

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nipent® 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Infusionslösung

Wirkstoff: Pentostatin

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 10 mg Pentostatin.

Nach Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält die entstandene Lösung 2 mg Pentostatin/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Durchstechflaschen enthalten ein festes weißes bis fast weißes Stück oder Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Pentostatin ist indiziert zur Monotherapie der Haarzell-Leukämie im Erwachsenenalter.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Pentostatin ist bei Erwachsenen indiziert.

#### *Anwendung beim Patienten*

Es wird empfohlen den Patienten vor der Pentostatin-Behandlung mit 500 bis 1 000 ml 5%iger Glukoselösung allein, oder 5%iger Glukoselösung in 0,18%iger oder 0,9%iger Kochsalzlösung, oder 3,3%iger Glukoselösung in 0,3%iger Kochsalzlösung oder 2,5%iger Glukoselösung in 0,45%iger Kochsalzlösung oder äquivalenter Lösung zu hydratieren. Nach Behandlung mit Pentostatin sollten zusätzlich 500 ml 5%ige Glukoselösung allein, oder 5%ige Glukoselösung in 0,18%iger oder 0,9%iger Kochsalzlösung oder 2,5%ige Glukoselösung in 0,45%iger Kochsalzlösung oder äquivalente Lösung infundiert werden.

Die empfohlene Dosierung für Pentostatin zur Behandlung der Haarzellenleukämie beträgt  $4 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche als Einmal-dosis in 14-tägigen Intervallen. Pentostatin kann entweder intravenös als Bolusinjektion verabreicht oder verdünnt in einem größeren Volumen über eine Zeitspanne von 20-30 Minuten infundiert werden (siehe besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung in Abschnitt 6.6).

Höhere Dosierungen werden nicht empfohlen.

In klinischen Prüfungen wurden keine Schäden durch Paravasate beobachtet.

Die optimale Behandlungsdauer konnte noch nicht festgelegt werden. Bei Abwesenheit stärkerer Toxizität und bei beobachteter kontinuierlicher Besserung sollte der Patient behandelt werden, bis eine komplette Remission erreicht wird. Obwohl über den Nutzen der Weiterbehandlung keine Daten vorliegen, wird die Verabreichung von zwei zusätzlichen Dosen nach einer kompletten Remission empfohlen.

Bei allen Patienten, die Pentostatin erhalten, sollte nach 6 Monaten das Ansprechen auf die Therapie überprüft werden. Falls keine Komplett- oder Teilremission erreicht wurde, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls der Patient eine Teilremission aufweist, sollte die Behandlung mit Pentostatin fortgesetzt werden, um eine Komplettremission zu erreichen. Nachdem eine komplette Remission erreicht wurde, werden zwei zusätzliche Dosen Pentostatin empfohlen. Danach soll die Behandlung mit Pentostatin beendet werden. Falls nach 12 Monaten nicht mehr als eine Teilremission erreicht werden konnte, wird empfohlen, die Behandlung mit Pentostatin zu beenden.

Das Unterbrechen oder der Abbruch einzelner Anwendungen kann erforderlich werden, wenn schwere Nebenwirkungen auftreten. Die Behandlung sollte bei Patienten mit schweren Exanthemen unterbrochen und bei Hinweisen auf eine Neurotoxizität unter- bzw. abgebrochen werden.

Die Pentostatin-Behandlung sollte bei Patienten mit akuten Infektionen während der Therapie unterbrochen werden. Sie kann fortgesetzt werden, wenn die Infektion unter Kontrolle ist.

#### *Dosierung bei Patienten mit Zytopenie*

Bei bestehender Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie zu Behandlungsbeginn wird keine Dosisreduktion empfohlen. Während der Behandlung von Patienten mit Anämie und Thrombozytopenie werden ebenfalls keine Dosisreduktionen empfohlen.

Wenn bei Patienten, die vor Behandlung eine Neutrophilenzahl von mehr als 500 Zellen/mm<sup>3</sup> aufwiesen, die absolute Neutrophilenzahl unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup> fällt, sollte die Therapie mit Pentostatin so lange unterbrochen werden, bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es bestehen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Die Kreatinin-Clearance sollte vor jeder Nipent-Gabe bestimmt werden.

### *Patienten mit Leberschädigungen*

Wegen der begrenzten Erfahrungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die Behandlung dieses Patientenkreises mit Vorsicht vorgenommen werden.

