

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pentacarinat®300 mg

Lyofilizát pro přípravu injekčního/infuzního roztoku nebo roztoku do rozprašovače.

Účinná látka: pentamidin-diisetionát

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 injekční lahvička obsahuje 300 mg pentamidin-diisetionátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Lyofilizát pro přípravu injekčního/infuzního roztoku nebo roztoku do rozprašovače.

Bílý až krémově bílý prášek v injekční lahvičce, okamžitě rozpustný. Po rekonstituci čirý, téměř bezbarvý roztok bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe a terapie pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii*.

Viscerální a kožní leishmanióza.

Rané stádium trypanozomiázy s původcem *Trypanosoma gambiense*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Následující doporučené dávkování platí pro dospělé, dospívající, děti a kojence:

Pneumonie vyvolaná *Pneumocystis carinii*

Profylaxe

K profylaxi pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* se doporučuje inhalace pentamidinu (viz také „Způsob podání“).

K úvodu profylaxe by se mělo podávat 200 mg pentamidin-diisetionátu denně (je-li to nutné, po dobu 4 dnů), k další profylaxi 150 –200 mg každé 2 týdny nebo 300 mg jednou měsíčně.

Upozornění:

V současné době není zatím dávka pro inhalaci pentamidinu s konečnou platností stanovena. Optimální dávkování a optimální časový interval pro profylaxi PCP nelze zatím jednoznačně definovat.

Léčba

Pro léčbu pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* se doporučuje intravenózní infuze pentamidinu (viz také „Způsob podání“).

Podávají se 4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti denně, nejlépe pomalou intravenózní infuzí po dobu 60 minut. 14denní léčba je obvykle dostačující. V některých závažných případech může být nutné léčbu prodloužit. Celková doba léčby by neměla překročit 21 dnů.

Leishmanióza

3– 4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti denně

Viscerální: Nejvhodnější způsob podání Pentakarínátu je intramuskulární injekcí každý druhý den. Neměl by být přitom překročen počet 10 aplikací. Je však také možné navázat druhým léčebným cyklem, pokud to bude nutné.

Kožní: Léčivý přípravek Pentacarínat se podává intramuskulárně jednou nebo dvakrát týdně až do zotavení.

Trypanosomiáza

4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti jednou denně nebo každý druhý den. Léčivý přípravek Pentacarínat se aplikuje intramuskulárně nebo intravenózně ve formě infuze až do celkového počtu 7–10 aplikací (viz také „Způsob podání“).

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin:

V případě závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) je nutná úprava dávkování:

- V případě život ohrožující pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* je třeba podávat 4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti po dobu 7–10 dnů. Poté se dávka aplikuje každý 2. den až do celkového počtu alespoň 14 aplikací.
- V méně závažných případech pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* by měly být podávány 4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti každý 2.den.
- V případě trypanosomiázy a leishmaniózy by interval dávkování neměl být kratší než 48 hodin.

U mírnějších případů insuficience ledvin by mezi jednotlivými dávkami přípravku mělo uplynout vždy alespoň 36 hodin.

V případě insuficience jater a také u starších lidí není třeba dodržovat žádná zvláštní doporučení pro dávkování.

Děti a dospívající

Pro kojence, děti a dospívající platí rovněž výše uvedená doporučení pro dávkování.

Způsob podání

V závislosti na indikaci se Pentacarínat po přípravě aplikuje intramuskulárně nebo intravenózně ve formě infuze nebo se inhaluje ústy (nosní masky nejsou vhodné!).

Preventivní opatření při manipulaci / před aplikací

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před použitím viz bod 6.6.

Infuze/injekce by měla být aplikována se zvláštní opatřeními a jen ležícím pacientům (viz také bod 4.4).

Upozornění k inhalaci:

5 až 10 minut před inhalační léčbou by mělo být podán bronchodilatátor ve spreji (terbutalin nebo fenoterol).

Doporučené dávky vychází z klinických studií, které byly provedeny s nebulizátorem Respirgard II (VitalAire). Není-li uvedeno jinak, nejsou tyto výsledky přenositelné. Nelze předpokládat, že jiné typy nebulizátorů jsou stejně vhodné a vedly by ke stejným klinickým výsledkům. Protože patogeny u pneumonie vyvolané *Pneumocystis carinii* se nacházejí v alveolách (plicních sklípcích), je důležité, aby se rozprašované částice pentamidinu dostaly i tam. To je možné jen tehdy, pokud je velikost částic mezi 1 a 5 µm. Pro inhalační léčbu pentamidinem lze proto používat jen vhodné rozprašovače (nebulizátoru).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na účinnou látku pentamidin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože už po **jedné** injekci léčivého přípravku Pentacarinat může dojít k náhlému a výraznému poklesu krevního tlaku, měl by být injekční Pentacarinat podáván jen ležícím pacientům. Během a po infuzi/injekci by měla být zajištěna průběžná kontrola krevního tlaku. Měly by být zajištěny podmínky pro mimořádná léčebná opatření.

