

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pentacarinat 300 mg poudre pour solution injectable ou pour solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg d'iséthionate de pentamidine comme substance active, correspondant à 172,4 mg de pentamidine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable ou pour solution pour inhalation par nébuliseur
Poudre stérile de couleur blanche à ivoire.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le Pentacarinat est indiqué dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, particulièrement en cas de contre-indication à l'utilisation du cotrimoxazole ou en cas d'échec de ce traitement.

Le traitement par voie intraveineuse est la voie préférée d'administration pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*. La voie d'inhalation doit être utilisée uniquement pour la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

Il peut être utilisé également comme deuxième choix dans le traitement de la phase lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil causée par *Trypanosoma gambiense*; la pentamidine est inefficace en cas d'atteinte du système nerveux et comme il y a des raisons de craindre le passage du parasite dans le système nerveux dès les premiers stades de la maladie, la préférence est actuellement donnée à des médicaments actifs sur les deux phases (melarsoprol, suramine).

4.2 Posologie et mode d'administration

La solution reconstituée s'obtient en ajoutant 2 à 3 ml d'eau pour préparations injectables à la poudre de Pentacarinat.

On pratique soit une injection I.M. profonde ou de préférence une perfusion I.V. Pour une perfusion I.V., la dose requise est diluée dans 50 à 250 ml de solution glucosée pour perfusion I.V. La solution ainsi obtenue est perfusée en 60 minutes au moins, chez le malade en position couchée et sous surveillance médicale stricte.

Posologie

Adultes:

- pneumonie à *Pneumocystis carinii*:
- traitement:

- 4 mg de pentamidine par kg de poids corporel, une fois par jour pendant 14 jours, de préférence par perfusion I.V. lente.
- prophylaxie:
L'administration par aérosol se fait à raison de 1 à 4 séances par mois à la dose de 150 à 300 mg par séance de 30 minutes.
On utilise une solution obtenue en ajoutant 6 ml d'eau pour préparations injectables à 300 mg de poudre. Si on ne veut administrer que 150 mg, on en prélève la moitié (3,1 ml) et on ajoute de l'eau jusqu'à 6 ml. La solution à aérosoliser est transférée dans un nébuliseur; il est préférable d'utiliser des nébuliseurs qui débitent des particules de 2 microns ou moins.
 - Comme deuxième choix dans la phase hémolympatique de la trypanosomiase: 4 mg de pentamidine par kg de poids corporel, une fois par jour ou tous les deux jours jusqu'à un total de 7 à 10 administrations soit par voie I.M. profonde soit par perfusion I.V. lente.

Population pédiatrique

- pneumonie à *Pneumocystis carinii*:
 - traitement:
4 mg de pentamidine par kg de poids corporel, une fois par jour pendant 14 jours, de préférence par perfusion I.V. lente.
 - prophylaxie:
L'administration par aérosol se fait à raison de 1 à 4 séances par mois à la dose de 150 à 300 mg par séance de 30 minutes.
On utilise une solution obtenue en ajoutant 6 ml d'eau pour préparations injectables à 300 mg de poudre. Si on ne veut administrer que 150 mg, on en prélève la moitié (3,1 ml) et on ajoute de l'eau jusqu'à 6 ml. La solution à aérosoliser est transférée dans un nébuliseur; il est préférable d'utiliser des nébuliseurs qui débitent des particules de 2 microns ou moins.
- Comme deuxième choix dans la phase hémolympatique de la trypanosomiase: 4 mg de pentamidine par kg de poids corporel, une fois par jour ou tous les deux jours jusqu'à un total de 7 à 10 administrations soit par voie I.M. profonde soit par perfusion I.V. lente.

Chez l'insuffisant rénal (clairance de créatinine < 10 ml/min) il ne faut pas adapter la posologie pour le traitement de la trypanosomiase; dans les pneumonies à *Pneumocystis carinii*, on conseille :

- pour les cas sévères: 4 mg/kg, 1 fois par jour pendant 7 à 10 jours, et ensuite, 4 mg/kg tous les 2 jours jusqu'à un total de 14 administrations.
- pour les cas moins sévères: 4 mg/kg tous les 2 jours jusqu'à un total de 14 injections.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la pentamidine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Avant utilisation, la poudre de pentamidine iséthionate doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables.

Après reconstitution, la solution de pentamidine iséthionate ne peut être mélangée qu'avec une solution IV de glucose ou à 0,9% de chlorure de sodium.

Le Pentacarinat sera utilisé avec précaution chez les malades présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale, une hypo- ou une hypertension, une hyper- ou une hypoglycémie, une leucopénie, une anémie ou une thrombocytopénie.

Il est possible qu'une hypotension brutale sévère s'installe après une seule administration de pentamidine.