### *Anwendung bei älteren Patienten*

Die empfohlene Dosierung von Pentostatin zur Behandlung der Haarzell-Leukämie bei älteren Patienten beträgt  $4 \text{ mg/m}^2$  als Ein-malgabe alle zwei Wochen. Klinische Prüfungen haben Patienten über 65 Jahre eingeschlossen; dabei wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, die spezifisch für diese Altersgruppe gewesen wären.

### *Anwendung bei Kindern*

Die Haarzelle-Leukämie ist eine Erkrankung, die bei Erwachsenen, vorzugsweise im sechsten Lebensjahrzehnt, auftritt. Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie von Pentostatin an Kindern sind nicht untersucht.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Pentostatin ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 60 \text{ ml/min}$ ),
- bei Patienten mit einer akuten Infektion.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### *Warnhinweise*

Pentostatin sollte nur unter Überwachung von Ärzten verabreicht werden, die die Qualifikation und Erfahrung mit chemotherapeutischen Behandlungsmethoden haben. Die Verabreichung von Dosen, die höher sind als die Abschnitt 4.2 angegebenen Dosen, wird nicht empfohlen. Dosislimitierende schwere Nieren-, Leber-, Lungen- und ZNS-Toxizitäten kamen in Phase-I-Studien vor, in welchen Nipent in höheren als den empfohlenen Dosen ( $20-50 \text{ mg/m}^2/\text{Zyklus}$ ) verabreicht wurde.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit therapieresistenter chronischer lymphatischer Leukämie, in welcher Pentostatin in der empfohlenen Dosis mit Fludarabinphosphat kombiniert wurde, entwickelten vier der sechs an der Studie teilnehmenden Patienten eine schwerwiegende oder tödliche Lungentoxizität. Die Verwendung von Nipent in Kombination mit Fludarabinphosphat wird nicht empfohlen.

Biochemische Studien haben gezeigt, dass Pentostatin den Effekt von Vidarabin (einem Purinnukleosid mit antiviraler Aktivität) steigert. Die Kombination von Vidarabin und Pentostatin kann zu einem Anstieg der Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit den Einzelwirkstoffen stehen, führen. Der therapeutische Nutzen dieser Kombination ist nicht gesichert.

Bei Patienten, die an einer Haarzell-Leukämie leiden, kann insbesondere während der ersten Therapiezyklen mit Pentostatin eine Knochenmarkspression auftreten. Bei einigen Patienten, die unter einer vorbestehenden Infektion litten, verschlechterte sich unter der Behandlung mit Pentostatin der Zustand mit tödlichem Ausgang; andere Patienten mit ebenfalls vorbestehender Infektion erreichten unter Pentostatin ein komplettes Ansprechen auf die Behandlung. Patienten mit vorbestehenden Infektionen sollten daher nur mit Pentostatin behandelt werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko rechtfertigt. Es ist anzustreben, Infektionen klinisch unter Kontrolle zu bringen, ehe eine Therapie mit Pentostatin begonnen oder fortgeführt wird.

Bei Patienten mit progressiver Haarzell-Leukämie wurden die ersten Behandlungszyklen mit Pentostatin mit einer Verschlechterung der Neutropenie in Verbindung gebracht. Deshalb sind engmaschige Kontrollen des kompletten Blutbildes während dieser Zeit notwendig. Falls schwere Neutropenien nach den anfänglichen Behandlungszyklen weiterbestehen, sollte der Krankheitsstatus des Patienten, einschließlich einer Knochenmarksuntersuchung, überprüft werden.

Pentostatin kann erbgutschädigend wirken. Es wird daher empfohlen, dass Männer während und 3 Monate nach einer Behandlung mit Pentostatin keine Kinder zeugen sollen. Wird Pentostatin bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet, so ist eine Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Pentostatin sicherzustellen. Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, muss die Möglichkeit einer genetischen Beratung in Erwägung gezogen werden. (Siehe Abschnitt 4.6.)

### *Knochenmarktransplantation mit Hochdosis-Cyclophosphamid*

Über akute Lungenödeme und niedriger Blutdruck (Hypotonie) mit Todesfolge wird in der Literatur bei Patienten berichtet, die mit Pentostatin in Kombination mit Carmustin, Etoposid und Hochdosis-Cyclophosphamid als Teil einer ablativen Knochenmarkbehandlung in Vorbereitung auf eine Transplantation behandelt wurden. Die Kombination von Nipent mit hochdosiertem Cyclophosphamid wird nicht empfohlen.