Léčivý přípravek Pentacarinat by měl být podáván s opatrností u pacientů s hypertenzí, hypotenzí, hyperglykemií, hypoglykemií, hypokalcémií, leukopenií, trombocytopenií nebo anémií a s poruchami funkce jater nebo ledvin. U těchto pacientů je indikováno zvláště pečlivé sledování příslušných laboratorních hodnot.

V souvislosti s léčbou pentamidinem po intravenózním a intramuskulárním podání byly hlášeny smrtelné případy závažného poklesu krevního tlaku, hypoglykemie, akutní pankreatitidy a poruch srdečního rytmu. Před podáním by měl být zkontrolován krevní tlak a pacient by si měl lehnout. Krevní tlak by měl být kontrolován i během podávání pentamidinu a pravidelně do konce léčby.

Také inhalační léčba by měla být prováděna s opatrností a pod lékařským dohledem. Pacienti by měli být sledováni, zda se u nich neobjeví symptomy závažných vedlejších účinků.

Při inhalaci pomocí rozprašovače (nebulizátoru) byly hlášeny bronchospazmy (viz bod 4.8), zejména u pacientů s astmatem v anamnéze nebo u kuřáků. Předchozím podáním inhalačního bronchodilatátoru lze snížit dráždění ke kašli i riziko bronchospasmů a zlepšit depozici aerosolu.

Pentamidin diisetionát může prodloužit QT interval. Při léčbě pentamidin-diisetionátem byly v ojedinělých případech hlášeny poruchy srdečního rytmu, jako např. torsade de pointes, které souvisejí s prodloužením QT intervalu. Pentamidin-diisetionát musí být proto podáván s opatrností u pacientů

se zvýšeným rizikem výskytu srdečních arytmí, jako jsou pacienti s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, se srdečními chorobami (např. ischemická choroba srdeční selhání), se známými ventrikulárními arytmii, s bradykardií (<50 tepů za minutu), s neléčenou hypokalémií a/nebo hypomagnezemií nebo při současném podávání přípravků prodlužujících QT intervaly (viz bod 4.5).

Zvláštní opatrnost je nutná v případě, že bude v důsledku léčby prodloužen QTc interval na více než 500 ms. V těchto případech je třeba zvážit kontinuální monitoraci srdečního rytmu. Pokud se interval QTc prodlouží na více než 550 ms, je třeba zvážit alternativní léčbu.

Další upozornění

Pravidelně by se měla provádět následující vyšetření:

- Stanovení dusíku a kreatininu v séru denně v průběhu léčby.
- Kompletní krevní obraz denně v průběhu léčby.
- Hladina cukru v krvi denně v průběhu léčby a v pravidelných intervalech po ukončení léčby. V některých případech se objevily i několik měsíců po ukončení léčby hyperglykemie a diabetes mellitus.
- Jaterní testy zejména bilirubin, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT). Pokud jsou výchozí hodnoty v normě a dochází pouze k malým změnám, postačí týdenní kontroly. Při zvýšených hodnotách před zahájením léčby nebo rostoucích hodnotách během léčby by měly být testy prováděny rovněž jednou týdně, pokud pacient není léčen dalšími hepatotoxickými přípravky, kdy se vyžaduje kontrola přibližně každých 3–5 dní.
- Vápník v séru jednou týdně, magnézium v séru dvakrát týdně.
- Analýza moči a stanovení elektrolytů v séru denně v průběhu léčby
- EKG v pravidelných intervalech.

Měl by být zvážen přínos inhalační léčby pentamidinem u pacientů s vysokým rizikem pneumotoraxu vzhledem ke klinickému dopadu pneumothoraxu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současné aplikaci dideoxyinosinu je třeba počítat se zvýšeným rizikem výskytu pankreatitidy. Současné podávání foscarnetu může vést k závažné poruše funkce ledvin a k hypokalcémii.

Při současné systémové léčbě pentamidinem a amfotericinem B je třeba počítat se závažnými poruchami funkce ledvin. Při inhalačním podávání pentamidinu nebyla nefrotoxicita u této interakce dosud popsána.

Opatrnost se doporučuje při současném podávání přípravků prodlužujících QT interval, jako např. fenothiazin, tricyklická antidepresiva, terfenadin, astemizol, erythromycin i.v., halofantrin a chinolony (viz také bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zkušenosti s aplikací pentamidinu u těhotných dosud neexistují nebo jsou velmi omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potrat byl hlášen po profylaktické inhalační aplikaci pentamidinu v prvním trimestru těhotenství. Pentacarinat nesmí být aplikován během těhotenství, pokud není léčba pentamidinem nezbytně nutná vzhledem ke klinickému stavu těhotné ženy.

