

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentamidinediisetionaat Tillomed 300 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie of poeder voor verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 300 mg pentamidinediisetionaat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie of poeder voor verneveloplossing wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder/cake.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Pentamidinediisetionaat Tillomed is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor:

- Profylaxe en therapie van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*).
- Behandeling van viscerale en cutane leishmaniasis.
- Behandeling van de eerste fase van menselijke Afrikaanse trypanosomiasis als gevolg van *Trypanosoma brucei gambiense*.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antiprotozoaire middelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De volgende doseringsaanbevelingen zijn van toepassing op volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen:

Pneumocystis jiroveci-pneumonie (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*)

Profylaxe

Inhalatie van pentamidine wordt aanbevolen voor de profylaxe van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (zie hieronder "Wijze van toediening").

De dosering voor volwassenen voor inhalatie is 150 mg pentamidinediisetionaat elke twee weken of één dosis van 300 mg eenmaal per maand.

Therapie

Voor de behandeling van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie wordt intraveneuze infusie van het geneesmiddel aanbevolen (zie hieronder "Wijze van toediening").

4 mg pentamidinediisetonaat per kg lichaamsgewicht eenmaal daags wordt bij voorkeur toegediend via langzame intraveneuze infusie gedurende 60 minuten. De duur van de therapie van 14 dagen is over het algemeen voldoende. In sommige ernstige gevallen kan het nodig zijn de therapie te verlengen.

De totale duur van de therapie mag niet langer zijn dan 21 dagen.

Leishmaniasis

Visceraal: 3-4 mg pentamidinediisetonaat per kg lichaamsgewicht wordt het gemakkelijkst om de dag toegediend via intramusculaire injectie. Het aantal aanvragen mag de 10 niet overschrijden. Het is echter ook mogelijk om indien nodig een tweede behandelingscyclus te doorlopen.

Huid: 3 tot 4 mg pentamidinediisetonaat per kg lichaamsgewicht om de dag gedurende 3-4 doses via intramusculaire injectie of intraveneuze infusie.

Menselijke Afrikaanse trypanosomiasis

4 mg pentamidinediisetonaat per kg lichaamsgewicht eenmaal daags of om de dag. Pentamidine wordt intramusculair geïnjecteerd of intraveneus toegediend tot een totaal van 7-10 toepassingen (zie ook onder "Wijze van toediening").

Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie:

In geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min) is een dosisaanpassing vereist:

- Voor levensbedreigende *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie moet gedurende 7-10 dagen eenmaal daags 4 mg pentamidinediisetonaat per kg lichaamsgewicht worden gegeven. Daarna wordt de dosis om de 2 dagen gegeven tot een totaal van ten minste 14 doses.
- In minder ernstige gevallen van *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie moet om de 2 dagen 4 mg pentamidinediisetonaat per kg lichaamsgewicht worden gegeven.
- Bij trypanosomiasis en leishmaniasis mag het doseringsinterval niet korter zijn dan 48 uur.

In lichte gevallen van nierinsufficiëntie moet er tussen de doses van het product ten minste 36 uur zijn verstreken.

Leverinsufficiëntie:

Geen specifieke doseringsaanbevelingen. Bij patiënten met leverinsufficiëntie moeten de voordelen van voortzetting van de behandeling opwegen tegen het potentiële risico.

Ouderen:

Geen specifieke doseringsaanbevelingen.

Pediatrische patiënten:

Voor zuigelingen, kinderen en jongeren zijn de hierboven vermelde doseringsaanbevelingen van toepassing.

Wijze van toediening

Wordt intramusculair, intraveneus of via inhalatie toegediend.

Afhankelijk van de indicatie wordt het geneesmiddel na juiste voorbereiding intramusculair geïnjecteerd, intraveneus geïnfundeed of oraal gehaleerd (neusmaskers zijn niet geschikt).

De infusie/injectie moet met extra voorzichtigheid gebeuren en met de patiënt in een liggende positie (zie ook rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Opmerkingen voor inademing:

De optimale deeltjesgrootte voor alveolaire afzetting ligt tussen 1 en 5 micron.

