να ενισχύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στο κάθε φάρμακο. Δεν έχει τεκμηριωθεί το θεραπευτικό όφελος από τη χορήγηση του συνδυασμού.

Κατά τη διάρκεια κυρίως των πρώτων θεραπευτικών κύκλων, οι ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων μπορεί να εμφανίσουν καταστολή του μυελού των οστών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πορεία των ασθενών με λοίμωξη, πριν από την έναρξη της θεραπείας με πεντοστατίνη, επιδεινώθηκε και οι ασθενείς κατέληξαν σε θάνατο, ενώ σε άλλους επιτεύχθηκε πλήρης απόκριση στη θεραπεία. Στους ασθενείς με λοίμωξη, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται μόνο όταν το ενδεχόμενο όφελος από τη θεραπεία δικαιολογεί την έκθεση του ασθενή σε ενδεχόμενο κίνδυνο. Πρέπει να καταβληθεί προσπάθεια ελέγχου της λοίμωξης πριν την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας. Σε ασθενείς με εξελισσόμενη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, οι πρώτοι θεραπευτικοί κύκλοι με πεντοστατίνη συνδέθηκαν με επιδείνωση της ουδετεροπενίας.

Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητος ο συχνός και πλήρης αιματολογικός έλεγχος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Επί παρατάσεως της βαριάς ουδετεροπενίας και μετά τους αρχικούς κύκλους, η κατάσταση του ασθενή πρέπει να επανεκτιμηθεί και παράλληλα να γίνει εξέταση του μυελού των οστών.

Η πεντοστατίνη μπορεί να έχει βλαπτική επίδραση στο γονότυπο. Συνεπώς, συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με πεντοστατίνη, να μην τεκνοποιούν, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όσο και κατά τους επόμενους 6 μήνες. Για τις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, πρέπει να εξασφαλίζεται ασφαλής μέθοδος αντισύλληψης. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα γενετικού ελέγχου.

Θεραπευτικό σχήμα με υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης, κατά τη μεταμόσχευση μυελού οστών

Στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με πεντοστατίνη σε συνδυασμό με καρμουστίνη, ετοποσίδη και υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης, ως μέρος θεραπευτικού σχήματος για μεταμόσχευση μυελού οστών, οι οποίοι εκδήλωσαν οξύ πνευμονικό οίδημα και υπόταση που επέφερε το θάνατο. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός πεντοστατίνης και υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας με πεντοστατίνη, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες εν γένει αυξήσεις των τιμών των λειτουργικών δοκιμασιών του ήπατος.

Στις αρχικές μελέτες, παρατηρήθηκε νεφρική τοξικότητα στις υψηλότερες δόσεις. Όμως, στους ασθενείς που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση, η αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού ήταν συνήθως μικρή και αναστρέψιμη. Υπήρξαν ασθενείς, οι οποίοι, όταν άρχισαν τη θεραπεία, είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και οι οποίοι, κατά την τελική εκτίμηση, εμφάνιζαν ήπια έως μέτρια τοξικότητα (βλέπε Χορήγηση στον Ασθενή, παρ. 4.2).

Εξανθήματα, μερικές φορές σοβαρής μορφής, αναφέρθηκαν συχνά και ίσως επιδεινώθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας. Ίσως απαιτηθεί η προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλέπε Χορήγηση στον Ασθενή, παρ. 4.2).

Πρόσθετη προσοχή απαιτείται στους ασθενείς, που στην αρχή της θεραπείας είχαν κακή φυσική κατάσταση.

Προφυλάξεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με πεντοστατίνη, είναι απαραίτητη η τακτική κλινική εξέταση του ασθενή, καθώς και ο αιματολογικός και βιοχημικός του έλεγχος. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί προσωρινά (βλέπε Χορήγηση στον Ασθενή, παρ. 4.2) και, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, να ληφθούν τα απαραίτητα διορθωτικά μέτρα.

