

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 25/03/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NIPENT 10 mg, poudre pour solution pour injection, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pentostatine..... 10 mg
Pour un flacon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour injection, poudre pour solution pour perfusion.

Les flacons contiennent une poudre blanche à blanchâtre.

pH de la solution reconstituée : 7,0-8,2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La pentostatine est indiquée en monothérapie dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte.

Mode d'administration

Il est recommandé d'hydrater le patient avec 500 à 1 000 ml de glucose à 5% seul, de glucose à 5% dans une solution saline à 0,18% ou 0,9%, de glucose à 3,3% dans une solution saline à 0,3%, de glucose à 2,5% dans une solution saline à 0,45% ou d'une solution équivalente avant l'administration de pentostatine. Administrer 500 ml supplémentaires de solution de glucose à 5% seul, de glucose à 5% dans une solution saline à 0,18% ou à 0,9%, de glucose à 2,5% dans une solution saline à 0,45% ou d'une solution équivalente après l'injection de pentostatine.

La posologie de NIPENT préconisée dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes est de 4 mg/m² en une seule administration toutes les deux semaines. NIPENT peut être injecté par voie intraveineuse brève ou en perfusion de 20 à 30 minutes après dilution dans un volume plus important (voir rubrique 6.6).

Il est déconseillé de dépasser cette dose.

Aucun cas d'extravasation toxique n'a été rapporté dans les études cliniques.

La durée optimale du traitement n'est pas déterminée. Celui-ci doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une réponse complète si le patient ne présente pas de toxicité majeure et bénéficie d'une amélioration continue.

Après obtention d'une réponse complète, l'administration de deux doses supplémentaires est recommandée bien que ceci ne soit pas encore parfaitement établi.

La réponse doit être évaluée chez tous les patients après 6 mois de traitement par NIPENT : en l'absence de réponse complète ou partielle, il convient d'arrêter le traitement.

En présence d'une réponse partielle, le traitement par NIPENT doit être poursuivi afin d'obtenir une réponse complète. Si la réponse est complète, deux doses complémentaires seront donc administrées et le traitement sera ensuite arrêté.

A la fin de la première année de traitement, si la réponse optimale n'est que partielle, il est recommandé d'arrêter l'administration de NIPENT.

Il convient d'interrompre le traitement en cas de survenue d'effets indésirables sévères. Le traitement doit être interrompu définitivement en cas d'éruption cutanée grave et interrompu définitivement ou provisoirement en cas d'apparition de signes de neurotoxicité ou de survenue d'une infection. La pentostatine peut être réintroduite si l'infection est contrôlée.

Patient cytopénique

Aucune réduction de la posologie n'est recommandée au début du traitement par NIPENT chez les patients présentant une anémie, une neutropénie ou une thrombocytopénie, ni en cours de traitement chez les patients présentant une anémie ou une thrombocytopénie. Au cours du traitement, l'administration de NIPENT doit être

provisoirement interrompue si la numération des neutrophiles diminue au-dessous de 200 cellules/mm³ pour une valeur initiale supérieure à 500 cellules/mm³. Le traitement peut être repris après le retour de la numération à sa valeur initiale.

Insuffisants rénaux

En raison d'une expérience limitée, la pentostatine est contre-indiquée chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine (ClCr) < 60 ml/min) (voir rubrique 5.2).

La clairance de la créatinine doit être déterminée avant toute administration de NIPENT.

Insuffisants hépatiques

En raison d'une expérience limitée, la prudence est recommandée.

Personnes âgées

La posologie de pentostatine recommandée pour le traitement des leucémies à tricholeucocytes en gériatrie est de 4 mg/m², en une seule administration, toutes les deux semaines.

Lors des essais cliniques, des patients de plus de 65 ans ont été traités et il n'a pas été observé d'effets indésirables spécifiques.

Enfants

La leucémie à tricholeucocytes est une pathologie affectant les adultes, principalement dans la sixième décennie de leur vie. L'efficacité et l'innocuité de NIPENT chez l'enfant n'ont pas été étudiées.

