

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentacarinat 300 mg poeder voor oplossing voor injectie of voor verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 300 mg pentamidine isethionaat als actief bestanddeel, overeenkomend met 172,4 mg pentamidine base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of voor verneveloplossing.
Steriel wit tot ivorkleurige pellet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pentacarinat is aangewezen voor de behandeling van pneumonieën veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*, en meer bepaald in gevallen waar het tegenaangewezen is om cotrimoxazole aan te wenden of in gevallen waarbij deze stof gefaald heeft. De intraveneuze behandeling is de gewenste wijze van toediening voor de behandeling van *Pneumocystis carinii* pneumonie. De behandeling door inhalatie mag alleen worden gebruikt voor prophylaxis van *Pneumocystis carinii* pneumonie.

Het kan als tweede keuze aangewend worden in de behandeling van de hemolymfatische fase van de slaapziekte veroorzaakt door *Trypanosoma gambiense*; in de gevallen waar het zenuwstelsel reeds is aangetast, is pentamidine niet werkzaam en vermits het te vrezen is dat de parasiet al vanaf de allereerste stadia het zenuwstelsel binnendringt, geeft men vandaag de voorkeur aan geneesmiddelen die actief zijn op beide fasen (melarsoprol, suramine).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gereconstitueerde oplossing bekomt men door 2 à 3 ml water voor injecties aan het Pentacarinatpoeder toe te voegen.

Deze oplossing wordt hetzij diep I.M. ingespoten, hetzij bij voorkeur via I.V. infusie toegediend. Voor een I.V. infusie verdunt men de nodige hoeveelheid in 50 ml à 250 ml

glucose-oplossing voor intraveneuze infusie. Deze oplossing laat men over minstens 60 minuten inlopen, bij een patiënt in liggende houding en onder nauw medisch toezicht.

Dosering :

volwassenen :

- bij pneumonieën veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*:
- ter behandeling:
4 mg pentamidine isethionaat per kg lichaamsgewicht, éénmaal daags, gedurende 14 dagen, en bij voorkeur via een I.V. druppelinfuus.
- ter prophylaxis:
De toediening per aërosol gebeurt 1 tot 4 maal per maand met een dosis van 150 à 300 mg per zitting van 30 minuten.
Men maakt gebruik van een oplossing bekomen met 6 ml water voor injecties toe te voegen aan 300 mg poeder. Als men maar 150 mg wil geven, dan neemt men de helft daarvan (3,1 ml) en men voegt water toe tot een volume van 6 ml. Deze oplossing brengt men over in een vernevelaar; de voorkeur gaat naar vernevelaars, die druppeltjes maken van 2 micrometer of minder.
- Als tweede keuze in de hemolymfatische fase van trypanosomiasis: 4 mg pentamidine isethionaat per kg lichaamsgewicht, éénmaal per dag of éénmaal om de twee dagen en dit in totaal 7 à 10 keren, hetzij diep I.M. hetzij via een langzaam lopend I.V. infuus.

Pediatrische patiënten :

- bij pneumonieën veroorzaakt door *Pneumocystis carinii*:
- ter behandeling:
4 mg pentamidine isethionaat per kg lichaamsgewicht, éénmaal daags, gedurende 14 dagen, en bij voorkeur via een I.V. druppelinfuus.
- ter prophylaxis:
De toediening per aërosol gebeurt 1 tot 4 maal per maand met een dosis van 150 à 300 mg per zitting van 30 minuten.
Men maakt gebruik van een oplossing bekomen met 6 ml water voor injecties toe te voegen aan 300 mg poeder. Als men maar 150 mg wil geven, dan neemt men de helft daarvan (3,1 ml) en men voegt water toe tot een volume van 6 ml. Deze oplossing brengt men over in een vernevelaar; de voorkeur gaat naar vernevelaars, die druppeltjes maken van 2 micrometer of minder.
- Als tweede keuze in de hemolymfatische fase van trypanosomiasis: 4 mg pentamidine isethionaat per kg lichaamsgewicht, éénmaal per dag of éénmaal om de twee dagen en dit in totaal 7 à 10 keren, hetzij diep I.M. hetzij via een langzaam lopend I.V. infuus.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) moet er bij de behandeling van trypanosomiasis geen aanpassing van de dosering gebeuren; voor pneumonie door *Pneumocystis carinii* raadt men aan:

- in ernstige gevallen: 4 mg/kg 1 maal daags gedurende 7 à 10 dagen, en vervolgens 4 mg/kg om de 2 dagen tot een totaal van 14 toedieningen.

- in minder ernstige gevallen: 4 mg/kg om de 2 dagen tot 14 toedieningen in totaal.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor pentamidine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het pentamidine-isethionaatpoeder moet vóór gebruik met water voor injecties gereconstitueerd worden.

Na reconstitutie mag de pentamidine-isethionaat oplossing enkel met een I.V. glucoseoplossing à 5% of natriumchlorideoplossing à 0,9% worden gemengd.

Men zal Pentacarinat met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met nier- of/en leverinsufficiëntie, met een hypo- of met een hypertensie, met een hyper- of met een hypoglycemie, met een leukopenie, met een anemie of met een trombocytopenie. Het is mogelijk dat na slechts één enkele toediening van pentamidine zich plots een ernstige hypotensie voordoet.

Fatale reacties veroorzaakt door een ernstige hypotensie, hypoglycemie, acute pancreatitis en cardiale aritmieën werden gemeld bij patiënten behandeld met pentamidine isethionaat zowel langs I.V. als ook langs I.M. weg. De baseline bloeddruk moet vastgesteld worden en patiënten dienen het geneesmiddel toegediend te krijgen terwijl ze neerliggen. Tijdens de toediening moet de bloeddruk nauwgezet opgevolgd worden, alsook op regelmatige tijdstippen tot de behandeling ten einde is.

Bijgevolg zullen de patiënten, bij een behandeling met pentamidine door inhalatie, nauwkeurig gevolgd worden om eventuele ernstige bijwerkingen op te sporen.

Het gevaar voor complicaties, zoals een abces na een I.M. inspuiting, is groter bij patiënten met een verminderd immuunsysteem of met een verminderde spiermassa.

Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) moet men de dosering niet verminderen voor de behandeling van trypanosomiasis; in gevallen van *Pneumocystis carinii* pneumonie raadt men aan,

- in ernstige gevallen: 4 mg/kg, 1 maal daags gedurende 7 à 10 dagen en daarna 4 mg/kg om de 2 dagen tot een totaal van 14 toedieningen.
- in minder ernstige gevallen: 4 mg/kg om de 2 dagen tot een totaal van 14 toedieningen.

Bronchospasmen werden gerapporteerd na gebruik van de aërosol (zie rubriek 4.8). Dit is voornamelijk voorgekomen bij patiënten die een voorgeschiedenis van roken of astma hebben. Dit kan onder controle gehouden worden door vooraf bronchodilatoren te gebruiken.

Pentamidine kan het QT interval verlengen. Hartritmestoornissen als teken van een QT interval verlenging, zoals torsades de pointes, zijn in geïsoleerde gevallen na toediening van pentamidine gerapporteerd. Bijgevolg dient pentamidine voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met condities gekend voor het verhogen van het proaritmisch risico, inclusief patiënten met het lange-QT-syndroom, een hartziekte (bv. coronaire hartziekte, hartfalen), een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën, niet gecorrigeerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie, bradycardie (<50 bpm), of bij gelijktijdige toediening van pentamidine isethoniaat met QT-verlengende middelen (zie rubriek 4.5).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden indien, gedurende de toediening van pentamidine, het QTc interval 500 msec overschrijdt. Een continue hartmonitoring moet in dit geval overwogen worden. Indien het QTc interval 550 msec overschrijdt, moet een alternatieve behandeling overwogen worden.