Σε ασθενείς με ενδείξεις τοξικότητας από το νευρικό σύστημα, πρέπει η χορήγηση της θεραπείας να διακόπτεται προσωρινά ή μόνιμα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με πεντοστατίνη, πρέπει να εκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία με τη βοήθεια μετρήσεων της κρεατινίνης του ορού ή και της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλέπε Φαρμακοκινητικές ιδιότητες, παρ. 5.2 & Χορήγηση στον Ασθενή, παρ. 4.2). Πριν από κάθε δόση πεντοστατίνης και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνονται μετρήσεις όλων των

αιματολογικών παραμέτρων, της κρεατινίνης του ορού και της ουρίας του αίματος. Επειδή στους αρχικούς κύκλους της θεραπείας με πεντοστατίνη έχει παρατηρηθεί σοβαρή ουδετεροπενία, συνιστάται τακτικός πλήρης έλεγχος των αιματολογικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Εάν, κατά τη συνέχιση της θεραπείας, δεν διαπιστωθεί βελτίωση των αιματολογικών παραμέτρων, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν ως προς την κατάσταση της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου του μυελού των οστών. Για να εκτιμηθεί η απόκριση στη θεραπεία, πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος του περιφερικού αίματος για τυχόν ανεύρεση τριχωτών κυττάρων.

Επιπλέον, για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία, ίσως χρειασθεί να διενεργούνται κάθε 2-3 μήνες βιοψίες του μυελού των οστών.

Πληροφορίες Εκδόχου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλλοπουρινόλη

Τόσο η αλλοπουρινόλη, όσο και η πεντοστατίνη, σχετίζονται με την πρόκληση δερματικών εξανθημάτων. Σε κλινικές μελέτες, που έγιναν σε 25 ασθενείς, που δεν είχαν αποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία και έλαβαν πεντοστατίνη και αλλοπουρινόλη, η συνδυασμένη χορήγηση πεντοστατίνης και αλλοπουρινόλης δεν προκάλεσε δερματικά εξανθήματα σε μεγαλύτερη συχνότητα, συγκριτικά με μονοθεραπεία πεντοστατίνης. Έχει αναφερθεί η περίπτωση ενός ασθενή, στον οποίο χορηγήθηκαν και τα δύο φάρμακα και ο οποίος εμφάνισε αγγειίτιδα, από υπερευαισθησία, με θανατηφόρα κατάληξη. Δεν είναι όμως σαφές, εάν η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια και ο επακόλουθος θάνατος προκλήθηκαν από το συνδυασμό των δύο φαρμάκων.

Βιδαραβίνη

Από τις βιοχημικές μελέτες, φάνηκε ότι η πεντοστατίνη ενισχύει τη δραστικότητα της βιδαραβίνης, η οποία είναι ένα πουρινικό νουκλεοτίδιο, με αντι-ιική δράση. Η συνδυασμένη χορήγηση βιδαραβίνης και πεντοστατίνης, μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αποδίδονται στο κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Το θεραπευτικό όφελος από τον συγκεκριμένο συνδυασμό δεν έχει τεκμηριωθεί.

Φλουνταραμπίνη

Η συνδυασμένη χορήγηση της πεντοστατίνης με φωσφορική φλουνταραμπίνη δεν συνιστάται, γιατί έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρας πνευμονικής τοξικότητας (βλέπε παρ. 4.4 Προειδοποιήσεις).

Θεραπευτικό σχήμα με υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης, κατά τη μεταμόσχευση μυελού οστών

Στη βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με πεντοστατίνη σε συνδυασμό με καρμουστίνη, ετοποσίδη και υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης, ως μέρος θεραπευτικού σχήματος για μεταμόσχευση μυελού οστών, οι οποίοι εκδήλωσαν οξύ πνευμονικό οίδημα και υπόταση που επέφερε το θάνατο. Δεν συνιστάται ο συνδυασμός πεντοστατίνης και υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν πεντοστατίνη, πρέπει να συνιστάται να μη μείνουν έγκυες.

