

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pentacarinat 300 mg, pulver till injektions/infusions/nebulisatorvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller: Pentamidindiisetionat 300 mg.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions/infusions/nebulisatorvätska, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av *Pneumocystis carinii* pneumoni (PCP) hos AIDS-patienter.
Profylax hos patienter som tidigare genomgått PCP.
Behandling av *trypanosomiasis* (sömnsjuka).

Pentacarinat är avsett för både vuxna och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrik population och vuxna

Behandling av pneumoni orsakad av Pneumocystis carinii: 4 mg/kg kroppsvikt ges dagligen som långsam (2-4 timmar) intravenös infusion. Behandling genom intramuskulär injektion rekommenderas inte. Behandlingen är vanligen 14-21 dagar.

Profylax mot pneumoni orsakad av Pneumocystis carinii: Inhalation av 300 mg en gång per månad eller 150 mg var 14:e dag.

Behandling av trypanosomiasis (sömnsjuka): 4 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen eller varannan dag upp till 7-10 doser. Intravenös infusion. (Möjligt att administrera som intramuskulär injektion där de kliniska omständigheterna inte medger iv infusion).

4.3 Kontraindikationer

Läkemedlet ska ej ges till patienter med känd överkänslighet mot pentamidin.

4.4 Varningar och försiktighet

Pentamidindiisetionat ska användas med särskild försiktighet hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion, hypertoni eller hypotoni, hyperglykemi eller hypoglykemi, leukopeni, trombocytopeni eller anemi.

Vid inhalationsbehandling: Astma eller känd risk för pneumothorax.

Patienten bör övervakas noga vid pentamidinbehandling eftersom biverkningarna kan vara allvarliga. Dödsfall orsakade av hypotoni, hypoglykemi, akut pankreatit och hjärtarytmier har rapporterats i samband med intramuskulär och intravenös administrering. Blodtryck innan behandlingen påbörjas ska fastställas och patienten ska ligga ner vid administrering av läkemedlet. Blodtrycket ska övervakas noggrant under administrering samt under regelbundna intervall tills behandlingen är avslutad.

Pentamidindiisetionat kan förlänga QT intervallet. Hjärtarytmier som indikerar QT-förlängning, såsom Torsade de Pointes, har rapporterats i enskilda fall vid pentamidinbehandling. Därför ska pentamidin användas med försiktighet hos patienter med kranskärslsjukdomar, historik av ventrikulär arytm, ojusterad hypokalemi och/eller hypomagnesemi, bradykardi (<50 slag i minuten) eller under samtidigt behandling med andra QT förlängande läkemedel.

Särskild försiktighet är nödvändig om QTc överstiger 500 msek under den tid som behandling med pentamidindiisetionat ges och kontinuerlig övervakning av hjärtat ska övervägas i detta fall. Om QTc-intervallet överstiger 550 msek ska alternativ behandling övervägas.

Laboratorietester Före, under och efter parenteral pentamidinbehandling rekommenderas regelbundna kontroller enligt följande:

- I. Ureahalten i blodet, kväve och serumkreatinin, dagligen under behandling.
- II. Fullständig blodstatus och trombocytantal, dagligen under behandling.
- III. Fasteblodglukos ska mätas dagligen under behandling samt under regelbundna intervall efter avslutad behandling. Hyperglykemi och diabetes mellitus, med eller utan föregående hypoglykemi har kunnat observeras upp till flera månader efter att behandlingen upphört.
- IV. Leverfunktionstester inklusive bilirubin, alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT/GOT) och alkalisk aminotransferas (ALAT/GPT). Om provresultaten vid baseline är normala och förblir normala under behandling, kontrollera en gång per vecka. När leverfunktionstester uppvisar en stegring från baseline och/eller levfunktionstesterna stiger under behandling, kontinuerlig ska prover tas kontinuerligt en gång per vecka såvida inte patienten står på annat hepatotoxiskt läkemedel, provtagning bör då ske var tredje till var femte dag.
- V. Serumkalций, provtagning en gång per vecka. Serummagnesium, provtagning två gånger i veckan.
- VI. Elektrokardiogram kontrolleras regelbundet.
- VII. Urin och serumelektrolyter ska analyseras dagligen under behandlingen.

Vid cerebrala symtom bör omedelbart blodsocker, serumkalций och EKG kontrolleras.