Des réactions fatales dues à une hypotension grave, de l'hypoglycémie, une pancréatite aiguë et des arythmies cardiaques ont été rapportées chez des patients traités par l'iséthionate de pentamidine tant par voie I.V. que par voie I.M. La tension artérielle initiale doit être établie et les patients doivent recevoir le médicament en position allongée. La tension artérielle doit être étroitement surveillée pendant l'administration et à intervalles réguliers jusqu'à la fin du traitement.

C'est pourquoi, les patients traités par la pentamidine par inhalation seront étroitement surveillés quant à l'apparition d'effets indésirables graves.

Les risques de complications tels des abcès lors d'injection I.M. sont plus grands chez des malades à défense immunitaire diminuée ou lorsque la masse musculaire est réduite.

Chez l'insuffisant rénal (clairance de créatinine < 10 ml/min) il ne faut pas adapter la posologie pour le traitement de la trypanosomiase; dans les pneumonies à *Pneumocystis carinii*, on conseille,

- pour les cas sévères: 4 mg/kg, 1 fois par jour pendant 7 à 10 jours, et ensuite, 4 mg/kg tous les 2 jours jusqu'à un total de 14 administrations.
- pour les cas moins sévères: 4 mg/kg tous les 2 jours jusqu'à un total de 14 injections.

Un bronchospasme a été signalé suite à l'utilisation du nébuliseur (voir rubrique 4.8). Cela a été constaté en particulier chez des patients présentant des antécédents de tabagisme ou d'asthme. Cela peut être contrôlé par l'administration préalable de bronchodilatateurs.

La pentamidine peut prolonger l'intervalle QT. Des arythmies cardiaques indiquant un prolongement de l'intervalle QT telles que torsade de pointes, ont été rapportées dans des cas isolés suite à l'administration de pentamidine. Par conséquent, la pentamidine doit être utilisée avec précaution chez des patients souffrant d'affections connues pour augmenter le risque proarythmique, et notamment les patients atteints du syndrome de QT long, d'affections cardiaques (p. ex maladie coronarienne, insuffisance cardiaque), ayant des antécédents d'arythmies ventriculaires, d'hypokaliémie non corrigée et/ou d'hypomagnésémie, de bradycardie (< 50 bpm), ou lors de l'administration concomitante de pentamidine et de produits prolongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est requise si, durant l'administration de pentamidine, l'intervalle QTc dépasse 500 msec, un monitoring cardiaque continu doit être envisagé dans ce cas. Si l'intervalle QTc dépasse 550 msec, un traitement alternatif doit être envisagé.

Au niveau du laboratoire, on procédera aux tests suivants avant, pendant et après le traitement par voie parentérale :

- I) Urémie, azotémie et créatininémie tous les jours pendant le traitement
- II) numération de la formule sang complète tous les jours pendant le traitement
- III) numération plaquettaire glycémie tous les jours à jeun; et régulièrement après le traitement.

Il a été signalé des cas d'hyperglycémie et de diabète, précédés ou non d'hypoglycémie, plusieurs mois après la fin du traitement.

- IV) Tests de la fonction hépatique dont bilirubine, phosphatases alcalines, aspartate/aminotransferase (AST/GOT) et alanine/aminotransférase (ALT/GPT). Si les résultats de départ sont normaux et s'ils le restent pendant le traitement, il faut les faire contrôler hebdomadairement. Si les valeurs sont élevées au début du traitement et augmentent pendant le traitement, continuer à contrôler ces valeurs une fois par semaine sauf si le patient prend d'autres médicaments hépatotoxiques ; dans ce cas, contrôler les valeurs tous les 3 à 5 jours.
- V) La calciémie chaque semaine. Magnésémie deux fois par semaine.
- VI) Régulièrement un électrocardiogramme.
- VII) Tous les jours pendant le traitement une analyse urinaire complète et contrôle des électrolytes sériques.

Le bénéfice d'un traitement par aérosol chez les patients présentant un risque élevé d'un pneumothorax doit être pesé contre les conséquences cliniques d'une telle manifestation.

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

- Foscarnet: risque d'hypocalcémie en cas de prise concomitante de pentamidine
- Augmentation du risque de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, tels que les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine et l'astemizole, l'érythromycine par voie intraveineuse, l'halofantrine et les antibiotiques de la famille des quinolones (voir rubrique 4.4).
- L'utilisation concomitante de la pentamidine avec d'autres principes actifs néphrotoxiques (tels que l'amphotéricine B ou le foscarnet) sera de préférence évitée.
- Le risque d'une pancréatite peut être élevé si la pentamidine par voie intraveineuse est utilisée avec la didanosine ou la zalcitabine. De telles associations sont à éviter.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse:

La sécurité de la pentamidine pendant la grossesse n'a pas été établie chez l'être humain. Une fausse couche pendant le premier trimestre de la grossesse a été rapportée au cours d'un traitement préventif par aérosol. La pentamidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement:

Un traitement par Pentacarinat est contre-indiqué chez les femmes allaitantes sauf considéré comme essentiel par le médecin.