Δεν έχουν γίνει μελέτες γονιμότητας σε ζώα. Η μη πλήρως αναστρέψιμη ατροφία των σπερματικών σωληναρίων και η εκφύλιση σε αρουραίους και σκύλους, είναι ίσως ενδεικτικές πιθανής επίδρασης στην ανδρική γονιμότητα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην γονιμότητα των ανθρώπων δεν έχουν καθοριστεί.

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της πεντοστατίνης σε έγκυες ασθενείς. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Σε μελέτες με τρωκτικά, έχει καταδειχθεί ότι η πεντοστατίνη έχει τερατογόνο δράση. Δεν συνιστάται η χρήση της πεντοστατίνης κατά την εγκυμοσύνη και από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη θεραπεία με το φάρμακο, πρέπει να ενημερωθεί για τους κινδύνους που διατρέχει το έμβρυο.

Δεν είναι γνωστό εάν η πεντοστατίνη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα αποβάλλονται στο μητρικό γάλα και λόγω της δυνατότητας εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της πεντοστατίνης στα βρέφη, δεν συνιστάται η γαλουχία.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η πεντοστατίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί στην οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πεντοστατίνη είναι λεμφοκυτταροτοξική. Εκτός της καταστολής του μυελού των οστών, η πεντοστατίνη καταστέλλει το ανοσολογικό σύστημα και ειδικά την υποκατηγορία των CD₄⁺ λεμφοκυττάρων. Συνήθως, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεντοστατίνη, ο συνολικός αριθμός των CD₄⁺ είναι μικρότερος των 200 ανά μλ, η δε καταστολή των CD₄⁺ μπορεί να εξακολουθήσει 6 μήνες και πλέον, μετά τη λήξη της θεραπείας. Στη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, με εξαίρεση τις συχνές λοιμώξεις από έρπητα ζωστήρα, οι κλινικές επιπτώσεις από την καταστολή των CD₄⁺ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές. Δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν οι μακροχρόνιες συνέπειες, αλλά, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ενδείξεις υψηλότερης συχνότητας δευτεροπαθών κακοθειών.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, που δεν είχαν αποκριθεί στη θεραπεία με α-ιντερφερόνη ή στους οποίους χορηγήθηκε πεντοστατίνη ως θεραπεία πρώτης επιλογής, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα ήταν η ναυτία και/ή ο έμετος ή η λευκοπενία κάθε μία από τις οποίες σημειώθηκε σε ποσοστό περίπου 60% των ασθενών. Αναφέρθηκαν πυρετός, εξάνθημα και κόπωση σε ποσοστό περίπου 40% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν στην πλειονότητά τους είτε ήπιες είτε μέτριας βαρύτητας και η συχνότητά τους μειώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας. Ποσοστό 12% των ασθενών αποσύρθηκε από τη

θεραπεία λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Πολλοί ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχτών κυττάρων εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ βρίσκονται υπό θεραπευτική αγωγή με πεντοστατίνη. Δεδομένης της φυσιολογικής πορείας της νόσου και των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, μπορεί να είναι δύσκολο, σε ορισμένες περιπτώσεις, να γίνει διαχωρισμός μεταξύ ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το φάρμακο ή με την ίδια τη νόσο. Κατά τις κλινικές μελέτες δεν αναφέρθηκαν βλάβες λόγω εξαγγείωσης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχτών κυττάρων (HCL) ή κατά τη διάρκεια της χρήσης της πεντοστατίνης μετά από την κυκλοφορία της όταν αυτή χορηγήθηκε είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμούς με διάφορους παράγοντες για μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Παραθέτονται ως Πολύ συχνές (>10%), Συχνές (1-10%), Όχι συχνές (0,1-1%) ή Σπάνιες (0,01-0,1%)