Fördelen med pentamidinbehandling i aerosolform hos patienter med hög risk för pneumothorax ska vägas mot de kliniska konsekvenserna av sådan behandlingsform.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet ska iakttas då pentamidindiisetionat ges samtidigt med:

- andra läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom fentiaziner, tricykliskt antidepressiva, terfenadin, astemizol, erytromycin intravenöst, halofantrin samt kinolonantibiotika (se 4.4 Varningar och försiktighet).
- foskarnet: risk för hypokalcemi

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av säkerheten för pentamidindiisetionat från gravida kvinnor saknas. Ett missfall under graviditetens första trimester har rapporterats när pentamindin i aerosolform använts profylaktiskt. Djurexperimentella data är ofullständiga. Pentamidindiisetionat ska ej ges till gravida kvinnor om inte strikt indikation föreligger och först sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

Inhalation ges i aerosolform varför gravida kvinnor ej bör vistas i behandlingsrummet för att undvika ofrivillig exponering.

Amning: Användning av pentamidindiisetionat är kontraindicerad hos ammande kvinnor och därför bör pentamindin ej ges till ammande kvinnor såvida inte behandlande läkare anser det som nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pentacarinat har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats, vilket bör beaktas vid bilkörning och precisionsbetonat arbete.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvensen redovisas enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Parenteral administrering

Upp till 50 % av patienterna får allvarliga biverkningar vid parenteral administrering, exempelvis hypotension, hypoglykemi, njurpåverkan.

Blodet och lymfsystemet:

Vanliga: leukopeni, trombocytopeni, anemi

Immunsystemet:

Sällsynta: anafylaktisk chock

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner vilket inkluderar anafylaktiska reaktioner och angioödem

Metabolism och nutrition:

Mycket vanliga: azotemi

Vanliga: hypoglykemi, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalcemi, hypomagnesemi

Sällsynta: diabetes mellitus, vilken kan debutera flera månader efter behandlingen

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: synkope, yrsel

Hjärtat:

Sällsynta: QT-förlängning, hjärtarytmi

Ingen känd frekvens: Torsade de Pointes, bradykardi

Blodkärl:

Vanliga: hypotension, blodvallning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Vanliga: hosta, bronkospasm

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående och kräkning, smakförändring

Sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar:

Vanliga: onormala leverfunktionstester

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: hudutslag, rodnad, klåda, toxisk epidermal nekrolys

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom

Njurar och urinvägar:

Mycket vanliga: akut njursvikt, makroskopisk hematuri

Vanliga: njurpåverkan med förhöjt kreatinivärde

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: retrosternal tryckkänsla

Mycket vanliga: lokala reaktioner med olika svårighetsgrad, allt ifrån obehag och smärta till induration, abscessbildning samt muskelnekros

Ingen känd frekvens: rabdomyolys har rapporterats vid intramuskulär injektion.

Gäller enbart intravenös administrering:

Stickningar och domningar i armar och ben samt minskad känslighet för beröring runt munnen har rapporterats hos både barn och vuxna. Biverkningarna inträffade under intravenös eller kort efter infusionens början men upphörde efter avslutad eller avbruten administrering.

Biverkningar som förekommer vid parenteral administrering kan förekomma sällsynt vid inhalation.

Inhalationsbehandling:

2-5 % av patienterna avbryter inhalation på grund av biverkningar, vanligen på grund av illamående eller hosta/bronkospasm.

Immunsystemet:

Sällsynta: anafylaktisk chock

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner vilket inkluderar anafylaktiska reaktioner, angioödem

Metabolism och nutrition:

Ingen känd frekvens: hypoglykemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Ingen känd frekvens: berusningskänsla

Hjärtat:

Ingen känd frekvens: bradykardi

Blodkärl:

Ingen känd frekvens: hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: lokala reaktioner med olika svårighetsgrad, allt ifrån hosta, andfåddhet, väsande eller pipande andning, bronkospasm, särskilt hos rökare och astmatiker. Profylaktisk inhalation av bronkodilaterare kan motverka dessa besvär.

Sällsynta: eosinofil pneumoni

Ingen känd frekvens: pneumothorax hos patienter som tidigare haft *Pneumocystis carinii* pneumoni.

Magtarmkanalen:

Vanliga: smakförändring, illamående

Ingen känd frekvens: akut pankreatit

Hud och subkutan vävnad:

Ingen känd frekvens: hudutslag

Njurar och urinvägar:

Ingen känd frekvens: njurinsufficiens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Ingen känd frekvens: feber, aptitminskning, trötthet

Pentamidindiisetionat kan förlänga QT-intervallet. Enstaka fall av Torsade de Pointes har rapporterats vid pentamidinbehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Behandlingen är symtomatisk. Hjärtarytmier, inkluderande Torsade de Pointes, har rapporterats vid överdosering.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer

ATC-kod: P01CX01

Pentamidin är en aromatisk diamidin. Det är ett anti-protozoiskt medel som påverkar DNA och folat-transformeringen genom hämning av RNA- och proteinsyntes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Pentamidin absorberas dåligt från mag-tarmkanalen och ges därför parenteralt eller som inhalation. Efter en intravenös dos på 4 mg/kg kroppsvikt uppnås en maximal plasmakoncentration på ca 600 ng/ml. Efter intravenös infusion sjunker plasmakoncentrationen för pentamidin snabbt under de två första timmarna till 1/20-del av maximal nivå, följt av mycket långsammare nedgång.