4.3. Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité à ce principe actif ou à l'un de ses excipients
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min)
- Infection en cours d'évolution.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

NIPENT doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté en matière de chimiothérapie anticancéreuse. L'utilisation de doses supérieures à celles indiquées (voir rubrique 4.2) n'est pas recommandée. Des effets indésirables sévères : rénaux, hépatiques, pulmonaires et neurologiques ont été observés dans les études de Phase I chez des patients ayant reçu une dose supérieure (20-50 mg/m²/cure) à la posologie recommandée.

Lors d'une étude clinique chez des patients atteints d'une leucémie à tricholeucocytes réfractaire, des manifestations pulmonaires sévères voire fatales sont survenues chez des patients traités simultanément par NIPENT à la posologie recommandée et par le phosphate de fludarabine. Quatre des six patients inclus dans l'étude ont présenté une toxicité pulmonaire sévère ou fatale. Il est déconseillé d'associer NIPENT au phosphate de fludarabine.

Des études biochimiques ont démontré que la pentostatine accroît les effets de la vidarabine, antiviral de la famille des nucléosides puriques. L'administration simultanée de NIPENT et de vidarabine peut se traduire par une augmentation des effets indésirables propres à chacun des deux produits. Le bénéfice thérapeutique de cette association médicamenteuse n'a pas été établi.

Les patients atteints d'une leucémie à tricholeucocytes peuvent présenter une dépression médullaire, surtout lors des premières injections de NIPENT. Certains patients atteints d'une infection avant le traitement par NIPENT ont présenté une aggravation entraînant le décès tandis que d'autres ont bénéficié d'une réponse complète. Les patients présentant une infection ne doivent être traités que si les bénéfices potentiels justifient les risques éventuels. Il convient de traiter l'infection avant l'instauration ou la reprise du traitement.

Les premières administrations de NIPENT entraînent une aggravation de la neutropénie chez des patients atteints d'une leucémie à tricholeucocytes en progression. De ce fait, une surveillance fréquente de la numération-formule sanguine est nécessaire en début de traitement. Un bilan clinique comportant un myélogramme doit être effectué si une neutropénie sévère persiste au-delà de cette période.

La pentostatine peut avoir des effets délétères sur le génotype. De ce fait, il est donc recommandé aux hommes d'observer une contraception pendant toute la durée du traitement et pendant un délai de 6 mois après l'arrêt de celui-ci. Des moyens de contraception fiables doivent être mis en œuvre chez les femmes en âge de procréer. Si une grossesse survenait pendant le traitement, l'éventualité d'une consultation dans un centre spécialisé devrait être envisagée.

Transplantation médullaire avec cyclophosphamide à forte dose

Chez des patients recevant de la pentostatine en association avec de la carmustine, de l'étoposide et du cyclophosphamide à fortes doses dans le cadre d'un schéma myélosuppresseur, des cas d'œdème aigu du poumon et d'hypotension à issue fatale ont été rapportés dans la littérature. L'association de la pentostatine et du cyclophosphamide à fortes doses n'est pas recommandée.

Des perturbations des tests fonctionnels hépatiques sont survenues en cours de traitement par NIPENT et ont été généralement réversibles.

Une néphrotoxicité a été constatée au cours des premières études cliniques après administration de fortes doses. Cependant, chez les patients traités à la posologie préconisée, l'augmentation de la créatininémie a été habituellement mineure et réversible. Certains patients dont la fonction rénale était normale au début du traitement ont présenté une toxicité rénale légère à modérée, en fin d'évaluation (voir rubrique 4.2).

Des éruptions cutanées, parfois sévères, ont été fréquemment constatées et sont susceptibles de s'aggraver avec la poursuite du traitement. L'interruption du traitement peut être alors nécessaire (voir rubrique 4.2).

Une surveillance particulière doit être portée, lors du traitement de patients présentant un état général précaire.

Précautions d'emploi

Un examen clinique régulier des patients et une surveillance des paramètres hématologiques et biochimiques sanguins sont nécessaires lors d'un traitement par NIPENT.

L'administration doit être interrompue en cas de manifestation indésirable sévère (voir rubrique 4.2) et un traitement approprié doit être mis en œuvre.

Le traitement par NIPENT doit être interrompu définitivement ou provisoirement en cas de manifestation de neurotoxicité.