De vers bereide oplossing moet worden toegediend door inhalatie met behulp van een geschikte vernevelaar zoals een Respirgard II (handelsmerk van Marquest Medical Products Inc.), Modified Acorn system 22 (handelsmerk van Medic-Aid) of een gelijkwaardig apparaat met een compressor of zuurstof via leidingen met een stroomsnelheid van 6 tot 10 liter/ minuut.

De vernevelaar moet worden gebruikt in een vrijgemaakte, goed geventileerde ruimte. Alleen personeel dat geschikte beschermende kleding draagt (masker, veiligheidsbril, handschoenen) mag zich in de kamer bevinden wanneer vernevelaars worden gebruikt.

- a) Dit geneesmiddel moet worden gereconstitueerd in een zuurkast.
- b) Er moet een geschikt, goed passend eenrichtingssysteem worden gebruikt, zodat de vernevelaar het vernevelde geneesmiddel opslaat tijdens uitademing en uitgeademde pentamidine dispergeert in een reservoir. Er moet een filter op de uitlaatleiding worden gemonteerd om luchtvervuiling te verminderen. Het is raadzaam om een geschikte afvoerbuis te gebruiken die rechtstreeks door een raam naar de buitenlucht uitmondt. Er moet voor worden gezorgd dat voorbijgangers niet worden blootgesteld aan de uitlaat.
- c) Alle omstanders, inclusief medisch personeel, vrouwen die zwanger kunnen worden, zwangere vrouwen, kinderen en mensen met een voorgeschiedenis van astma, dienen blootstelling aan atmosferisch pentamidine als gevolg van het gebruik van een vernevelaar te vermijden.

Doseringsequivalentie: 4 mg pentamidine-isetionaat bevat 2,3 mg pentamidinebase; 1 mg pentamidinebase komt overeen met 1,74 mg pentamidine-isetionaat.

Verplaatsingswaarde: 300 mg pentamidine-isetionaat verdringt ongeveer 0,15 ml water.

5-10 minuten vóór de inhalatietherapie moet een bronchodilatator worden gebruikt als inhalator voor afgemeten doses. Er is melding gemaakt van het optreden van bronchospasme na het gebruik van een vernevelaar (zie rubriek 4.8). Dit is met name opgemerkt bij patiënten met een voorgeschiedenis van roken of astma. Dit kan worden gereguleerd door voorafgaand gebruik van luchtwegverwijders.

Omdat de ziekteverwekkers die *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie veroorzaken zich in de luchtzakjes (alveoli) bevinden, is het belangrijk dat de vernevelde pentamidine-deeltjes ook daar terechtkomen. Dit kan alleen als de deeltjesgrootte tussen 1 en 5 micron ligt. Daarom mogen alleen geschikte vernevelaars worden gebruikt voor de pentamidine-inhalatietherapie.

Uitsluitend heldere oplossingen praktisch vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Om de verontreiniging van de binnenlucht bij gebruik van pentamidine als aerosol tot een minimum te beperken, moeten de overeenkomstige functionele ruimtes vaak en uitgebreid worden geventileerd en moeten de inhalatiesystemen tijdens de inadempauzes worden uitgeschakeld.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien er een plotselinge en ernstige bloeddrukdaling kan optreden, zelfs na een injectie met pentamidine, dient de patiënt achterover te leunen wanneer het geneesmiddel wordt

toegediend. Tijdens en na de infusie/injectie moet continue controle van de bloeddruk worden gegarandeerd.

Pentamidine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hypertensie, hypotensie, hyperglykemie, hypoglykemie, hypocalciëmie, leukopenie, trombocytopenie of anemie en lever- of nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten is een bijzonder nauwkeurige monitoring van de overeenkomstige laboratoriumparameters aangewezen.