Men zal vóór, tijdens en na de behandeling via parenterale weg volgende laboratoriumbepalingen laten uitvoeren:

- I) Uremie, stikstofgehalte in het bloed en creatininemie dagelijks gedurende de behandeling
- II) volledige bloedformule en bloedplaatjestelling dagelijks gedurende de behandeling
- III) glycemie nuchter dagelijks en regelmatig na de behandeling.
Er is melding gemaakt van gevallen van hyperglycemie en van diabetes, al of niet voorafgegaan door hypoglycemie, verscheidene maanden na het stopzetten van de behandeling.
- IV) Leverfunctietesten o.m. bilirubine, alkalische fosfatasen, aspartaat/ aminotransferase (AST/GOT) en alanine/aminotransferase (ALT/GPT).
Zijn de uitslagen normaal bij de start en blijven ze dat tijdens de behandeling, dan zal men ze daarna wekelijks laten controleren. Zijn de waarden hoog van bij het begin en stijgen ze tijdens de behandeling, wekelijks blijven controleren tenzij de patiënt andere hepatotoxische geneesmiddelen neemt, dan moet men ze om de 3 à 5 dagen laten controleren.
- V) Elke week de calciëmie. Tweemaal per week de magnesiëmie.
- VI) Regelmatig een electrocardiogram.
- VII) Tijdens de behandeling, elke dag, een volledige controle van de urine en een bepaling van de serum-elektrolyten.

Het nut van een aërosolbehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op pneumothorax moet afgewogen worden tegen de klinische gevolgen van een dergelijke manifestatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Foscarnet: risico op hypocalciëmie bij gelijktijdig gebruik van pentamidine
- Verhoging van het risico op torsades de pointes bij combinatie met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals fenothiazines, tricyclische

antidepressiva, terfenadine en astemizol, erythromycine indien intraveneus toegediend, halofantrine en antibiotica van de quinolone-groep (zie rubriek 4.4).

- Gelijktijdig gebruik van pentamidine en andere nefrotoxische actieve bestanddelen (zoals amfotericine B en foscarnet) is best te vermijden.
- Het risico op pancreatitis kan verhoogd zijn indien I.V. pentamidine gebruikt wordt samen met didanosine of zalcitabine. Dergelijke combinaties dienen vermeden te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van pentamidine tijdens de zwangerschap werd niet aangetoond bij de mens. Een miskraam tijdens het eerste zwangerschapstrimester werd gerapporteerd bij een preventieve aërosolbehandeling. Pentamidine dient niet gebruikt te worden bij zwangere vrouwen tenzij dit essentieel is.

Borstvoeding

Een behandeling met Pentacarinat is tegenaangewezen bij vrouwen die borstvoeding geven, tenzij als essentieel beschouwd door de arts.

Vruchtbaarheid

Er werden geen vruchtbaarheidsstudies bij dieren uitgevoerd. Er zijn geen gegevens over de invloed van pentamidine isethionaat op de vruchtbaarheid bij dieren of mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Pentamidine heeft geen gekende effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Voorzichtigheid is geboden wegens het risico op duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens onderstaande conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Parenterale weg:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: leukopenie (kan ernstig zijn: < 1000 per mm^3); trombocytopenie (kan ernstig zijn: < 20000 per mm^3); anemie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock, angioedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: azotemie

Vaak: hypoglycemie (die kan optreden na de eerste toediening maar meestal echter slechts als men met de behandeling al een week bezig is), kan gepaard gaan met convulsies en coma; hyperglycemie; hyperkaliëmie; hypocalciëmie ; hypo-magnesiëmie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: syncope; duizeligheid.

Niet bekend : paresthesie van de extremiteiten evenals faciale en periorale hypo-esthesie werden gerapporteerd na IV toediening van pentamidine, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Deze gevallen kwamen voor tijdens of kort na de IV-toediening en verdwenen na het beëindigen of onderbreken van het infuus.