Avant le début du traitement par NIPENT, la fonction rénale doit être évaluée par la créatinine sérique et/ou la clairance de la créatinine (voir rubriques 5.2 et 4.2). Une numération-formule sanguine, une créatinine sérique et des tests hépatiques doivent être effectués avant chaque administration de NIPENT et à des intervalles réguliers au cours du traitement. Une neutropénie sévère a été observée en début de traitement par NIPENT, et une surveillance fréquente de la numération-formule sanguine est donc recommandée durant cette période. Un bilan clinique comportant un myélogramme est nécessaire si les paramètres hématologiques ne s'améliorent pas avec la poursuite du traitement.

Des recherches de tricholeucocytes doivent être périodiquement effectuées dans le sang périphérique afin d'évaluer la réponse au traitement.

De plus, des aspirations et biopsies médullaires peuvent être nécessaires tous les deux ou trois mois dans le même but.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Allopurinol

L'allopurinol et NIPENT exposent tous deux à un risque d'éruption cutanée. Dans les études cliniques, chez 25 patients réfractaires ayant reçu allopurinol et pentostatine, l'association de ces deux produits n'a pas montré une fréquence d'éruptions cutanées plus élevée que celle constatée avec NIPENT seul. Un patient ayant reçu simultanément NIPENT et de l'allopurinol a présenté une angéite nécrosante fatale. Cet effet indésirable n'a pas été formellement imputé à l'association des deux produits.

Vidarabine

Des études biochimiques ont démontré que la pentostatine accroît les effets de la vidarabine, antiviral de la famille des nucléosides puriques. L'administration simultanée de NIPENT et de vidarabine peut se traduire par une augmentation des effets indésirables propres à chacun des deux produits. Le bénéfice thérapeutique de cette association médicamenteuse n'a pas été établi.

Fludarabine

Il est déconseillé d'associer NIPENT au phosphate de fludarabine car cette association a été corrélée à un risque accru de manifestations pulmonaires toxiques fatales (voir rubrique 4.4).

Transplantation médullaire avec cyclophosphamide à forte dose

Chez des patients recevant de la pentostatine en association avec de la carmustine, de l'étoposide et du cyclophosphamide à fortes doses dans le cadre d'un schéma myélosuppresseur, des cas d'œdème aigu du poumon et d'hypotension à issue fatale ont été rapportés dans la littérature. L'association de la pentostatine et du cyclophosphamide à fortes doses n'est pas recommandée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les femmes en âge de procréer recevant de la pentostatine doivent être informées qu'une grossesse ne doit pas survenir.

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'animal. Une atrophie et une dégénérescence partiellement réversible des tubes séminifères a été observée chez le rat et le chien montrant une atteinte de la fertilité chez le mâle. Les possibles effets indésirables sur la fécondité n'ont pas été évalués chez l'homme.

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la pentostatine chez les patientes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. Lors d'études chez les rongeurs, il a été montré que la pentostatine est tératogène. La pentostatine n'est pas recommandée pendant la grossesse, ni chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.

Si une grossesse se déclare au cours du traitement par la pentostatine, il faut informer la patiente des risques encourus pour le fœtus.

Allaitement

Le passage de la pentostatine dans le lait maternel n'a pas été étudié. Toutefois, en raison du risque potentiel de manifestations indésirables sévères pour le nourrisson, l'allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La pentostatine a un effet mineur à modéré sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. On conseillera au patient d'être prudent, lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machine, après administration de NIPENT.