Unter Therapie mit Pentostatin traten Anstiege der Leberfunktionsparameter auf, die im Allgemeinen reversibel waren.

In frühen Studien wurden nierenschädigende Wirkungen bei höheren Dosen beobachtet. Bei Patienten, die die empfohlene Dosierung erhielten, waren die Erhöhungen des Serumkreatinins üblicherweise gering und vorübergehend. Einzelne Patienten, die die Therapie mit normaler Nierenfunktion begannen, wiesen bei der Abschlussuntersuchung Zeichen einer schwachen bis mäßiggradigen Nierenschädigung auf (siehe auch Abschnitt 4.2).

Über Exantheme mit gelegentlich schwerer Verlaufsform wurde häufig berichtet. Sie können sich bei Weiterbehandlung verstärken. Eine Unterbrechung der Behandlung kann erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.2).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten in ungünstigem klinischem Allgemeinzustand eine Therapie begonnen wird.

#### *Vorsichtsmaßnahmen*

Die Therapie mit Pentostatin erfordert regelmäßige Patientenüberwachung sowie das Monitoring hämatologischer und blutchemischer Parameter.

Falls schwere Nebenwirkungen auftreten, sollte die Therapie unterbrochen und geeignete Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild eingeleitet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Behandlung mit Pentostatin sollte bei Patienten, die Anzeichen für eine Schädigung des Nervensystems zeigen, unter- oder abgebrochen werden.

Vor jeder Behandlung mit Pentostatin sollte die Nierenfunktion anhand des Serumkreatinins bzw. eines Kreatinin-Clearance-Assays überprüft werden (siehe auch Abschnitte 5.2 und 4.2). Das komplette Blutbild, Serumkreatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff sollten vor jeder Verabreichung von Pentostatin und in geeigneten Abständen während der Therapie bestimmt werden. Nach den ersten Behandlungszyklen mit Pentostatin wurden schwere Neutropenien beobachtet; deshalb werden engmaschige Kontrollen des kompletten Blutbildes während dieser Zeit empfohlen. Falls sich die hämatologischen Parameter während der nachfolgenden Zyklen nicht verbessern, sollte der Krankheitsstatus der Patienten einschließlich einer Knochenmarksuntersuchung überprüft werden. Regelmäßige Untersuchungen des peripheren Blutes auf Haarzellen sollten durchgeführt werden, um den Erfolg der Therapie zu überprüfen.

Außerdem können Knochenmarkaspirate und -biopsien in 2-3monatigen Abständen erforderlich sein, um das Ansprechen auf die Therapie zu kontrollieren.

#### *Information zum sonstigen Bestandteil*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Allopurinol*

Allopurinol und Pentostatin werden beide mit Exanthemen in Verbindung gebracht. In einer klinischen Studie mit 25 refraktären Patienten, die Pentostatin und Allopurinol erhielten, führte die Kombination von Pentostatin und Allopurinol im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pentostatin allerdings nicht zu einer höheren Inzidenz an Exanthemen. Es existiert jedoch ein Einzelfall-Bericht über einen Patienten, der beide Wirkstoffe erhielt und eine tödlich verlaufende allergische Vaskulitis entwickelte. Es ist unklar, ob diese Nebenwirkung und der daraus resultierende Todesfall durch die Arzneimittelkombination auftrat.

#### *Vidarabin*

Biochemische Studien haben gezeigt, dass Pentostatin den Effekt von Vidarabin, einem Purinnukleosid mit antiviraler Aktivität, steigert. Die Kombination von Vidarabin und Pentostatin kann zu einem Anstieg der Nebenwirkungen führen, die im Zusammenhang mit den Einzelwirkstoffen stehen. Der therapeutische Nutzen dieser Kombination ist nicht gesichert.

#### *Fludarabin*

Die Kombination von Pentostatin und Fludarabinphosphat wird nicht empfohlen, da sie mit einem vermehrten Auftreten tödlicher Lungenschäden in Verbindung gebracht wurde (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### *Knochenmarktransplantation mit Hochdosis-Cyclophosphamid*

Über akute Lungenödeme und niedrigen Blutdruck (Hypotonie) mit Todesfolge wird in der Literatur bei Patienten berichtet, die mit Pentostatin in Kombination mit Carmustin, Etoposid und Hochdosis-Cyclophosphamid als Teil einer ablativen Knochenmarkbehandlung in Vorbereitung auf eine Transplantation behandelt wurden. Die Kombination von Pentostatin mit Cyclophosphamid wird nicht empfohlen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter, die Pentostatin erhalten, sollten angewiesen werden, nicht schwanger zu werden.

