1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentacarinat 300 mg, poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pentacarinat 300 mg, poeder voor oplossing voor injectie bevat 300 mg pentamidine isetionaat per flacon (als gelyofiliseerd poeder). Eén mg pentamidine isetionaat komt overeen met 0,575 mg pentamidine base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pneumonie veroorzaakt door Pneumocystis carinii bij patiënten met AIDS bij wie co-trimoxazol gecontraïndiceerd of ineffectief is gebleken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening
Tijdens toediening, zowel intraveneus als intramusculair, moet de patiënt liggen. Intraveneuze bolusinjecties moeten worden vermeden.
Intraveneuze toediening verdient de voorkeur in verband met lokale toxische effecten na intramusculaire toediening.

Dosering
De volgende dosering wordt geadviseerd bij de behandeling van Pneumocystis carinii pneumonie bij patiënten met AIDS:

- 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag, bij voorkeur door middel van langzame intraveneuze infusie. Een behandelingsduur van 14 dagen is voor de meeste patiënten voldoende. Bij patiënten met onvolledige respons na een behandeling van 14 dagen kan de behandeling 1 week langer worden voortgezet.
  Het verdient aanbeveling om de dagdosis met 30-50% te verminderen bij een stijging van de serumcreatininespiegels met meer dan 88 µmol/l (1 mg/dl) om verslechtering van de nierfunctie te vermijden.

Dosering bij patiënten met gestoorde nierfunctie:
Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min) bij de behandeling van Pneumocystis carinii pneumonie:

- In levensbedreigende situaties: 4 mg/kg lichaamsgewicht pentamidine isetionaat éénmaal daags gedurende 7 tot 10 dagen. Daarna 4 mg/kg om de dag totdat de kuur is afgemaakt.
- In minder ernstige situaties: 4 mg/kg lichaamsgewicht om de dag gedurende de gehele behandelingsduur.

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie:
Wegens het ontbreken van gegevens over dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden. Bij verdere verslechtering van de leverfunctie dient een afweging te worden gemaakt tussen de voordelen en nadelen bij voortzetting van de therapie met pentamidine.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor pentamidine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pentamidine isetionaat moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, hyper- of hypotensie, hyper- of hypoglykemie, leukopenie, trombocytopenie of anemie.

Gevallen met fatale afloop door ernstige hypotensie, hypoglykemie, acute pancreatitis en hartritmestoornissen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met pentamidine isetionaat, zowel bij intramusculaire als bij intraveneuze toediening. De uitgangswaarde voor de bloeddruk moet worden bepaald en patiënten moeten het geneesmiddel toegediend krijgen, terwijl zij liggen. De bloeddruk moet tijdens de toediening nauwkeurig en regelmatig worden gecontroleerd totdat de behandeling is beëindigd.

Patiënten die pentamidine inhaleren, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op het ontstaan van ernstige bijwerkingen.

Pentamidine isetionaat kan het QT-interval verlengen. Hartritmestoornissen die wijzen op verlenging van het QT-interval, zoals Torsades de Pointes, zijn in geïsoleerde gevallen waargenomen bij de toediening van pentamidine isetionaat. Pentamidine isetionaat dient dan ook zorgvuldig te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die het risico op pro-aritmie verhogen, waaronder patiënten met het lange QT-syndroom, hartaandoeningen (bijvoorbeeld coronaire hartaandoening, hartfalen), een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën, ongecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, bradycardie (<50 bpm), of bij gelijktijdige toediening van pentamidine isetionaat en QT-verlengende middelen (zie rubriek 4.5).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de QTc langer is dan 500 msec tijdens behandeling met pentamidine isetionaat. In dit geval moet constante hartbewaking worden overwogen.
Als het QTc-interval langer is dan 550 msec moet een alternatief regime worden overwogen.

Laboratoriumtests: De volgende tests moeten worden uitgevoerd voor, tijdens en na toediening via parenterale weg:
1. Bloedureum, stikstof en serumcreatinine dagelijks tijdens de behandeling.
2. Volledig bloedbeeld dagelijks tijdens de behandeling.
3. Nuchtere bloedglucose bepalingen dagelijks tijdens de behandeling en regelmatig na de behandeling. Hyperglykemie en diabetes mellitus (zie rubriek 4.8), met of zonder voorafgaande hypoglykemie, zijn opgetreden binnen meerdere maanden na beëindiging van de behandeling.
4. Leverfunctietests (LFTS), inclusief bilirubine, alkalische fosfatase, aspartaataminotransferase (ASAT/SGOT) en alanineaminotransferase (ALAT/SGPT). Als de baseline-metingen normaal zijn en tijdens de behandeling normaal blijven, wekelijks testen.
   Als er een verhoging van LFTS is ten opzichte van baseline of een toename van LFTS tijdens de behandeling, dient u wekelijks te blijven controleren, tenzij de patiënt ook andere hepatotoxische middelen gebruikt. In dat geval dient elke 3-5 dagen gecontroleerd te worden.
5. Serumcalcium, wekelijks testen. Serummagnesium, twee keer per week testen.
6. Regelmatige elektrocardiogrammen.
7. Urineanalyse en serumelektrolyten dagelijks tijdens de behandeling.

Het voordeel van pentamidine-inhalatie bij patiënten met een hoog risico op pneumothorax moet worden afgewogen tegen de klinische consequenties van het optreden van deze aandoening.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid is geboden als pentamidine isetionaat gelijktijdig wordt gebruikt met:
- geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, zoals fenothiazinen, tricyclische antidepressiva, terfenadine en astemizol, IV erytromycine, halofantrine en chinolone-antibiotica (zie rubriek 4.4).
- foscarnet: risico op hypocalciëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is geen bewijs dat het gebruik van pentamidine isetionaat tijdens de menselijke zwangerschap veilig is. Een miskraam in het eerste trimester van de zwangerschap is gemeld na profylactische toediening per aerosol. Pentamidine isetionaat mag niet worden toegediend aan zwangere patiënten tenzij absoluut noodzakelijk.