4.8. Effets indésirables

La pentostatine est lymphotoxique. Elle présente une action myélosuppressive mais a également un effet immunosuppresseur sur la lignée des lymphocytes CD₄⁺. Des taux de CD₄⁺ inférieurs à 200 par µl sont fréquemment observés au cours du traitement avec la pentostatine et cette diminution peut persister pendant plus de 6 mois après arrêt du traitement. A l'exception de cas fréquents d'infections zosteriennes, les conséquences cliniques de cette suppression des CD₄⁺ au cours des leucémies à tricholeucocytes ne sont pas établies à ce jour. Les conséquences à long terme ne sont pas prévisibles mais il n'existe aucun signe montrant une augmentation éventuelle de fréquence des tumeurs secondaires ou des infections opportunistes.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études cliniques chez la plupart des patients atteints d'une leucémie à tricholeucocytes ne répondant pas au traitement par l'interféron alpha ou recevant un premier traitement par NIPENT. Sous traitement par pentostatine, de nombreux patients atteints de leucémie à tricholeucocytes présentent des effets indésirables. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont des nausées et/ou vomissements ou une leucopénie, chaque événement survenant chez environ 60% des patients. Fièvre, éruption et fatigue ont été observées chez environ 40% des patients. La plupart des effets indésirables étaient mineurs ou modérés et leur fréquence diminuait avec la fréquence du traitement. Le traitement a été interrompu chez 12% des patients en raison d'un effet indésirable. Etant donné l'évolution naturelle de la maladie et les propriétés pharmacologiques du médicament, il peut être difficile, dans certains cas, de déterminer si ces événements indésirables sont dus au médicament ou à la maladie. Aucune extravasation n'a été reportée lors des études cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études cliniques chez des patients atteints d'une leucémie à tricholeucocytes ou au cours de l'utilisation post-AMM de la pentostatine, soit seule, soit en association dans des indications non approuvées.

La fréquence des effets indésirables dans la liste ci-après est définie comme suit : très fréquent (>10%), fréquent (1-10%), peu fréquent (0,1-1%) ou rare (0,01-0,1%).

Système organique	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Infection respiratoire haute, rhinite, pharyngite, infection virale. Zona, infection (non précisée), sinusite, cellulite, infection bactérienne, pneumonie, conjonctivite, furonculose, herpès, bronchite, sepsis, infection du tractus urinaire, abcès cutané, candidose orale, infection mycosique de la peau, abcès péri-anal, pneumonie à <i>E. coli</i> , pneumonie fongique, choc septique, infection staphylococcique, urosepsis, ostéomyélite. Gastroentérite aiguë, aspergillose pulmonaire, colite à <i>Clostridium difficile</i> , colite, cystite, infection à cytomégalo virus. Candidose œsophagienne.
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%)	Néoplasmes, carcinome cutané. Syndrome de lyse tumorale.
Affections du sang et du système lymphatique	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Leucopénie, thrombopénie, anémie, troubles sanguins, éosinophilie, anémie hypochrome, pancytopénie. Agranulocytose, leucémie aiguë, neutropénie fébrile, ecchymoses, lymphadénopathie, splénomégalie. Aplasie pure des globules rouges, anémie hémolytique auto-immune, anémie hémolytique, syndrome d'anémie urémique hémolytique aplasique, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombopénique thrombotique. Thrombopénie auto-immune.

Système organique	Fréquence	Effet indésirable
Troubles du système immunitaire	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Réaction allergique. Réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) ³ . Rejet de greffe. Réaction anaphylactique.
Troubles métaboliques et nutritionnels	Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Déshydratation, goutte, déséquilibre électrolytique, hypercalcémie, hyponatrémie, hyperglycémie, prise de poids, perte de poids, élévation des LDH. Hyperkaliémie, hypokaliémie, diminution de la saturation en oxygène. Surcharge en fluides, hypocalcémie.
Troubles psychiatriques	Fréquent ¹ (1-10%)	Anxiété, dépression, nervosité, rêves anormaux, diminution/perte de la libido, labilité émotionnelle, hallucination, hostilité, névrose, troubles de la pensée, dépersonnalisation.
Troubles du système nerveux	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Rare ² (0,01-0,1%)	Céphalées, neurotoxicité. Confusion, sensation vertigineuse, insomnie, paresthésie, somnolence, amnésie, ataxie, convulsions, dysarthrie, dysgueusie, encéphalite, hyperkinésie, méningisme, névralgie, névrite, neuropathie, paralysie, syncope, secousses musculaires, tremblements, vertige, hypoesthésie. Démence d'Alzheimer (suspectée), Grand mal et convulsions, migraine, maladie de Parkinson (aggravée), Petit mal épileptique.
Troubles oculaires	Fréquent ¹ (1-10%) Rare ² (0,01-0,1%) Très rare	Yeux secs, troubles lacrymaux, photophobie, rétinopathie, vision anormale, pupille fixe, hypersécrétion lacrymale, douleur oculaire. Blépharite. Uvéite unilatérale avec perte de vision.
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Fréquent ¹ (1-10%)	Surdité, otalgie, labyrinthite, acouphènes.
Troubles cardiaques	Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Angine de poitrine, arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, bradycardie, extrasystoles ventriculaires, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, effusion péricardique, arrêt sinusal, tachycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, bouffées de chaleur, électrocardiogramme anormal. Cardiomyopathie, infarctus du myocarde. Péricardite, diminution de la fraction d'éjection.
Troubles vasculaires	Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Hémorragie, hypotension, hypertension, thrombophlébite profonde, phlébite, vascularite. Syndrome de fuite capillaire. Choc.
Troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%)	Toux, troubles pulmonaires. Asthme, dyspnée, œdème laryngé, œdème pulmonaire, embolie pulmonaire, épistaxis.