Kojení

Informace o vylučování pentamidinu/metabolitů do mateřského mléka nejsou známy. Kojení by mělo být během léčby pentamidinem přerušeno.

Fertilita

O účincích pentamidinu na fertilitu neexistují žádné údaje z klinických studií ani experimentálních studiích na zvířatech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou žádné zkušenosti s ovlivněním schopnosti řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. S ohledem na možné nežádoucí účinky (např. pocity závratě, synkopy atd.) je však nutná opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje o četnosti nežádoucích účinků byly posuzovány na základě následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$)
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
méně časté ($\geq 1/1.000$ až $< 1/100$)
vzácné ($\geq 1/10.000$ až $< 1/1.000$)
velmi vzácné ($< 1/10.000$)
nejsou známy (četnost nelze z dostupných údajů určit)

Nežádoucí účinky spojené s parenterální léčbou

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Vzácné	Četnost není známa
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie; leukopenie a trombocytopenie, zčásti život ohrožující		
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému a anafylaktického šoku, zčásti život ohrožující

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Vzácné	Četnost není známa
Poruchy metabolismu a výživy	azotemie	hypoglykemie, hyperglykemie, diabetes mellitus (včetně přetrvávajícího), hypomagnezémie, hyperkalémie a hypokalcémie, zčásti život ohrožující		
Poruchy nervového systému		synkopy, závratě		parestezie končetin, hypestezie (periorální hypestezie, hypestezie obličeje). Tyto nežádoucí účinky se vyskytly během infuze nebo krátce po ní a po ukončení postupně zmizely.
Poruchy srdečního rytmu			prodloužení QT intervalu, arytmie, zčásti život ohrožující	torsade de pointes, bradykardie
Poruchy oběhového systému		hyper – a hypotenze, zčásti život ohrožující; kolaps oběhového systému; pocit horkosti		
Poruchy trávicího traktu		nauzea, zvracení, poruchy chuti	pankreatitida zčásti život ohrožující	
Poruchy jater a žlučníku		jaterní změny, patologické výsledky jaterních testů		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka		Stevens-Johnsonův syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	akutní selhání ledvin, zčásti život ohrožující hematurie			

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Vzácné	Četnost není známa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	lokální reakce: otoky, záněty a bolest vedoucí až ke zatvrdnutí, tvorba abscesů a nekróza svalů			rabdomyolýza po intramuskulárním podání

Nežádoucí účinky inhalační léčby

Třída orgánových systémů	Časté	Vzácné	Četnost není známa
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce včetně anafylaktické reakce, angioedému a anafylaktického šoku, zčásti život ohrožující
Poruchy metabolismu a výživy			hypoglykemie
Poruchy nervového systému			závratě
Poruchy srdečního rytmu			bradykardie
Onemocnění oka			zánět spojivek (po náhodném kontaktu aerosolu s očima)
Poruchy krevního oběhu			hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	lokální reakce různého stupně závažnosti: kašel, dyspnoe, sípání, bronchospasmus, zejména u kuřáků nebo astmatiků, kterému lze obvykle zabránit předchozím podáním bronchodilatátoru	eozinofilní pneumonie	pneumotorax (po předchozím PCP), vykašlávání krve
Poruchy trávicího traktu	poruchy chuti, nevolnost		slinění, retrosternální pálení, zvracení, akutní pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			vyrážka, urtikariální a makulopapulózní exantém
Poruchy ledvin a močových cest			selhání ledvin

Třída orgánových systémů	Časté	Vzácné	Četnost není známa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			horečka, snížená chuť k jídlu, únava

Upozornění:

Protože závažné, zčásti život ohrožující nežádoucí účinky (viz výše) nelze vyloučit ani při inhalační léčbě, měli by být pacienti pečlivě kontrolováni, zda se u nich nerozvinou závažné nežádoucí účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Po předávkování pentamidin-diisetionátem byly hlášeny poruchy srdečního rytmu, včetně torsade de pontes.

V případě intoxikace je terapie jen symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Chemoterapeutika, ATC skupina P01CX01

U antiprotozoika pentamidinu se jedná o aromatický diamidin, který působí prostřednictvím interakcí s DNA, zásahu do metabolismu kyseliny listové a inhibice syntézy RNA a proteinů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózní infuzi 4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti během 2 hodin je dosaženo maximální plazmatické hladiny přibližně 0,5 µg/ml; po intramuskulární injekci stejné dávky je maximální koncentrace v plazmě přibližně 0,2 µg/ml.