Aufgrund der möglichen Genotoxizität und Teratogenität wird Frauen im gebärfähigen Alter geraten, während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis Pentostatin eine wirksame schwangerschaftsverhütende Maßnahme anzuwenden.

Aufgrund der möglichen Genotoxizität wird männlichen Patienten mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter geraten, während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis Pentostatin eine wirksame schwangerschaftsverhütende Maßnahme anzuwenden.

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pentostatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Pentostatin wirkte teratogen in Nagetier-Studien (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Nipent während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Patientin auf die möglichen Gefahren für den Fötus hinzuweisen.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Pentostatin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übergehen, und die Gefahr von schwerwiegenden Nebenwirkungen für den Säugling durch Pentostatin besteht, sollte der Mutter geraten werden, während der Behandlung mit Pentostatin und für 1 Woche nach der letzten Dosis der Behandlung nicht zu stillen.

#### Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien bei Tieren durchgeführt. Nicht vollständig reversible Atrophie und Degeneration der Samenkanälchen (Tubuli seminiferi) bei Ratten und Hunden kann möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität hindeuten (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit). Die möglichen Nebenwirkungen auf die Fertilität des Menschen wurden nicht bestimmt. Es wird empfohlen, die Erhaltung der Fertilität mit Männern und Frauen vor der Behandlung zu besprechen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Pentostatin hat leichte bis mittelstarke Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Die Patienten sollten angewiesen werden, nach der Anwendung des Arzneimittels beim Fahren oder dem Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Pentostatin ist lymphotoxisch. Neben einer Myelosuppression hemmt Pentostatin das Immunsystem besonders durch eine Unterdrückung von CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Lymphozyten. Üblicherweise werden weniger als 200 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Lymphozyten pro mm<sup>3</sup> Blut unter der Therapie mit Nipent (Pentostatin) beobachtet. Diese Unterdrückung der Anzahl der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Lymphozyten kann das Ende der Behandlung mehr als 6 Monate überdauern. Mit der Ausnahme von häufigen Herpes-Zoster-Infektionen werden die klinischen Folgen einer Unterdrückung der Anzahl der CD<sub>4</sub><sup>+</sup>-Lymphozyten bei der Haarzellenleukämie bisher noch nicht vollständig verstanden. Langzeitfolgen sind nicht vorhersehbar. Es gibt gegenwärtig jedoch noch keine Anhaltspunkte für ein vermehrtes Auftreten von Sekundärmalignomen oder opportunistischen Infektionen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien bei Patienten mit Haarzell-Leukämie, die auf Alpha-Interferon nicht ansprachen oder die Pentostatin als Primärtherapie erhielten, berichtet: die meisten Patienten entwickelten Nebenwirkungen. Die häufigsten berichteten Reaktionen waren Übelkeit und/ oder Erbrechen oder Leukopenie, die jeweils bei etwa 60 % der Patienten auftraten. Über Fieber, Hautexantheme und Müdigkeit (Fatigue) wurde bei etwa 40 % der Patienten berichtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht oder mittelschwer und ihre Häufigkeit nahm mit zunehmender Therapiedauer ab. 12 % der Patienten haben die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Unter Therapie mit Pentostatin kommt es bei vielen Patienten mit Haarzell-Leukämie zu Nebenwirkungen. Aufgrund des üblichen Verlaufs dieser Erkrankung und den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneistoffs kann es in bestimmten Fällen schwierig sein, zwischen arzneistoffbezogenen und krankheitsbezogenen Nebenwirkungen zu unterscheiden. In klinischen Studien wurden keine Schäden durch Paravasate beobachtet.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden bei Patienten mit Haarzellenleukämie in klinischen Studien oder bei Pentostatin-Anwendung nach der Zulassung als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen weiteren Substanzen für nicht zugelassene Indikationen beobachtet. Die unerwünschten Reaktionen werden nach Häufigkeit geordnet (sehr häufig [> 10 %]; häufig [1-10 %], gelegentlich [0,1-1 %] und selten [0,01-0,1 %]).