Fatale gevallen van ernstige hypotensie, hypoglykemie, acute pancreatitis en hartritmestoornissen zijn gemeld bij behandeling met pentamidine na intraveneuze en intramusculaire toediening. Vóór toediening moet de bloeddruk worden gecontroleerd met de patiënt in rugligging. De bloeddruk moet worden gemonitord tijdens de toediening van pentamidine en regelmatig tot het einde van de therapie.

Inhalatietherapie moet ook met zorg en onder medisch toezicht worden uitgevoerd. Patiënten moeten worden gemonitord op de ontwikkeling van symptomen van een ernstige bijwerking.

Bronchospasme is gemeld bij inhalatie met een vernevelaar (zie rubriek 4.8), vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of bij rokers. Voorafgaande toediening van een inhalatie-bronchodilatator vermindert hoesten en bronchospasmen en verbetert de afzetting van aerosolen.

Pentamidinediisetionaat kan het QT-interval verlengen. Hartritmestoornissen, zoals torsade de pointes, die wijzen op een QT-verlenging, zijn af en toe gemeld tijdens behandeling met pentamidinediisetionaat. Daarom moet pentamidinediisetionaat met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van hartritmestoornissen, verlengd QT-syndroom, hartaandoeningen (bijv. coronaire hartziekte, hartfalen) en bekende ventriculaire aritmieën, met bradycardie (<50 bpm) of tijdens gelijktijdige toediening van pentamidinediethionaat met QT-verlengende middelen (zie rubriek 4.5), patiënten met onbehandelde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie. Monitoring van het QTc-interval is noodzakelijk bij patiënten met bekende of vermoede hartziekte of die gelijktijdig QT-verlengende medicatie gebruiken.

Extra voorzichtigheid is geboden wanneer het QTc-interval tijdens de therapie langer is dan 500 ms. In deze gevallen moet continue monitoring van de hartfunctie worden overwogen. Als het QTc-interval langer is dan 550 ms moet een alternatieve therapie worden overwogen.

Andere voorzorgsmaatregelen

De volgende onderzoeken moeten regelmatig worden uitgevoerd:

- Ureumstikstof in bloed en serumcreatinine dagelijks tijdens de therapie.
- Volledige bloedtelling op elke therapiedag.
- Nuchtere bloedsuikerspiegel op elke therapiedag en met regelmatige tussenpozen na het einde van de therapie. In sommige gevallen zijn maanden na het einde van de therapie hyperglykemie en diabetes mellitus opgetreden.
- Leverfunctietesten, met name bilirubine, alkalische fosfatase, aspartaataminotransferase (ASAT / SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT / SGPT). Voor uitgangswaarden en bij slechts kleine veranderingen is een wekelijkse bepaling voldoende. Als de waarden voor en tijdens de behandeling verhoogd zijn, moeten de tests ook eenmaal per week worden uitgevoerd, tenzij de patiënt wordt behandeld met andere hepatotoxische preparaten, in welk geval deze ongeveer elke 3-5 dagen moeten worden gecontroleerd.
- Serumcalcium eenmaal per week, serummagnesium tweemaal per week.
- Urineonderzoek en bepaling van serumelektrolyten dagelijks tijdens de behandelingsperiode.
- Elektrocardiogrammen met regelmatige tussenpozen. Het voordeel van pentamidine-inhalatietherapie bij patiënten met een hoog risico op pneumothorax moet worden afgewogen tegen de klinische gevolgen van een dergelijke manifestatie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van dideoxyinosine gaat gepaard met een verhoogd risico op pancreatitis.

Gelijktijdige toediening van foscarnet kan ernstige nierinsufficiëntie en hypocalciëmie veroorzaken.

Systemische therapie met pentamidine en amfotericine B gaat gepaard met ernstige nierinsufficiëntie. Nefrotoxische interactie is niet beschreven bij inhalatietherapie met pentamidine.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van preparaten die het QT-interval verlengen, zoals fenothiazine, tricyclische antidepressiva, terfenadine, astemizol, erytromycine, intraveneuze halofantrine en chinolonen (zie ook rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tot nu toe is er geen of zeer beperkte ervaring met het gebruik van pentamidine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Een miskraam werd gemeld na inhalatie van pentamidine voor profylaxe in het eerste trimester van de zwangerschap. Pentamidinediisetionaat Tillomed mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij behandeling met pentamidine nodig is vanwege de klinische toestand van de vrouw.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pentamidine/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met pentamidine.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische of dierlijke gegevens over de effecten van pentamidine op de vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen meldingen van verminderde rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Gezien de mogelijke bijwerkingen (bijv. duizeligheid, syncope en andere), is voorzichtigheid geboden.