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές (>10%)	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, ιογενής λοίμωξη
	Συχνές ¹ (1-10%)	Έρπητας ζωστήρας, λοίμωξη (ακαθόριστη), παραρρινοκολπίτιδα, κυτταρίτιδα, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονία, επιπεφυκίτιδα, δοθιήνωση, απλός έρπητας, βρογχίτιδα, σήψη, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, δερματικό απόστημα, στοματική καντιντίαση, μυκητιασική δερματική λοίμωξη, περιπρωκτικό απόστημα, πνευμονία από E. Coli, μυκητιασική πνευμονία, σηπτική καταπληξία, σταφυλοκοκκική λοίμωξη, σηψαιμία από μολυσμένα ούρα, οστεομυελίτιδα
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Οξεία γαστρεντερίτιδα, πνευμονική ασπεργίλλωση, κολίτιδα από Clostridium Difficile, κυστίτιδα, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Οισοφαγική καντιντίαση
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται	Συχνές ¹ (1-10%)	Νεοπλάσματα, καρκίνωμα του δέρματος

κύστες και πολύποδες)		
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Σύνδρομο λύσης όγκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές (>10%)	Λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, δυσκρασία αίματος, ηωσινοφιλία, υπόχρωμη αναιμία, πανκυτταροπενία
	Συχνές ¹ (1-10%)	Ακοκκιοκυτταραιμία, οξεία λευχαιμία, εμπύρετος ουδετεροπενία, εκχύμωση, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Αμιγής απλασία των ερυθροκυττάρων, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Αυτοάνοση θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές (>10%)	Αλλεργική αντίδραση
	Συχνές ¹ (1-10%)	Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή ³
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Αποτυχία μοσχεύματος
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές ¹ (1-10%)	Αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερασβεστιαμία, υπονατρίαμία, υπεργλυκαιμία, αύξηση βάρους, ελάττωση βάρους, αύξηση της LDH
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, ελάττωση κορεσμού οξυγόνου
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Υπερφόρτωση με υγρά, υπασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές ¹	Άγχος, κατάθλιψη,

	(1-10%)	νευρικότητα, ανώμαλα όνειρα, ελάττωση/απώλεια της γενετήσιας ορμής, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαισθηση, εχθρότητα, νεύρωση, σκέψη μη φυσιολογική, αποπροσωποποίηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές (>10%)	Κεφαλαλγία, νευροτοξικότητα
	Συχνές ¹ (1-10%)	Σύγχυση, ζάλη, αϋπνία, παραισθησία, υπνηλία, αμνησία, αταξία, σπασμοί, δυσαρθρία, δυσγευσία, εγκεφαλίτιδα, υπερκινησία, μηνιγγισμός, νευραλγία, νευρίτιδα, νευροπάθεια, παράλυση, συγκοπή, δεσμιώσεις, τρόμος, ίλιγγος, υπαισθησία
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Άνοια Alzheimer (υποψία), σπασμός γενικευμένης επιληψίας, ημικρανία, νόσος του Parkinson (επιδεινωθείσα), επιληψία petit mal
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές ¹ (1-10%)	Ξηροφθαλμία, δακρυϊκή διαταραχή, φωτοφοβία, αμφιβληστροειδοπάθεια, ανώμαλη όραση, καθηλωμένη κόρη, αυξημένη δακρύρροια, οφθαλμικός πόνος
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Βλεφαρίτιδα
	Πολύ σπάνιες	Ετερόπλευρη ραγοειδίτιδα με απώλεια όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές ¹ (1-10%)	Κώφωση, ωταλγία, λαβυρινθίτιδα, εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές ¹ (1-10%)	Στηθάγχη, αρρυθμία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, βραδυκαρδία, κοιλιακές έκτακτες συστολές, καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή, φλεβοκομβική ανακοπή, ταχυκαρδία,

		κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έξαψη, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Μυοκαρδιοπάθεια, έμφραγμα μυοκαρδίου
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Περικαρδίτιδα, μειωμένο κλάσμα εξώθησης
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές ¹ (1-10%)	Αιμορραγία, υπόταση, υπέρταση, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, φλεβίτιδα, αγγειίτιδα
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Καταπληξία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές (>10%)	Βήχας, πνευμονική διαταραχή
	Συχνές ¹ (1-10%)	Άσθμα, δύσπνοια, λαρυγγικό οίδημα, πνευμονικό οίδημα, πνευμονικός εμβολισμός, επίσταξη
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, βρογχόσπασμος, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας, αιμορραγία αναπνευστικών οδών, συριγμός
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Κυψελιδίτιδα, κυψελιδίτιδα σκληρυντική, κρυπτογενής οργανωτική πνευμονία, διάχυτες κυψελδικές βλάβες, αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κυψελδική αιμορραγία πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές (>10%)	Ναυτία και/ή έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, διαταραχή του ορθού, αιμορραγία του

		ορθού
	Συχνές ¹ (1-10%)	Οδοντική διαταραχή, δυσπεψία, ουλίτιδα, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, μετεωρισμός, γλωσσίτιδα, ειλεός, ξηροστομία
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Οξεία εντερίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές (>10%)	Αύξηση της LFT, ίκτερος, υπερχολερυθριναιμία, αύξηση της ALT, αύξηση της AST
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές (>10%)	Εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση, δερματική διαταραχή, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα
	Συχνές ¹ (1-10%)	Ξηροδερμία, κνίδωση, ακμή, αλωπεκία, έκζεμα, πετεχειώδες εξάνθημα, αντίδραση φωτοευαισθησίας, αποφολιδωτική δερματίτιδα, δυσχρωματισμός δέρματος, φυσαλιδώδης δερματίτιδα, σμηγματόρροια
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Αγγειονευρωτικό οίδημα
	Σπάνιες	Πέμφιγα, σύνδρομο Stevens-Johnson
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές (>10%)	Μυαλγία, διαταραχές οστών, αρθροπάθεια
	Συχνές ¹ (1-10%)	Αρθραλγία, αρθρίτιδα
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Πόνος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές (>10%)	Διαταραχή του ουροποιογεννητικού συστήματος, αύξηση της BUN
	Συχνές ¹ (1-10%)	Αύξηση της κρεατινίνης, νεφρική δυσλειτουργία, νεφροπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση,

		οξεία νεφρική ανεπάρκεια, δυσουρία, κατακράτηση ούρων
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Αιμορραγική κυστίτιδα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές ¹ (1-10%)	Αμηνόρροια, όγκος μαστών, στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές (>10%)	Πυρετός, κόπωση, ρίγος, εξασθένιση, άλγος
	Συχνές ¹ (1-10%)	Θωρακικό άλγος, θάνατος, οίδημα προσώπου, περιφερικό οίδημα, συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίπη, σύνδρομο μετά από υπερκατανάλωση ουσίας, οσφυαλγία, κακουχία
	Όχι συχνές ² (0,1-1%)	Βλεννογονίτιδα, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων
	Σπάνιες ² (0,01-0,1%)	Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης, ευαισθησία κάτω άκρων

¹Περιλαμβάνει όλα τα περιστατικά που σημειώθηκαν σε ποσοστό μικρότερο του 3% των ασθενών που έλαβαν το Nirpent κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της μελέτης SWOG:

²Με βάση τους 1549 ασθενείς που συμπεριελήφθηκαν στις μελέτες μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου από τις 10 Οκτώβρη 2005.

³Αναφέρθηκε μόνο στις μελέτες GVHD.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337, Φαξ: +30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία – Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με πεντοστατίνη, δεν υπάρχει κάποιο ειδικό αντίδοτο. Όταν η πεντοστατίνη χορηγήθηκε σε υψηλότερες δόσεις (20-50 mg/m² /θεραπευτικό κύκλο) από τις συνιστώμενες, συσχετίστηκε με θανάτους, εξαιτίας σοβαρής τοξικότητας από τους νεφρούς, το ήπαρ, τους πνεύμονες και το ΚΝΣ. Η αντιμετώπιση

τυχόν υπερδοσολογίας, πρέπει να περιλαμβάνει γενικά μέτρα υποστήριξης οποτεδήποτε σημειώνεται τοξικότητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

L01 XX 08

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Η pentostatin είναι αναστολέας του ενζύμου απαμινάση της αδενοσίνης, adenosine deaminase (ADA).