Körpersystem	Häufigkeit	Unerwünschte Reaktion
<b>Infektionen und Infestationen</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Pharingitis, Virusinfektionen
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Herpes zoster, unspezifische Infektionen, Sinusitis, Cellulitis, bakterielle Infektionen, Pneumonie, Konjunktivitis, Furunkulose, Herpes simplex, Bronchitis, Sepsis, Harnwegsinfektionen, Hautabszess, orale Candidiasis, Mykosen der Haut, perianaler Abszess, <i>E. coli</i> -Pneumonie, Pilz-Pneumonie, septischer Schock, Staphylokokken-Infektion, Urosepsis, Osteomyelitis
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Akute Gastroenteritis, pulmonale Aspergillose, Clostridium difficile Colitis, Zystitis, Cytomegalie-Virus-Infektion
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Ösophageale Candidiasis
<b>Benigne Neoplasmen, Malignome und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Neoplasien, Hautkarzinome
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Tumorlyse-Syndrom
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Bluterkrankungen, Eosinophilie, hypochrome Anämie, Panzytopenie
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Agranulozytose, akute Leukämie, febrile Neutropenie, Ekchymose, Lymphadenopathie
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Reine Aplasie der Erythrozyten (PRCA, pure red cell aplasia), autoimmune hämolytische Anämie, hämolytische Anämie, aplasti-

Körpersystem	Häufigkeit	Unerwünschte Reaktion
		sche Anämie, hämolytisch-urämisches Syndrom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotische thrombozytopenische Purpura
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Autoimmun-Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Allergische Reaktionen
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Graft versus Host Disease <sup>3</sup>
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Transplantat-Versagen
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Anaphylaxie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Dehydratation, Gicht, Elektrolytungleichgewicht, Hyperkalziämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, LDH-Anstieg
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Hyperkaliämie, Hypokaliämie, verminderte Sauerstoffsättigung
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Flüssigkeitsüberladung, Hypokalziämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Ängste, Depression, Nervosität, abnorme Träume, Abnahme/Verlust der Libido, emotionale Labilität, Halluzinationen, Feindseligkeit, Neurose, abnorme Gedanken, Depersonalisierung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Kopfschmerzen, Neurotoxizität
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Verwirrung, Benommenheit, Insomnie, Parästhesie, Somnolenz, Amnesie, Ataxie, Krämpfe, Dysarthrie, Dysgeusie, Enzephalitis, Hyperkinesie, Meningismus, Neuralgie, Neuritis, Neuropathie, Paralypse, Synkope, Muskelzuckungen, Tremor, Vertigo, Hypästhesie
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Demenz vom Alzheimer-Typ (vermutet), Grand mal Anfälle, Migräne, Morbus Parkinson (verstärkt), Petit mal Epilepsie
<b>Augenerkrankungen</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Trockene Augen, Tränenstörungen, Photophobie, Retinopathie, Sehstörungen, fixierte Pupille, verstärkte Tränenbildung, Augenschmerzen
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Blepharitis
	Sehr selten	Einseitige Uveitis mit Sehverlust
<b>Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Taubheit, Ohrenschmerzen, Labyrinthitis, Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Angina pectoris, Arrhythmie, AV-Block, Bradykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Sinusknotenausfall, Tachykardie, Kammerflimmern, kardiale Stauungsinsuffizienz, Flushing, EKG-Anomalien
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Kardiomyopathie, Herzinfarkt
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Perikarditis, verminderte Ejektionsfraktion
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Hämorrhagie, Hypotonie, Hypertonie, tiefe Thrombophlebitis, Phlebitis, Vaskulitis
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Kapillarleck-Syndrom
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Schock
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Husten, Lungenerkrankungen
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Asthma, Dyspnoe, Larynxödem, Lungenödem, Lungenembolie, Epistaxis
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), akutes respiratorisches Versagen, Bronchospasmus, Pleuraerguss, Pneumothorax, Blutungen im Respirationstrakt, keuchende Atmung