Système organique	Fréquence	Effet indésirable
	Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire aiguë, bronchospasme, effusion pleurale, pneumothorax, hémorragie des voies respiratoires, sifflements. Alvéolite, alvéolite fibreuse, pneumopathie organisée cryptogénique, dommages alvéolaires diffus, maladie pulmonaire obstructive chronique, hémorragie des alvéoles pulmonaires.
Troubles digestifs	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%)	Nausées et/ou vomissements, diarrhées, douleur abdominale, anorexie, troubles rectaux, rectorragie. Troubles dentaires, dyspepsie, gingivite, stomatite, constipation, dysphagie, flatulence, glossite, iléus, bouche sèche. Entérite aiguë.
Troubles hépato-biliaires	Très fréquent (>10%)	Augmentation aux tests fonctionnels hépatiques, jaunisse, hyperbilirubinémie, augmentation des ALAT, augmentation des ASAT.
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare (0,01-0,1%)	Eruptions cutanées, prurit, sueurs, troubles cutanés, éruption maculo-papuleuse. Peau sèche, urticaire, acné, alopecie, eczéma, pétéchies, réaction de photosensibilisation, dermatite exfoliante, dépigmentation cutanée, dermatite bulleuse, séborrhée. Œdème angioneurotique. Pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson.
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%)	Myalgie, douleurs osseuses, arthropathie. Arthralgie, arthrite. Douleurs des extrémités.
Troubles rénaux et urinaires	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%)	Troubles génito-urinaires, élévation de l'azotémie. Élévation de la créatininémie, dysfonction rénale, néphropathie, insuffisance rénale, néphrolithiase, insuffisance rénale aiguë, dysurie, rétention urinaire. Cystite hémorragique.
Troubles du système reproducteur et des seins	Fréquent ¹ (1-10%)	Aménorrhée, masse mammaire, dysfonction érectile.
Troubles généraux et touchant le site d'administration	Très fréquent (>10%) Fréquent ¹ (1-10%) Peu fréquent ² (0,1-1%) Rare ² (0,01-0,1%)	Fièvre, fatigue, frissons, asthénie, douleur. Douleur thoracique, décès, œdème de la face, œdème périphérique, symptômes grippaux, gueule de bois, douleur dorsale, malaise. Inflammation des muqueuses, insuffisance multi- organe. Syndrome de réponse inflammatoire systémique, baisse de sensibilité des extrémités.

•¹ Y compris les effets survenus chez moins de 3% des patients traités par NIPENT durant la phase initiale de l'étude SWOG.

•² Basé sur 1549 patients inclus dans les études post-AMM depuis le 10 octobre 2005.

•³ Observé dans les études GVHD.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :

www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Aucun antidote spécifique du NIPENT n'est connu. L'administration de NIPENT à des doses supérieures à celles recommandées (20-50 mg/m² par cure) a été associée à des décès dus à des toxicités rénale, hépatique, pulmonaire et neurologique centrale sévères. Le traitement d'un surdosage comporte des soins palliatifs pendant toute la durée des signes toxiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE L'ADENOSINE-DESAMINASE (ADA), code ATC : L01X X08.

Mécanisme d'action

NIPENT est un puissant inhibiteur de l'état de transition de l'enzyme adénosine-désaminase.