4.8. Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen bij parenterale toediening

Systeem/orgaanklasse volgens MedRA	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Bloedarmoede, leukopenie en trombocytopenie, mogelijk levensbedreigend
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem en anafylactische shock, mogelijk levensbedreigend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Azotemie
	<i>Vaak</i>	Hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus (ook persistent), hypomagnesiëmie, hyperkaliëmie en hypocalciëmie, mogelijk levensbedreigend
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Syncope en duizeligheid
	<i>Niet bekend</i>	Paresthesie van de extremiteiten, hypo-esthesie (periorale hypo-esthesie, gezichtshypo-esthesie). Deze traden op tijdens of kort na de i.v. infusie en verdwenen na voltooiing of stopzetting van de infusie
Hartaandoeningen	<i>Zelden</i>	Verlenging van het QT-interval, aritmie, mogelijk levensbedreigend
	<i>Niet bekend</i>	Torsade de Pointes, bradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak</i>	Hypertensie of hypotensie, mogelijk levensbedreigend, collaps van de bloedsomloop, blozen
Maag-darmstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Misselijkheid, braken, smaakstoornissen
	<i>Zelden</i>	Pancreatitis, mogelijk levensbedreigend
Lever- en galaandoeningen	<i>Vaak</i>	Leververanderingen, abnormale leverfunctietesten
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Vaak</i>	Huiduitslagen
	<i>Niet bekend</i>	Stevens-Johnson-syndroom

Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zeer vaak</i>	Acuut nierfalen, mogelijk levensbedreigend; macroscopische hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Lokale reacties: variërend in ernst van zwelling, ontsteking en pijn tot verharding, abcesvorming en spiernecrose
	<i>Niet bekend</i>	Rabdomyolyse na intramusculaire toediening

Bijwerkingen van inhalatiebehandeling

Systeem/orgaanklasse volgens MedRA	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reactie, angio-oedeem en anafylactische shock, mogelijk levensbedreigend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Niet bekend</i>	Hypoglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Duizeligheid
Oogaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Conjunctivitis (na accidenteel contact van de aerosol met de ogen)
Hartaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak</i>	Lokale reacties van verschillende gradaties van ernst: hoesten, kortademigheid, piepende ademhaling, bronchospasme, vooral bij rokers of astmapatiënten, die gewoonlijk kunnen worden vermeden door voorafgaande toediening van een luchtwegverwijder
	<i>Zelden</i>	Eosinofiele pneumonie
	<i>Niet bekend</i>	Pneumothorax (na eerdere PCP), bloedspuwing
Maag-darmstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Dysgeusie, misselijkheid
	<i>Niet bekend</i>	Speekselvloed, brandende pijn achter het borstbeen, braken, acute pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Huiduitslag, urticariële en maculopapulaire huiduitslag
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Niet bekend</i>	Koorts, verminderde eetlust, vermoeidheid

Opmerking:

Aangezien een ernstige, incidentele levensbedreigende bijwerking (zie hierboven) niet kan worden uitgesloten bij inhalatietherapie met pentamidine, moeten patiënten nauwlettend worden gevolgd op de ontwikkeling van ernstige bijwerkingen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Hartritimestoornissen, waaronder torsade de pointes, zijn gemeld na overdosering met pentamidinediisetionaat.

De behandeling is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiprotozoa, middelen tegen leishmaniasis en trypanosomiasis, andere middelen tegen leishmaniasis en trypanosomiasis

ATC-code: P01CX01.

