

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pentacarinat 300 mg, poeder voor verneveloplossing.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Pentacarinat 300 mg, poeder voor verneveloplossing 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 verneveloplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Preventie van *Pneumocystis carinii* pneumonie bij patiënten met AIDS en bij asymptomatische, met Humaan Immunodeficiëntie Virus geïnfecteerde patiënten, die een aantal T4-cellen hebben van  $\leq 200/\text{mm}^3$ .

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De dosering per volwassene van pentamidine isetionaat door middel van verneveling, bij de profylactische behandeling van *Pneumocystis carinii* pneumonie, is 300 mg eens per maand of 150 mg elke twee weken.

Een dosering bij kinderen is niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Toediening dient met behulp van een vernevelaar te gebeuren. Een eenvoudige, makkelijk hanteerbare vernevelaar, met continue stroomsnelheid welke het geneesmiddel opslaat gedurende de uitademing, verdient de voorkeur. De vernevelaar moet een gemiddelde deeltjesgrootte van minder dan 5 micron leveren, bij voorkeur 2 micron of minder.

De pentamidine isetionaat oplossing dient in 15-30 minuten verneveld te worden toegediend.

### **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.

Het optreden van bronchospasme na gebruik van de vernevelaar is gemeld (zie rubriek 4.8). Dit werd in het bijzonder opgemerkt bij patiënten met roken of astma in de voorgeschiedenis. Het kan worden voorkomen door het gebruik van bronchodilatoren voorafgaand aan de behandeling.

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

#### Immuunsysteemaandoeningen

*Niet bekend:* allergische reacties (waaronder anafylactische reacties en anafylactische shock, angioedeem).

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

*Niet bekend:* hypoglykemie.

#### Zenuwstelselaandoeningen:

*Niet bekend:* lichthoofdigheid.

#### Hartaandoeningen:

*Niet bekend:* bradycardie.

#### Bloedvataandoeningen:

*Niet bekend:* hypotensie.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

*Vaak:* Plaatselijke reacties variërend in ernst van hoesten, kortademigheid en piepende ademhaling tot bronchospasmen, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van roken of astma. Bronchospasmen kunnen meestal worden voorkomen door voorafgaand gebruik van bronchodilatoren.

*Zelden:* eosinofiele pneumonie.

*Niet bekend:* pneumothorax bij patiënten met een voorgeschiedenis van *Pneumocystis carinii* pneumonie.

#### Maagdarfstelselaandoeningen:

*Vaak:* smaakstoornis, misselijkheid.

*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.

#### 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](http://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 foliumzuurtransformatie 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.

Wanneer pentamidine wordt toegediend door middel van een vernevelaar vertoont de kinetiek duidelijk verschillen vergeleken met parenterale toediening. Toediening als aërosol resulteerde in een concentratie van circa 25 ng/ml in het supernatant en een concentratie van circa 700 ng/ml in het sediment van de bronchiale alveolo vloeistof. In vergelijking met een equivalente intraveneuze dosering betekent dit een 10-voudige en 80-voudige concentratie in het supernatant respectievelijk sediment van de bronchiale alveolo vloeistof.

Daarnaast zijn de maximale plasma concentraties na inhalatie therapie ongeveer 10% respectievelijk minder dan 5% van de concentraties, welke worden gevonden na intramusculaire respectievelijk intraveneuze toediening van een equivalente dosis.

Lange termijn effecten van pentamidine, toegediend als aërosol, op het longparenchym zijn niet bekend. Beïnvloeding van het longvolume en de alveolo capillaire diffusie zijn echter, bij hoge doses pentamidine, welke per inhalatie aan AIDS patiënten worden toegediend, niet aangetoond.

### **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 vloeistoffen 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 is Pentacarinat 300 mg (mits bewaard bij 2-8°C) 24 uur houdbaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden de 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 verneveloplossing 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**

De inhoud van een flacon (300 mg pentamidine isetionaat) wordt opgelost in 6 ml water voor injectie. Een volume van 3,1 ml van de zo verkregen oplossing bevat 150 mg pentamidine isetionaat. De berekende dosis wordt opgezogen en aangevuld met water voor injectie tot een totaal volume van 6 ml en overgebracht in een geschikte vernevelaar. Een volume van 6,2 ml van de oorspronkelijke oplossing bevat 300 mg pentamidine isetionaat en kan direct worden overgebracht in een geschikte vernevelaar.

De verneveling dient plaats te vinden in een goed geventileerde ruimte. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om blootstelling van omstanders te voorkomen.

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

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

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

RVG 15008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 1990

Datum van laatste verlenging: 14 september 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 30 oktober 2024