Efter parenteral administrering sker en bred spridning av pentamidin i kroppen och troligen ackumulering i viss vävnad, särskilt i lever och njurar. Efter intravenös administrering är distributionsvolymen av pentamidin ca 800 liter, men efter intramuskulär administrering är distributionsvolymen betydligt högre (>3 gånger). Plasmaclearance vid parenteral administrering är ca 250 l/timme och halveringstiden beräknas till 6 timmar efter intravenös infusion hos patienter med normal njurfunktion. Halveringstiden efter intramuskulär injektion var ca 9 timmar.

Vid administrering av pentamidin via nebulisator har kinetiska studier visat signifikanta skillnader i exponering i jämförelse med parenteral administrering. Administrering i aerosolform resulterade i en 10-faldig ökning i lavagevätska från bronkerna (BAL) och en 80-faldig ökning i BAL-sedimentkoncentration i jämförelse med erhållna värden vid likvärdig intravenös dosering.

Begränsade data indikerar att halveringstiden för pentamidin i BAL-vätska är längre än 10 till 14 dagar. Maximal plasmakoncentration efter inhalationsbehandling var ca 10 % av maxkoncentrationen efter likvärdiga intramuskulära doser och mindre än 5 % av maxkoncentrationen efter intravenös administrering. Detta indikerar att systemiska effekter efter inhalationsbehandling är mindre troligt.

Långtidseffekter på lungparenkym efter pentamidin i aerosolform är ej kända. Lungvolym och alveolär kapillardiffusion har emellertid inte visats påverkas av höga doser av pentamidin administrerat genom inhalation hos AIDS-patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hjälpämnen saknas.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Färdigberedd lösning för intravenös infusion är hållbar 24 timmar vid 2-8°C medan lösning för inhalation eller intramuskulär injektion ska användas omgående.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Färdigberedd lösning för intravenös infusion ska förvaras vid 2-8°C och måste användas inom 24 timmar medan lösning för inhalation eller intramuskulär injektion ska användas omgående.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 5x10 ml injektionsflaskor med gummipropp och aluminiumkapsyl.

6.6 Särskilda anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Användning och hantering

Beredning och spädning bör ske i skyddsbox (aseptiska förhållanden). Glasögon, munskydd, handskar och skyddsrock ska användas.

Efter beredning med vatten för injektionsvätskor ska pentamidin inte blandas med några andra injektionslösningar än glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml.

Intravenös infusion: Innehållet i injektionsflaskan spädes med 3 ml vatten för injektionsvätskor till en halt av 100 mg/ml. Önskad dos tillsättes till 500 ml glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml.

Intramuskulär administrering: Innehållet i en injektionsflaska spädes med 3 ml vatten för injektionsvätskor till en halt av 100 mg/ml.

Dosen bör om möjligt ej överstiga volymen 3 ml vid något injektionsställe. Därför kan innehållet i injektionsflaskan även spädas med 2 ml vatten för injektionsvätskor till en halt av 150 mg/ml.

Inhalation: Optimal partikelstorlek vid alveolär deposition är mellan 1 och 2 mikrometer. Innehållet i en injektionsflaska spädes med 6 ml vatten för injektionsvätskor. Denna färdigberedda lösning, som innehåller 300 mg pentamidindiisetionat, kan tillsättas direkt i lämplig nebulisator, t ex Respirgard II.

Alternativt kan 3 ml av den färdigberedda lösningen (som innehåller 150 mg pentamidindiisetionat) spädas med vatten för injektionsvätskor till 6 ml och därefter tillsättas lämplig nebulisator.

Inhalationsterapi ska helst äga rum i ett särskilt behandlingsrum bakom stängda dörrar och med adekvat ventilation. Endast personal som bär skyddsutrustning (glasögon, munskydd, handskar och skyddsrock) ska vistas i lokalen då nebulisator användes. Ett lämpligt och anpassat envägssystem bör användas så att nebulisatorn lagrar läkemedlet vid utandning och samlar upp exhalerad pentamidin i en behållare. Ett filter bör finnas vid utsuget som bör mynna direkt ut till yttre atmosfär. Kringstående personer ska undvika exponering av luftburen pentamidin från användning av nebulisator. Gravida och ammande kvinnor ska inte vistas i rummet.

Avfall

Allt material som har använts för spädning och administrering ska behandlas som riskavfall och hanteras enligt gällande rutiner för dylikt.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB
Box 30052
104 25 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

112131

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1990-06-29/ 2010-02-15

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-10-03