Hartaandoeningen:

Zelden: cardiale aritmieën; verlenging QT interval

Niet bekend : Torsades de Pointes, bradycardie.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie; flushing

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: nausea en braken; veranderingen in de smaakgevoelens

Zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: abnormale leverfunctietesten

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: rash

Niet bekend: Stevens-Johnson syndroom

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer vaak: acute nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 6 mg%); macroscopische hematurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: reacties op de plaats van inspuiting die variëren in ernst van ongemak voelen en pijn hebben tot optreden van een verharding, een abces of spier necrose en dit kan meerdere maanden duren.

Niet bekend: rhabdomyolyse na intramusculaire toediening van pentamidine.

Inhalatie:

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoelighedsreacties, inclusief anafylactische reacties en anafylactische shock, angioedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hypoglycemie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: onvastheid, duizeligheid.

Hartaandoeningen:

Niet bekend : Torsades de Pointes, bradycardie.

Bloedvataandoeningen:

Niet bekend: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: lokale reacties die variëren in ernst van hoest, kortademigheid, wheezing, bronchospasmen, in het bijzonder bij een historiek van roken of astma, dat meestal kan gecontroleerd worden door voorafgaand gebruik van bronchodilatoren.

Zelden: eosinofiele pneumonie

Niet bekend: pneumothorax bij patiënten met een historiek van Pneumocystis carinii pneumonia.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: smaakstoornissen, nausea.

Niet bekend: acute pancreatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: rash

Nier- en urinewegaandoeningen:

Niet bekend: nierinsufficiëntie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: koorts, verminderde eetlust, vermoeidheid

Bij langdurig gebruik treedt er een toxiciteit op, die waarschijnlijk te maken heeft met een accumulatie-effect in de weefsels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheids-producten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De behandeling is symptomatisch. Hartritmestoornissen, met inbegrip van torsades de pointes, t.g.v. een overdosis pentamidine werden gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Antiprotozoaire middelen, ATC-code: P01C X01
Pentamidine is werkzaam tegen protozoa door tussenkomst in de omzetting van DNA en folaat en door remmen van de aanmaak van RNA en eiwitten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een infuus van pentamidine isethionaat dalen de plasmaconcentraties in 2 uren tot 1/20 van de piekwaarde; daarna nemen de concentraties veel minder snel af.
Pentamidine wordt vrij goed verdeeld en stapelt zich waarschijnlijk op in de weefsels, meer bepaald in lever en nieren, waaruit het langzaam vrijkomt tijdens en na de behandeling. Een zeer beperkt gedeelte wordt onveranderd uitgescheiden via de urine. De piekconcentraties na een I.M. injectie liggen minder hoog dan na een I.V. injectie; ze verminderen echter op dezelfde manier als na I.V. toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen voor de voorschrijver nuttige gegevens uit het preklinisch veiligheids-onderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Na reconstitutie met water voor injecties, mag de pentamidine isethionaat oplossing enkel met een IV glucoseoplossing à 5% of natriumchlorideoplossing à 0,9% worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Om microbiologische redenen moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk toegediend worden of met glucoseoplossing à 5% of natriumchlorideoplossing à 0,9% verdund worden.

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur tussen +2°C en 8°C.

Om microbiologische redenen moet de met glucoseoplossing à 5% of natriumchlorideoplossing à 0,9% verdunde oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de duur en de omstandigheden voor het bewaren "in use" voor de toediening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, zonder echter 24 uur bij een temperatuur tussen 2 en 8°C te overschrijden, tenzij de verdunning werd uitgevoerd onder strikt gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Neutraal type I glazen (kleurloos) injectieflacon, voorzien van een grijze chlorobutyl elastomeerstop, een aluminiumsluiting en een polypropyleen "flip-off" deksel.

Dozen met 5 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02 / 710 54 00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE149791

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29-11-1989

Datum van hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum herziening : maart 2014

Datum goedkeuring : 02/2017