Μηχανισμός δράσης

Η πεντοστατίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της μεταβατικής κατάστασης του ενζύμου απαμινάση της αδενοσίνης (ADA). Η μεγαλύτερη δραστικότητα του ADA παρατηρείται στα κύτταρα του λεμφικού συστήματος, περισσότερο στα T-, παρά στα B-κύτταρα και είναι μεγαλύτερη η δραστικότητα του ADA στα κακοήγη νοσήματα από T-κύτταρα, σε σύγκριση με τις κακοήθειες των B-κυττάρων. Στη γενική κυτταροτοξική δράση της πεντοστατίνης, ενδέχεται να συνεισφέρουν η αναστολή του ADA, καθώς και η άμεση αναστολή της σύνθεσης του RNA και η καταστροφή του DNA από την πεντοστατίνη. Πάντως, ο ακριβής μηχανισμός της αντινεοπλασματικής δράσης της πεντοστατίνης στη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, δεν είναι γνωστός.

Έχει δειχθεί ότι η πεντοστατίνη δρα έναντι μιας ποικιλίας κακοηθειών του λεμφικού συστήματος, αλλά είναι ιδιαίτερα δραστική σε καρκίνους βραδείας εξέλιξης με μικρότερη συγκέντρωση ADA, όπως είναι η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της πεντοστατίνης στον άνθρωπο, είναι γραμμική με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα να αυξάνονται ανάλογα ως προς τη δόση. Μετά από μία εφάπαξ δόση πεντοστατίνης 4 mg/m², που εγχύεται μέσα σε 5 λεπτά, ο χρόνος ημιζωής για την κατανομή ήταν 11 λεπτά και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 5,7 ώρες, κυμαινόμενος από 2,6 έως 10 ώρες. Η μέση κάθαρση πλάσματος ήταν 68 ml/min/m², το δε 90% περίπου της δόσης, απεκκρίνεται στα ούρα, ως αμετάβλητο φάρμακο ή και ως μεταβολίτες, όπως διαπιστώθηκε, μετρώντας την ανασταλτική δράση επί του ADA. Η πεντοστατίνη συνδέεται σε μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, περίπου 4%.

Σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης που κυμαίνονταν από 60 ml/min έως 130 ml/min, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης της πεντοστατίνης και της κάθαρσης της κρεατινίνης (CrCl). Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (CrCl<50 ml/min, n=2), ο χρόνος ημιζωής της πεντοστατίνης ήταν 18 ώρες, χρόνος πολύ μεγαλύτερος από εκείνον που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl>60 ml/min, n=14), 6 ώρες περίπου.

Τα αποτελέσματα από μία δημοσιευμένη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 13 ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία υπέδειξαν τη ρύθμιση της δόσης του Nipent με βάση τις τιμές της κάθαρσης της κρεατινίνης (CrCl). Η δοσολογία αναπροσαρμόστηκε σε ποσοστό 75% της δόσης για τιμές CrCl 40 – 59 ml/min (3 mg/m²) και σε ποσοστό 50% σε τιμές CrCl 35 – 39 ml/min (2 mg/m²). Τα δεδομένα

αυτά δεν επαρκούν για να στοιχειοθετήσουν μία αρχική ή μετέπειτα δοσολογική σύσταση για τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <35 ml/min.

Από την κατανομή του επισημασμένου φαρμάκου στους ιστούς και σε ολόκληρο το σώμα αρουραίων, διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του ραδιοϊσοτόπου, ήταν μεγαλύτερες στους νεφρούς, ενώ στο ΚΝΣ η διείσδυση ήταν ελάχιστη.

Η πεντοστατίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, φθάνοντας σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες, αλλά σημειώθηκαν στα ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και πιθανά σχετιζόμενες με την κλινική χρήση ήταν οι ακόλουθες:

Οξεία τοξικότητα

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της πεντοστατίνης σε ποντικούς αμφοτέρων των φύλων, οι τιμές LD₁₀, LD₅₀, & LD₉₀, ήταν 129, 300 & 697 mg/kg (387, 900 & 2091 mg/m²), αντίστοιχα.