L'activité de l'ADA est maximale dans les cellules du système lymphoïde, et plus élevée dans les lymphocytes T tumoraux que dans les lymphocytes B malins. L'inhibition de l'ADA, de même que l'effet inhibiteur direct sur la synthèse de l'ARN et l'augmentation de l'altération de l'ADN, peuvent contribuer à l'ensemble des effets toxiques observés avec la pentostatine. Le mode d'action antitumoral précis de la pentostatine sur la leucémie à tricholeucocytes n'est pas totalement élucidé.

La pentostatine s'est montrée efficace sur diverses affections lymphoïdes malignes mais est plus active sur les cancers d'évolution lente s'accompagnant d'une plus faible concentration de l'ADA, tels que la leucémie à tricholeucocytes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, la pharmacocinétique de la pentostatine est linéaire et les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose. Après administration d'une dose unique de 4 mg/m² de pentostatine par perfusion de 5 minutes, la demi-vie de distribution est de 11 minutes et la demi-vie terminale moyenne est de 5,7 heures (de 2,6 à 10 heures), la clairance plasmatique moyenne de 68 ml/min/m², et près de 90% de la dose sont éliminés dans les urines sous forme de pentostatine inchangée et/ou de métabolites selon des mesures effectuées par détermination de l'activité d'inhibition de l'adénosine-désaminase. La liaison de la pentostatine aux protéines plasmatiques est faible (environ 4%).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine était comprise entre 60 ml/min et 130 ml/min, ce paramètre (ClCr) a été positivement corrélé à la clairance de la pentostatine. En présence d'une insuffisance rénale (ClCr < 50 ml/min, n=2), la demi-vie de la pentostatine a été de 18 heures, c'est-à-dire beaucoup plus longue que celle observée chez les patients à fonction rénale normale (ClCr > 60 ml/min, n=14) (environ 6 heures).

Toutefois, les résultats d'une étude publiée conduite chez 13 patients insuffisants rénaux ont suggéré un ajustement de la posologie de NIPENT en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine. La posologie est ajustée à 75% pour une ClCr de 40-59 ml/min (3 mg/m²) et à 50% pour une ClCr de 35-39 ml/min (2 mg/m²). L'insuffisance de données ne permet pas de recommander une dose initiale ou complémentaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 35 ml/min.

Une étude de distribution tissulaire chez le rat par autoradiographie du corps entier a montré que la radioactivité était maximale dans les tissus rénaux et que la pénétration dans le système nerveux central était très faible.

La pentostatine franchit la barrière hémato-méningée en donnant des taux mesurables dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables non observés au cours des études cliniques, mais observés chez l'animal à des doses d'exposition similaires à celles utilisées en clinique, ayant une pertinence possible en clinique sont les suivants :

Toxicité aiguë

Les DL₁₀, DL₅₀ et DL₉₀ intraveineuses ont été respectivement de 129, 300 et 697 mg/kg (387, 900 et 2091 mg/m²) chez la souris mâle et femelle recevant NIPENT.

Chez les rongeurs et le chien, on note certains signes de toxicité aiguë : hypoactivité, déshydratation et amaigrissement. Le tissu lymphoïde a été le plus affecté. Chez la souris, on a également constaté une atrophie du thymus et des lésions hépatiques. On ne relève aucun effet sur les gonades, aussi bien chez les rongeurs que chez le chien.

Toxicité à doses réitérées

Les DL10, DL50 et DL90 intraveineuses de 5 doses quotidiennes, en regroupant les résultats dans les deux sexes, ont été respectivement de 4,9 ; 6,4 et 8,3 mg/kg (14,8 ; 19,1 et 24,8 mg/m²) chez la souris recevant du NIPENT non formulé.

Indépendamment de la voie d'administration et de la durée du traitement, les tissus lymphoïdes ont été les principaux organes-cibles pour toutes les espèces étudiées au cours des études toxicologiques. Ceci est en accord avec l'activité antinéoplasique de la pentostatine dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

Les effets observés sur les tissus lymphoïdes peuvent être en relation avec l'activité inhibitrice de la pentostatine sur l'adénosine-désaminase, principale action pharmacologique.