Doba	Intravenózní dávka (ng/ml)*	Intramuskulární dávka (ng/ml)*
20 min / 15 min	277± 184	96,2± 94,1
40 min / 30 min	330± 153	199± 59,0
1 hod.	404± 251	170± 51,2
2 hod.	484± 474	92,5± 25,1
4 hod.	33,7± 20,8	40,1± 7,1
8 hod.	19,3± 16,9	22,9± 8,0
12 hod.	9,6± 8,2	13,9± 5,5
24 hod.	2,9± 1,4	6,6± 3,5

*Uvedena je průměrná hodnota se standardní odchylkou.

Kromě toho jsou zjišťovány následující farmakokinetické parametry:

Parametry	Intravenózní dávka*	Intramuskulární dávka*
plazmatická clearance (l/hj)	248± 91	305± 81
eliminační poločas (h)	6,4± 1,3	9,4± 2,0
zdánlivý distribuční objem (l)	140± 93	924± 404
zdánlivý distribuční objem v Steady state (l)	821± 535	2724± 1066
renální eliminace nezměněné substance ve 24 hod. (%)	2,5	4,1
renální clearance (l/h)	6,2± 3,6	15,4± 14,9

*Uvedena je průměrná hodnota se standardní odchylkou.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V různých toxikologických testech byly u všech druhů laboratorních zvířat pozorovány především symptomy toxicity, které byly způsobeny hypotenzí a depresí CNS. Hypotenze byla nejvýraznější u intravenózní bolusové aplikace. Při opakovaném podávání dochází k adaptaci. Symptomy se časem zmírňují a vyskytují se méně často.

Ve studiích toxicity na psech a potkanech bylo pozorováno především nefrotoxické působení, ale nebyl prokázán žádný vliv na morfologickou strukturu a hmotnost ledvin.

Studie na potkanech rovněž prokázaly poškození jater. I zde nebyla morfologie jater změněna; hmotnost jater byla stejně jako u psů zvýšená. Po 3 týdnech rekonvalescence byly patologické hodnoty jaterních testů potkanů opět normální.

Lokální tolerance u obou těchto studovaných druhů byla velmi špatná. U králíka se naopak při intravenózní a intraarteriální aplikaci neprokázaly žádné relevantní lokální reakce.

Teratologický test na králících prokázal mírný toxický účinek na plod, který lze částečně vysvětlit maternálním toxickým efektem.

Výzkumy embryotoxicity u jiného živočišného druhu ani studie na zvířatech týkající se plodnosti a možného poškození při aplikaci během fetálního období a laktace nebyly provedeny.

U lidí nejsou žádné zkušenosti s bezpečností aplikace během těhotenství a kojení. Informace o vylučování účinné látky do mateřského mléka nejsou známy.

Pentamidin-diisetionát může v zásadě interagovat s DNA. Látka však byla v několika in vitro a in vivo testech mutagenity nenápadná. Mutagenní potenciál látky však byl v několika in vitro a in vivo testech mutagenity hodnocen jako slabý.(??)

Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam dalších pomocných látek

Žádný

6.2 Inkompatibility

Kromě vody pro injekce, roztoku glukózy a fyziologického roztoku (0,9 %) by léčivý přípravek Pentacarinat 300 mg neměl být mísen s žádnými jinými látkami.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Injekční lahvičku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologických důvodů by měl být roztok ihned spotřebován. Pokud není roztok použit okamžitě, je uživatel až do použití odpovědný za dobu a podmínky uchovávání.

Doba uchovávání by za normálních okolností neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení po 1, 5, 10, 20 a 100 injekčních lahvičkách

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a jiné pokyny k manipulaci

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Aby se při aplikaci léčivého přípravku Pentacarinat jako aerosolu minimalizovala kontaminace vnitřního prostředí, měly by být příslušné provozní místnosti často a intenzivně větrány a během inhalačních přestávek by měly být inhalátory vypnuty.

Léčivý přípravek Pentacarinat se před použitím rozpustí v přibližně 5 ml vody pro injekce.

Pro intravenózní infuzi se potom požadovaná dávka smíchá s 50–200 ml roztoku glukózy nebo fyziologického roztoku (0,9 %). Jiné infuzní roztoky by se neměly používat.

Pro inhalaci lze potřebnou dávku před podáním v rozprašovači (nebulizátoru) v případě potřeby zředit s vodou pro injekce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI v SRN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
poštovní adresa:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Fax: (01 80) 2 22 20 11
E-mail: medinfo.de@sanofi.com

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

-

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE (SRN)

Datum první registrace: 20. 3. 1989
Datum prodloužení registrace: 10. 6. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

říjen 2013

11. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Na lékařský předpis.