Werkingsmechanisme

Het antiprotozoïotische pentamidine is een aromatische diamidine die zijn effecten uitoefent door interacties met DNA, het foliumzuurmetabolisme verstoort en de RNA- en eiwitsynthese remt.

Mechanisme van resistentie

Pentamidine-resistentie bij *Leishmania* spp. is multifactorieel en wordt gemedieerd door verschillende energieafhankelijke moleculaire pompen die het transport van pentamidine in en uit de parasiet veranderen. Modificatie van drie verschillende transporteiwitten die verantwoordelijk zijn voor het transport van pentamidine, kan resistentie veroorzaken, waaronder een ATP-bindende cassette (ABC) transporter, pentamidine-resistentie-eiwit 1 (PRP1) en een P-glycoproteïne-homoloog die de uitstroom van pentamidine uit de parasiet veroorzaakt. Pentamidine-gevoelige *L. infantum* amastigoten kunnen pentamidine-resistent worden gemaakt door ze te transfecteren met PRP1-genen. De calciumkanaalblokker verapamil (in therapeutische concentraties) kan het effect van het PRP1-gen omkeren, waardoor de *in vitro* gevoeligheid voor pentamidine wordt hersteld. Bij *T. brucei gambiense* zijn mutaties in een aquaporine-gen (aquaglyceroporine TbAQP2) geïdentificeerd die kruisresistentie verlenen tegen zowel pentamidine als melaminofenyl-arseenverbindingen (melarsoprol/cymelarsan). Pentamidine bindt aan wildtype aquaglyceroporine in nanomolaire concentraties en inactieveert de activiteit van het porinekanaal die helpt de osmotische balans en bidirectionele flux van opgeloste stoffen te behouden. De mutaties remmen de binding van pentamidine aan dit kanaaleiwit.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze infusie van 4 mg pentamidinediisetionaat per kg lichaamsgewicht gedurende 2 uur worden maximale plasmaspiegels van ongeveer 0,5 mcg/ml bereikt; na intramusculaire injectie van dezelfde dosis is de maximale concentratie in plasma ongeveer 0,2 mcg/ml.

Tijdsperiode	intraveneuze toediening (ng/ml)*	intramusculaire toediening (ng/ml)*
20 min/15 min	277 ± 184	96,2 ± 94,1
40 min/30 min	330 ± 153	199 ± 59,0
1 uur	404 ± 251	170 ± 51,2
2 uren	484 ± 474	92,5 ± 25,1
4 uren	33,7 ± 20,8	40,1 ± 7,1
8 uren	19,3 ± 16,9	22,9 ± 8,0
12 uren	9,6 ± 8,2	13,9 ± 5,5
24 uren	2,9 ± 1,4	6,6 ± 3,5

* Het gemiddelde met standaarddeviatie wordt aangegeven.

Daarnaast werden de volgende farmacokinetische parameters bepaald:

Parameter	intraveneuze toediening*	intramusculaire toediening *
Plasmaklaring (l/u)	248 ± 91	305 ± 81
Eliminatiehalfwaardetijd (h)	6,4 ± 1,3	9,4 ± 2,0
Schijnbaar distributievolume (l)	140 ± 93	924 ± 404
Schijnbaar distributievolume in Stabiele toestand (l)	821 ± 535	2724 ± 1066
Nier Eliminatie van de onveranderde stof in 24 uur (%)	2,5	4,1
Nierklaring (l/u)	6,2 ± 3,6	15,4 ± 14,9

* Het gemiddelde met standaarddeviatie wordt aangegeven.

Bij toediening door middel van een vernevelaar lieten kinetische studies bij mensen significante verschillen zien in vergelijking met parenterale toediening. Aerosoltoediening resulteerde in een 10-voudige toename van bronchoalveolaire lavage (BAL) supernatantvloeistof en een 80-voudige toename van BAL-sedimentconcentraties in vergelijking met die waargenomen bij equivalente intraveneuze doses.