Körpersystem	Häufigkeit	Unerwünschte Reaktion
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Alveolitis, fibrosierende Alveolitis, kryptogene organisierende Pneumonie, diffuser Alveolarschaden, obstruktive Atemwegserkrankung, pulmonale alveolare Blutung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Übelkeit und/ oder Erbrechen, Diarröh, abdominelle Schmerzen, Anorexie, rektale Probleme, rektale Blutung
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Zahnprobleme, Dyspepsie, Gingivitis, Stomatitis, Obstipation, Dysphagie, Flatulenz, Glossitis, Ileus, trockener Mund
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Akute Enteritis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Leberfunktionstests erhöht, Ikterus, Hyperbilirubinämie, GPT-Erhöhung, GOT-Erhöhung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Exanthem, Pruritus, Schwitzen, Hautprobleme, makulopapulöses Exanthem
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Trockene Haut, Urtikaria, Akne, Alopezie, Ekzem, petechiales Exanthem, Photosensitivität, exfoliative Dermatitis, Hautverfärbungen, Dermatitis bullosa, Seborrhö
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Angioneurotisches Ödem
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	Pemphigus, Stevens-Johnson-Syndrom
<b>Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Myalgie, Knochenprobleme, Arthropathie
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Arthralgie, Arthritis
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Schmerzen in den Extremitäten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Urogenitale Probleme, Anstieg des Blutharnstoffstickstoff
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Kreatininanstieg, Verschlechterung der Nierenfunktion, Nephropathie, Nierenversagen, Nephrolithiasis, akutes Nierenversagen, Dysurie, Harnverhalt
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Hämorrhagische Zystitis
<b>Erkrankungen von reproduktivem System und Brust</b>	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Amenorrhö, Masse in der Brust, erektilie Dysfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig (> 10 %)	Fieber, Müdigkeit (Fatigue), Schüttelfrost, Asthenie, Schmerzen
	Häufig <sup>1</sup> (1-10 %)	Brustschmerz, Tod, Gesichtsödem, peripheres Ödem, Grippeähnliche Symptome, Hangover (Kater), Rückenschmerzen, Unwohlsein
	Gelegentlich <sup>2</sup> (0,1-1 %)	Mukositis, Multiorganversagen
	Selten <sup>2</sup> (0,01-0,1 %)	SIRS (systemic inflammatory response syndrome), Berührungsenschmerz an den unteren Extremitäten

<sup>1</sup> Schließt alle Ereignisse ein, die in der initialen Phase der SWOG-Studie bei weniger als 3 % der Nipent-Patienten auftraten

<sup>2</sup> Basierend auf 1549 Patienten in Beobachtungsstudien nach der Zulassung bis zum 10.10.2005

<sup>3</sup> Nur in GyHD-Studien berichtet

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <https://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Für die Behandlung der Überdosierung mit Pentostatin ist kein spezifisches Antidot bekannt. In höheren Dosierungen (20 bis 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) als den empfohlenen war die Anwendung von Nipent mit Todesfällen aufgrund von akutem Nierenversagen, hepatischer und pulmonaler Insuffizienz sowie zentralnervöser Toxizität assoziiert. Im Falle einer Überdosierung besteht die Behandlung aus allgemeinen Unterstützungsmaßnahmen während aller Phasen der Toxizität.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adenosin-Deaminase-(ADA)-Inhibitor, ATC-Code L01X X08

#### Wirkmechanismus

Pentostatin ist ein starker Inhibitor des Übergangskomplexes des Enzyms Adenosin-Deaminase. Die höchste ADA-Aktivität wird in Zellen des Lymphsystems gefunden, wobei T-Zellen eine höhere Aktivität als B-Zellen haben und T-Zell-Malignome höhere ADA-Aktivität als B-Zell-Malignome.

Die Hemmung der ADA durch Pentostatin sowie die direkte Hemmung der RNA-Synthese und erhöhte DNA-Schädigung tragen möglicherweise zur allgemeinen zytotoxischen Wirkung von Pentostatin bei. Der genaue Mechanismus der Antitumorwirkung von Pentostatin bei der Haarzell-Leukämie ist jedoch noch nicht bekannt.

Für Pentostatin konnte eine Wirksamkeit bei verschiedenen lymphatischen Leukämien nachgewiesen werden, jedoch ist die zytostatische Wirkung bei indolenten Malignomen mit niedrigen Adenosin-Deaminase-Konzentrationen in den Zellen, wie der Haarzell-Leukämie, am stärksten.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Beim Menschen folgt Pentostatin einer linearen Kinetik und die Plasmakonzentrationen steigen proportional mit der Dosis. Nach einmaliger Infusion von  $4 \text{ mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche Pentostatin über 5 Minuten betrugen die Verteilungshalbwertszeit 11 Minuten, die Eliminationshalbwertszeit 5,7 Stunden (Bereich: 2,6 bis 10 Stunden) und die mittlere Plasmaclearance  $68 \text{ ml}/\text{min}/\text{m}^2$  Körperoberfläche. Etwa 90 % der Dosis wurde unverändert und/ oder in Form von Metaboliten (gemessen anhand der Adenosin-Deaminase-Inhibitor-Aktivität) mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasmaproteinbindung von Pentostatin ist niedrig (etwa 4 %).