Τα σημεία οξείας τοξικότητας που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά και σκύλους, ήταν η μείωση της δραστηριότητας, η αφυδάτωση και η απίσχναση. Στους αρουραίους και τους σκύλους, κύριος στόχος της πεντοστατίνης ήταν ο λεμφοειδής ιστός, ενώ στους ποντικούς παρατηρήθηκε ατροφία του θύμου αδένος και ηπατική βλάβη. Επίδραση στα γεννητικά όργανα των τρωκτικών και των σκύλων δεν παρατηρήθηκε.

Τοξικότητα μετά από πολλαπλή χορήγηση

Σε ποντικούς αμφοτέρων των φύλων, οι τιμές LD₁₀, LD₅₀, & LD₉₀, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση πέντε ημερήσιων δόσεων bulk πεντοστατίνης, ήταν 4,9, 6,4 & 8,3 mg/kg (14,8, 19,1 & 24,8 mg/m²), αντίστοιχα.

Σε όλα τα είδη πειραματόζων που εξετάστηκαν στις τοξικολογικές μελέτες, ο λεμφοειδής ιστός ήταν ο κύριος στόχος της πεντοστατίνης, ανεξάρτητα από την οδό ή τη διάρκεια χορήγησης. Αυτό είναι σε συμφωνία με την αντινεοπλασματική δράση της πεντοστατίνης στη λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων. Η επίδραση στο λεμφοειδή ιστό, μπορεί να σχετίζεται με την αναστολή της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA), δηλαδή την κύρια φαρμακολογική δράση της πεντοστατίνης. Όπως φαίνεται από τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στον ορό και τις ηπατικές διαταραχές στα τρωκτικά και τους σκύλους, σε υψηλές δόσεις, ένα επίσης όργανο-στόχος είναι το ήπαρ. Οι διαταραχές στους όρχεις των αρουραίων και των σκύλων, ίσως είναι ενδεικτικές πιθανής επίδρασης στην ανδρική γονιμότητα. Όπως παρατηρήθηκε για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα, μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου, οι επιδράσεις στο λεμφοειδή ιστό, το ήπαρ και τους όρχεις, δεν εξαλείφθηκαν πλήρως. Στους αρουραίους μόνο, διαπιστώθηκαν επιδράσεις και σε άλλα όργανα-στόχους, που περιλαμβάνουν μεταπλασία των κυψελίδων ή και υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων των βρογχιολίων, λεμφοπλασμοκυτταρική θυρεοειδίτιδα και αυξημένη επίπτωση αυτόματης σπειραματονεφρίτιδας.

Από δημοσιευμένες μελέτες, που δε διενεργήθηκαν από τον χορηγό, δεικνύεται ότι η πεντοστατίνη, χορηγούμενη στους ποντικούς και τους αρουραίους σε πολλαπλές δόσεις, έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες.

Μεταλλαξιogenένεση

Η πεντοστατίνη δεν ήταν μεταλλαξιogenός στη *Salmonella typhimurium*, σε συγκεντρώσεις έως 10000 µg/τρυβλίο ή σε V79 κύτταρα πνευμόνων hamster, σε συγκεντρώσεις έως 3000 µg/mL, με ή χωρίς ενεργοποίηση του μεταβολισμού. Η πεντοστατίνη δεν είχε δράση ρήξης επί των χρωμοσωμάτων in vitro, σε συγκεντρώσεις έως 3000 µg/ml σε V79 κύτταρα πνευμόνων hamster. Ωστόσο, όταν η πεντοστατίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως εφάπαξ στα ποντίκια, ως σκεύασμα πεντοστατίνης σε δόσεις 60, 360 & 720 mg/m², αύξησε τη συχνότητα σχηματισμού μικροπυρήνων. Η σχέση που μπορεί να έχει για τον άνθρωπο, η ανεύρεση αυτή των μικροπυρήνων στους ποντικούς, είναι άγνωστη.