Le foie est un organe cible à hautes doses ainsi que le montrent l'élévation des tests biologiques hépatiques et les atteintes hépatiques observées chez les rongeurs et le chien. Les altérations des testicules observées chez le rat et le chien peuvent indiquer une action potentielle sur la fertilité mâle. Ces modifications n'ont pas été totalement réversibles durant les périodes d'observations qui ont suivi l'arrêt du traitement. Les effets sur les organes cibles survenus uniquement chez le rat ont été les suivants : métaplasie du canal alvéolaire et/ou hyperplasie des cellules caliciformes bronchiolaires, thyroïdites lymphoplasmocytaires et élévation de l'incidence des glomérulonéphrites spontanées.

Des études publiées indiquent, qu'à doses répétées, la pentostatine a des propriétés immunodépressives chez le rat et la souris.

Mutagenèse

La pentostatine n'a pas été mutagène sur les souches de *Salmonella typhimurium* pour des concentrations allant jusqu'à 10 000 µg/ml, ni sur des cellules pulmonaires V79 de hamster chinois pour des concentrations allant jusqu'à 3 000 µg/ml, en présence ou en absence d'activation métabolique. La pentostatine n'a pas été clastogène sur les cellules pulmonaires V79 in vitro à des concentrations allant jusqu'à 3 000 µg/ml. Cependant, une augmentation de la fréquence de formation de micronucleus chez les souris traitées avec pentostatine, administrée en dose unique par voie I.V. a été observée aux doses de 60, 360 et 720 mg/m².

L'incidence de cette action sur le test du micronucleus chez la souris reste inconnue en ce qui concerne l'espèce humaine.

Carcinogénèse

Le pouvoir carcinogène potentiel de la pentostatine n'a pas été évalué. Le risque de survenue de tumeurs lié à l'administration de NIPENT ne peut être écarté.

Lors d'études chez les rats et les souris, il a été montré que la pentostatine est tératogène. Après administration systémique chez les rats, des malformations fœtales ont été observées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).

6.2. Incompatibilités

Les solutions acides doivent être évitées (le pH de la solution reconstituée est compris entre 7,0 et 8,2).

6.3. Durée de conservation

3 ans

La solution reconstituée pour injection ou reconstituée et ensuite diluée pour perfusion doit être utilisée dans les 8 heures et doit être conservée à une température ne dépassant pas +25°C. Une administration immédiate après reconstitution est recommandée.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

NIPENT est fourni en unidose dans des flacons de 10 mg conditionnés en emballage individuel (boîte de 1 flacon). Les flacons sont en verre de type I avec des bouchons siliconés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les prescripteurs doivent se référer aux directives nationales ou reconnues relatives à la manipulation des agents cytotoxiques.

Les procédures pour manipuler correctement les substances anticancéreuses doivent être suivies :

1. La reconstitution de NIPENT ne doit être faite que par du personnel formé dans un espace réservé à la manipulation des produits cytotoxiques.
2. Des gants de protection adaptés doivent être utilisés.
3. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler de préparation cytotoxique.
4. Une attention et des précautions particulières doivent être prises dans la manipulation des seringues, aiguilles, etc. utilisées pour reconstituer les produits cytotoxiques.
5. Les surfaces contaminées doivent être lavées abondamment à l'eau.
6. Toute solution restante doit être jetée.

Transférer 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans le flacon contenant NIPENT et mélanger soigneusement jusqu'à dissolution complète. La solution doit être incolore à jaune pâle et a une concentration de 2 mg/ml de pentostatine. Les produits administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement à la recherche d'éventuelles particules en suspension ou d'une décoloration avant l'administration.

NIPENT peut être injecté par voie intraveineuse en bolus ou en perfusion après dilution dans un volume plus important (25 à 50 ml) d'une solution de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9% (sérum physiologique). La dilution de la totalité du contenu du flacon reconstitué avec 25 ml ou 50 ml de solution donne des concentrations respectives de 0,33 mg/ml ou 0,18 mg/ml de pentostatine.

La solution de NIPENT diluée dans une solution injectable de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9% (sérum physiologique), à une concentration comprise entre 0,18 mg/ml et 0,33 mg/ml, n'interagit pas avec les poches de perfusion en PVC ou les tubulures de perfusion.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

HOSPIRA FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 558 041 0 9: lyophilisat en flacon (verre)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.