Die Clearance von Pentostatin korreliert positiv mit der Kreatinin-Clearance (CrCl) bei Patienten mit Werten von 60 bis 130  $\text{ml}/\text{min}$ . Die Halbwertszeit von Pentostatin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (CrCl < 50  $\text{ml}/\text{min}$ , n=2) lag mit 18 Stunden deutlich über dem Wert von ca. 6 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CrCl > 60  $\text{ml}/\text{min}$ , n=14).

Die Ergebnisse einer publizierten Studie mit 13 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sprechen für einen Nipent-Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance. Die Dosis wurde bei einer Kreatinin-Clearance von 40 bis 59  $\text{ml}/\text{min}$  auf 75 % reduziert ( $3 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) und bei einer Kreatinin-Clearance von 35 bis 39  $\text{ml}/\text{min}$  auf 50 % ( $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ ). Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 35  $\text{ml}/\text{min}$  reichen die vorliegenden Daten für die Empfehlung einer Start- oder einer Folgedosis nicht aus.

Eine Studie der Gewebeverteilung und Ganzkörper-Autoradiographie in Ratten zeigte, dass die Radioaktivität am höchsten in der Niere war, wohingegen sehr wenig im Zentralnervensystem gefunden wurde.

Pentostatin überschreitet die Blut-Hirnschranke, was zu messbaren Konzentrationen in der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) führt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden zwar nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber in Tierexperimenten bei Expositionsspiegeln, die mit dem klinisch erreichten Spiegeln vergleichbar sind, auf und sind deshalb möglicherweise klinisch relevant:

#### Akute Toxizität

Die LD<sub>10</sub>-, LD<sub>50</sub>- und LD<sub>90</sub>-Werte nach i.v. Applikation von Pentostatin bei Mäusen beider Geschlechter waren 129, 300 bzw. 697  $\text{mg}/\text{kg}$  Körpergewicht (387, 900 bzw. 2091  $\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche).

Zeichen der akuten Toxizität bei Nagetieren und Hunden waren verringerte Aktivität, Dehydratation und Auszehrung. Bei Ratten und Hunden war das Lymphgewebe Hauptzielorgan von Pentostatin. Thymusatrophie und Leberschäden wurden bei Mäusen beobachtet. Weder bei Nagetieren noch bei Hunden wurde eine Beeinträchtigung der Gonaden festgestellt.

#### Toxizität der wiederholten Dosierung

Die LD<sub>10</sub>-, LD<sub>50</sub>- und LD<sub>90</sub>-Werte nach 5x täglicher i.v. Applikation von Pentostatin bei Mäusen beider Geschlechter waren 4,9; 6,4 bzw. 8,3  $\text{mg}/\text{kg}$  Körpergewicht (14,8; 19,1 bzw. 24,8  $\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche).

Unabhängig von dem Applikationsweg oder der Dauer der Behandlung war das Lymphgewebe das Hauptzielorgan von Pentostatin bei allen in toxikologischen Studien untersuchten Spezies. Dieser Befund stimmt mit der antineoplastischen Aktivität von Pentostatin in der Haarzell-Leukämie überein. Die Wirkung auf das Lymphgewebe ist möglicherweise auf die Hemmung der Adenosin-Deaminase, die pharmakologische Hauptwirkung des Pentostatins, zurückzuführen. Erhöhte Leberenzyme im Serum und Leberveränderungen bei Nagetieren und Hunden zeigen, dass nach hohen Dosen die Leber auch ein Zielorgan ist. Nicht vollständig reversible Atrophie und Degeneration der Samenkanälchen (Tubuli seminiferi) bei Ratten und Hunden könnten auf eine potentielle Wirkung auf die männliche Fertilität hinweisen. Effekte auf Lymphgewebe, Leber und Testes verschwanden nicht vollständig im Beobachtungszeitraum nach Absetzen des Arzneimittels. Effekte auf Zielorgane, welche nur bei der Ratte beobachtet wurden, waren Metaplasie des Alveolartrakts und/ oder Becherzell-Hyperplasie der Bronchiolen, lymphoplasmazelluläre Thyroiditis und eine erhöhte Häufigkeit einer spontanen Glomerulonephritis. Publizierte Studien, welche nicht vom Hersteller durchgeführt wurden, weisen darauf hin, dass Pentostatin immunosuppressive Eigenschaften bei Mäusen und Ratten nach Mehrfachdosen besitzt.