Καρκινογένεση

Η δυνατότητα καρκινογένεσης της πεντοστατίνης δεν έχει αξιολογηθεί. Η πιθανότητα το Nirpent να προκαλεί όγκους, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντίκια, έχει καταδειχθεί ότι η πεντοστατίνη έχει τερατογόνο δράση. Ύστερα από συστηματική χορήγηση σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη

Υδροξείδιο νατρίου ή υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH).

6.2 Ασυμβατότητες

Να αποφεύγονται τα όξινα διαλύματα (το pH της ανασυσταμένης κόνεως είναι από 7,0 ως 8,2)

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη.

Το ανασυσταμένο ενέσιμο διάλυμα ή το ανασυσταμένο και στη συνέχεια αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 8 ωρών και δε θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25⁰ C. Συνιστάται άμεση χορήγηση μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε εντός ψυγείου (2⁰-8⁰ C).

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Nirpent διατίθεται σε φιαλίδια μιας δόσης των 10 mg, τα οποία είναι συσκευασμένα σε ατομικά κουτιά από χαρτόνι (συσκευασία του ενός φιαλιδίου). Τα φιαλίδια κατασκευάζονται από γυαλί τύπου I και φέρουν πώματα σιλικόνης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οι συνταγογράφοι πρέπει να αναφέρονται σε Εθνικές ή αναγνωρισμένες οδηγίες χρήσης κυτταροτοξικών παραγόντων.

Πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες ορθού χειρισμού και απόρριψης των αντικαρκινικών φαρμάκων.

1. Η ανασύσταση του Nipent πρέπει να γίνεται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, σε ειδικό για κυτταροτοξικές ουσίες χώρο.
2. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλα προστατευτικά γάντια
3. Η προετοιμασία των κυτταροτοξικών, δεν πρέπει να πραγματοποιείται από προσωπικό που εγκυμονεί.
4. Πρέπει να λαμβάνεται κατάλληλη φροντίδα και προφύλαξη κατά την απόρριψη των συριγγών, βελόνων και άλλων αντικειμένων που χρησιμοποιούνται για την ανασύσταση των κυτταροτοξικών φαρμάκων.
5. Οι μολυσμένες επιφάνειες, πρέπει να καθαρίζονται εκτενώς με άφθονο νερό.
6. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Στο φιαλίδιο που περιέχει το Nipent, προσθέστε 5 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος και ανακινείτε καλά, ώστε να διαλυθεί τελείως. Το διάλυμα που θα προκύψει πρέπει να είναι άχρωμο έως ελαφρό κίτρινο και να έχει συγκέντρωση 2 mg/ml pentostatin. Πριν από τη χορήγηση, τα παρεντερικά φάρμακα, πρέπει να εξετάζονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αλλαγή του χρώματος.

Το Nipent μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, είτε ως bolus ένεση, είτε αραιωμένο σε μεγαλύτερο όγκο (25 έως 50 ml), με 5% Dextrose Injection (5% διάλυμα γλυκόζης) ή 0,9% Sodium Chloride Injection (0,9% saline solution). Η αραιώση όλου του περιεχομένου ενός ανασυσταθέντος φιαλιδίου με 25 ml ή 50 ml, δίνει διάλυμα με συγκέντρωση πεντοστατίνης 0,33 mg/ml, ή 0,18 mg/ml, αντίστοιχα, για τα αραιωμένα διαλύματα.

Το διάλυμα Nipent, όταν αραιωθεί με 5% Dextrose Injection (5% διάλυμα γλυκόζης) ή 0,9% Sodium Chloride Injection (0,9% saline solution), προς έγχυση, δεν αλληλεπιδρά με τις συσκευές έγχυσης από PVC ή τα κιτ χορήγησης σε συγκεντρώσεις από 0,18 mg/ml - 0,33 mg/ml.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51, Νέο Ψυχικό,
Ελλάδα,
Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9574/31-01-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ανανέωση: 20-04-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2021