Borstvoeding
Het gebruik van pentamidine isetionaat is gecontraïndiceerd bij moeders, die borstvoeding geven, tenzij de arts toediening absoluut noodzakelijk acht.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van pentamidine op de vruchtbaarheid van dieren of mensen.

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

Pentamidine heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het risico op duizeligheid dient de patiënt voorzichtig te zijn.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: leukopenie, trombocytopenie, anemie.

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties en anafylactische shock, angio-oedeem).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:
Zeer vaak: azotemie.
Vaak: hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus*, hyperkaliëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie.

*diabetes mellitus met of zonder voorafgaande hypoglykemie is voorgekomen tot enkele maanden na stoppen van de behandeling.

Zenuwstelselaandoeningen:
Vaak: syncope, duizeligheid.
Niet bekend: paresthesie van de extremiteiten en faciale en periorale hypesthesie zijn gemeld bij intraveneuze toediening van pentamidine, bij zowel kinderen als volwassenen. Deze bijwerkingen

traden op tijdens of kort na de intraveneuze infusie en verdwenen na voltooiing of onderbreking van de infusie.

Hartaandoeningen:
Zelden: verlengd QT-interval, hartritmestoornissen.
Niet bekend: Torsades de Pointes, bradycardie.

Bloedvataandoeningen:
Vaak: hypotensie, overmatig blozen.

Maagdarmstelselaandoeningen:
Vaak: misselijkheid en braken, smaakstoornis.
Zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:
Vaak: abnormale leverfunctietests.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Vaak: rash.
Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom.

Nier- en urinewegaandoeningen:
Zeer vaak: acuut nierfalen, macroscopische hematurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Zeer vaak: plaatselijke reacties variërend in ernst van ongemak en pijn tot induratie, abcesvorming en spiernecrose.
Niet bekend: er zijn meldingen gedaan van rhabdomyolysis na intramusculaire toediening.

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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb via de website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Behandeling is symptomatisch. Na overdosering met pentamidine isetionaat zijn hartritmestoornissen gemeld, waaronder Torsades de Pointes.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie, ATC code: P01CX01 - Pentamidine Isethionate. Pentamidine isetionaat is een antiprotozoïcum en ontleent zijn werking aan interferentie met DNA- en foliumzuur-transformatie en tevens aan remming van de RNA- en eiwitsynthese.

Kwantitatieve analyses van de gevoeligheid van pentamidine voor Pneumocystis carinii ontbreken. In concentraties van 0,3-0,9 mg/l vermindert pentamidine echter de levensvatbaarheid van dit organisme in vitro. Doses van 10 of 20 mg/kg subcutaan of van 4 mg/kg intramusculair per dag of 3 keer per week, gedurende twee weken, veroorzaakt een verlenging van de overlevingstijd van ratten die experimenteel met Pneumocystis carinii geïnfecteerd zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van pentamidine isetionaat (4 mg/kg) met een maximale plasmaconcentratie van circa. 600 ng/ml daalt de plasmaconcentratie gedurende de eerste 2 uur met een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van circa 15 minuten, gevolgd door een langzamere afname met een $t_{1/2}$ van circa 6 uur.
Na intramusculaire toediening is de biobeschikbaarheid onvolledig. Na een maximale plasmaconcentratie van circa 200 ng/ml te hebben bereikt, daalt de plasmaconcentratie eerst met een $t_{1/2}$ van circa 9 uur. Daarna volgt een zeer langzame eliminatie.
Pentamidine wordt in weefsels gebonden in hogere concentraties dan in plasma. Het cumuleert onder andere in de lever en in de nieren. Over de biotransformatie is zeer weinig bekend. Slechts een gering deel van de dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.
Na herhaalde intraveneuze of intramusculaire toediening dalen de plasmaconcentraties eerst snel, maar de uiteindelijke uitscheiding in de urine verloopt met een $t_{1/2}$ van 5 tot 9 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van het preklinische veiligheidsonderzoek voegen geen relevante gegevens toe aan de gegevens die in de andere rubrieken zijn genoemd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Niet van toepassing.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pentamidine isetionaat oplossing mag niet worden gemengd met injectievloeistoffen anders dan water voor injectie, glucose voor intraveneuze infusie en 0,9% (normale) natriumchloride voor injectie.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.
Na het bereiden van de oplossing voor injectie is Pentacarinat 300 mg (mits bewaard bij 2-8°C) 24 uur houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pentacarinat 300 mg, poeder voor oplossing voor injectie is verpakt in glazen flacons met een rubberstop en aluminium sluiting. Eén verpakking bevat 5 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Intramusculaire toediening:
Voor intramusculaire toediening moet Pentacarinat 300 mg, poeder voor oplossing voor injectie worden opgelost in 3 ml water voor injectie.
De berekende dosering moet daarna diep intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze toediening:
Voor intraveneuze toediening moet Pentacarinat 300 mg, poeder voor oplossing voor injectie worden opgelost in 3-5 ml water voor injecties. Daarna de berekende dosering verder verdunnen in 50 tot 250 ml 5% glucose oplossing of in een 0,9% NaCl oplossing.
De verkregen oplossing dient daarna als langzame infusie (minstens 60 minuten) te worden toegediend.

Tijdens de bereiding en toediening dient contact met de huid en de mucosa te worden vermeden.

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

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

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

RVG 13417.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 1989.
Datum van laatste verlenging: 19 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 02 mei 2023.