Fécondité :

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Il n'existe pas de données relatives aux effets de la pentamidine sur la fertilité des animaux ou de l'être humain.

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

La pentamidine n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de mise vu le risque de vertiges.

4.8 Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Voie parentérale :

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : angioedème, choc anaphylactique.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquent : leucopénie (pouvant être sévère : $< 1\ 000$ par mm^3) ; thrombocytopénie (pouvant être sévère : $< 20\ 000$ par mm^3) ; anémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : azotémie

Fréquent : hypoglycémie (pouvant survenir après la première administration mais généralement seulement après un traitement d'une semaine), pouvant s'accompagner de convulsions et d'un coma ; hyperglycémie ; hyperkaliémie ; hypocalcémie ; hypomagnésémie.

Affections du système nerveux :

Fréquent : syncope, étourdissements.

Fréquence indéterminée : Des paresthésies des extrémités et des hypoesthésies faciales et péri-orales ont été signalées lors de l'administration IV de pentamidine, chez les enfants et les adultes. Ces cas se sont produits pendant ou peu après la perfusion IV et ont disparu à la fin ou à l'interruption de la perfusion.

Affections cardiaques :

Rare : arythmies cardiaques, allongement de l'intervalle QT

Fréquence indéterminée : torsades de pointes, bradycardie.

Affections vasculaires :

Fréquent : hypotension, rougeur

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées et vomissements, modifications du goût

Rare : pancréatite

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : anomalies des tests de fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : éruption cutanée

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson

Affections du rein et des voies urinaires :

Très fréquent : insuffisance rénale aiguë (créatinémie > 6 mg%) ; hématurie macroscopique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : réactions à l'endroit d'injection dont la sévérité varie et allant d'une sensation d'inconfort et d'une douleur à la survenue d'une induration, d'un abcès ou d'une nécrose musculaire, pouvant durer plusieurs mois.

Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse après une administration intramusculaire de pentamidine.

Inhalation :

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : angioedème, choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquence indéterminée : hypoglycémie.

Affections du système nerveux :

Fréquence indéterminée : instabilité, étourdissements.

Affections cardiaques :

Fréquence indéterminée : torsades de pointes, bradycardie.

Affections vasculaires :

Fréquence indéterminée : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent : réactions locales dont la sévérité varie et incluant une toux, une dyspnée, une respiration sifflante, des bronchospasmes, surtout en cas d'antécédents de tabagisme ou d'asthme, pouvant être contrôlés par l'utilisation préalable de bronchodilatateurs.

Rare : pneumonie à éosinophiles

Fréquence indéterminée : pneumothorax chez des patients ayant des antécédents de pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles du goût, nausées.

Fréquence indéterminée : pancréatite aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquence indéterminée : éruption cutanée

Affections du rein et des voies urinaires :

Fréquence indéterminée : insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquence indéterminée : fièvre, diminution de l'appétit, fatigue

En cas d'utilisation prolongée, une toxicité apparaît, probablement suite à un effet d'accumulation dans les tissus.

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 :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance
– Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Le traitement est symptomatique. Arythmies cardiaques y compris torsades de pointes ont été rapportées suite à un surdosage de pentamidine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiprotozoaire, code ATC: P01 CX 01.

La pentamidine est un antiprotozoaire interférant dans la transformation de l'ADN et du folate et inhibant la synthèse de l'ARN et des protéines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion de pentamidine-isethionate, les concentrations plasmatiques tombent en 2 heures à 1/20 du pic et diminuent ensuite beaucoup plus lentement.

La pentamidine se distribue largement et s'accumule probablement dans les tissus, plus particulièrement dans les reins et le foie; il s'en libère lentement pendant et après le traitement. Une toute petite partie est éliminée sous forme inchangée par les urines. Après injection I.M., les concentrations maximales sont moins élevées qu'après injection I.V. mais elles diminuent de la même façon qu'après administration I.V.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données de sécurité pré-clinique pertinentes pour le prescripteur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Il n'y pas d'excipients.

6.2 Incompatibilités

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, la solution de pentamidine iséthionate ne peut être mélangée qu'avec une solution IV de glucose ou à 0,9% de chlorure de sodium.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

D'un point de vue microbiologique la solution reconstituée doit être immédiatement administrée ou diluée dans une solution de glucose à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9%. La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique la solution diluée dans 5% de glucose ou 0,9% de chlorure de sodium doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur, sans dépasser les 24 heures à une température entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution est réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre neutre de type I (incolore) muni d'un bouchon gris en élastomère chlorobutyle, une fermeture en aluminium et une capsule 'flip-off' en polypropylène.
Boîtes de 5 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sans objet.

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

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor, 71 Lower Baggot Street,
Dublin, D02 P593, Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE149791

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

Date de première autorisation: 29 novembre 1989

Date de renouvellement de l'autorisation: 19/09/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 08/2024

Date d'approbation : 10/2024