## Mutagenes Potential

Pentostatin war nicht mutagen bei *Salmonella typhimurium* in Konzentrationen bis 10 000 µg/Platte oder in Lungenzellen des V79 chinesischen Hamsters in vitro in Konzentrationen bis 3 000 µg/ml, mit oder ohne metabolische Aktivierung. Pentostatin war in Konzentrationen bis 3 000 µg/ml nicht klastogen in Lungenzellen des V79 chinesischen Hamsters. Pentostatin erhöhte jedoch die Häufigkeit der Mikronukleusformation in Mäusen nach 60, 360 und 720 mg/m<sup>2</sup> i.v. Pentostatin-Einmalinjektionen. Die Relevanz des positiven Maus-Mikronukleus-Test für den Menschen ist unbekannt.

## Karzinogenität

Das tumorerzeugende Potential von Pentostatin ist noch nicht untersucht worden. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass Pentostatin Tumore hervorrufen kann.

Pentostatin wirkte teratogen in Studien, die in Ratten und Mäusen durchgeführt wurden. Nach systemischer Verabreichung in Ratten wurden fetale Anomalien beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol

Natriumhydroxid oder Salzsäure

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Ein Zusatz von Lösungen mit saurem pH-Wert sollte vermieden werden (der pH-Wert des rekonstituierten Pulvers liegt zwischen 7,0 bis 8,2).

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Die zubereitete Injektionslösung oder die zubereitete und weiter verdünnte Infusionslösung sollte innerhalb von 8 Stunden verwendet werden und nicht bei Temperaturen über 25 °C gelagert werden. Sofortige Anwendung nach Zubereitung wird empfohlen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren (im Kühlschrank).

Lagerungsbedingungen der rekonstituierten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Nipent wird geliefert als 10-mg-Durchstechflasche für Einmaldosis, in Einzelfaltschachteln (Einzelpackungen).

Die Durchstechflaschen sind aus Typ-I-Glas und haben silikonisierte Verschlussstopfen.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

#### **und die Entsorgung**

Nicht verbrauchtes Produkt oder Abfallmaterialien sind entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Verschreibende Ärzte müssen nationale oder anerkannte Richtlinien für die Handhabung von Zytostatika beachten

Bei der Anwendung von Nipent sind die üblichen Sicherheitsvorkehrungen, die für den Umgang mit Zytostatika erforderlich sind, zu beachten.

1. Die Zubereitung von Nipent soll nur von trainiertem Personal in einem für Zytostatika geeigneten Raum erfolgen.
2. Geeignete Schutzhandschuhe müssen getragen werden.
3. Die Zubereitung des Zytostatikums soll nicht von Schwangeren vorgenommen werden.
4. Auf ausreichende Sorgfalt und Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen soll bei der Entsorgung von Injektionsbesteck, Nadeln usw., welche bei der Zubereitung verwendet werden, geachtet werden.
5. Kontaminierte Oberflächen müssen mit großen Mengen Wasser gewaschen werden.
6. Verbleibende Reste der Lösung sollen verworfen werden.

Zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Injektionslösung werden 5 ml sterilen Wassers für Injektionszwecke aseptisch in die Durchstechflasche mit Nipent überführt und zur vollständigen Auflösung gründlich vermischt. Die Lösung sollte farblos bis blassgelblich sein und 2 mg/ml Pentostatin enthalten. Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sollten vor Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden.

Nipent wird entweder intravenös als Bolusinjektion gegeben oder zu einem größeren Volumen verdünnt (25 bis 50 ml) mit 5%iger Glukoselösung oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Injektion (0,9%iger Kochsalzlösung). Die Verdünnung des gesamten Inhalts einer zubereiteten Injektionsflasche mit 25 ml oder 50 ml ergibt eine Pentostatin-Konzentration von 0,33 mg/ml bzw. 0,18 mg/ml für die verdünnte Lösung.

Eine mit 5%iger Glukose-Lösung oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Injektion (0,9%iger Kochsalzlösung) verdünnte Lösung in Konzentrationen von 0,18 mg/ml bis 0,33 mg/ml greift PVC-Materialien und Infusionsbestecke nicht an.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH

Friedrichstr. 110

10117 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

28349.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.06.1993, Verlängerung: 28 September 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2025

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat dafür der zuständigen Bundesbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.