Bepaalde gegevens suggereren dat de halfwaardetijd van pentamidine in BAL-vloeistof langer is dan 10 tot 14 dagen. Piekplasmaconcentraties na inhalatietherapie bleken ongeveer 10% te zijn van die waargenomen bij equivalente intramusculaire doses en minder dan 5% van die waargenomen na intraveneuze toediening. Dit suggereert dat systemische effecten via de inhalatieroute minder waarschijnlijk zijn.

Langetermijn pulmonale parenchymale effecten van verneveld pentamidine zijn niet bekend. Het is echter niet aangetoond dat het longvolume en de alveolaire capillaire diffusie worden beïnvloed door hoge doses pentamidine die via inhalatie worden toegediend aan AIDS-patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de verschillende toxicologische tests werden bij alle soorten toxiciteitssymptomen van hypotensie en CZS-depressie waargenomen. Hypotensie was het meest uitgesproken bij intraveneuze bolusinjectie. Bij een langere applicatietijd treedt een aanpassing op. De symptomen worden minder ernstig in de loop van de toediening en komen minder vaak voor.

Nefrotxische effecten werden voornamelijk waargenomen in toxiciteitsstudies bij honden en ratten, maar er werd geen effect op de morfologische structuur en het gewicht van de nieren waargenomen.

Er was ook bewijs in de rattenstudies dat de lever beschadigd was. Nogmaals, de morfologie van de lever was niet veranderd; het levergewicht was verhoogd, ook bij honden. Na 3 weken herstel werden de pathologische LFT's van de ratten weer normaal.

De lokale tolerantie bij deze twee soorten was zeer slecht. In het geval van konijnen waren er echter geen aanwijzingen voor relevante lokale reacties tijdens intraveneuze en intra-arteriële toediening.

De teratologie van konijnen bracht een lage foetale toxiciteit aan het licht, die gedeeltelijk kon worden verklaard door het toxische effect bij de moeder.

Studies naar embryotoxiciteit bij een tweede diersoort, evenals dierstudies naar vruchtbaarheid en mogelijke schade tijdens gebruik tijdens de dracht en lactatie werden niet uitgevoerd.

Er is geen ervaring bij mensen met de veiligheid van gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Het is niet bekend of de werkzame stof in de moedermelk terechtkomt.

Pentamidinediisetonaat kan in principe een interactie aangaan met het DNA. De stof was echter onopvallend in verschillende in vitro en in vivo mutageniteitstesten.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken op lange termijn uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

Na eerste opening:

Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt.

Na reconstitutie/verdunding:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de oplossing verdund in glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij een temperatuur (20-25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer dan 24 uur bij (2 tot 8°C) zijn, tenzij reconstitutie/verdunding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na eerste opening, na reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

20 ml Type I, heldere glazen injectieflacon, afgesloten met een donkergrijze rubberen stop van 20 mm en verzegeld met een flip-off-zegel.

Verpakkingsgrootten: 1 en 5 injectieflacons

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de oplossing voor injectie/infusie en verneveloplossing

Het poeder moet worden gereconstitueerd in een zuurkast. Voor reconstitutie moet aseptisch 5 ml steriel water voor injecties worden toegevoegd. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 60 mg pentamidinediisetionaat.

De oplossing voor injectie/infusie moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Na reconstitutie is het geneesmiddel een heldere, kleurloze oplossing die vrij is van zichtbare deeltjes. De injectieflacon moet worden weggegooid als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.

Voor intraveneuze infusie moet het benodigde volume tot 5 ml (300 mg) pentamidinediisetionaat worden opgezogen en overgebracht in een intraveneuze zak met 50-200 ml glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie of 9 mg natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. De verdunde oplossing moet worden gemengd door voorzichtig om te keren. Andere oplossingen voor infusie mogen niet worden gebruikt.

Het geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elk ongebruikt deel dat nog in de injectieflacon zit, moet worden weggegooid.

Voor inhalatie kan, indien nodig, de vereiste dosis verder worden verdund met water voor injecties voorafgaand aan toediening aan de vernevelaar.

Instructies voor verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126174

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 September 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.6 en 9: 15 september 2023.