

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pentamidine Tillomed 300 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten tai jauhe sumutinliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 300 mg pentamidiini-di-isetionaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten tai jauhe sumutinliuosta varten
Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe/kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Pentamidine Tillomed on tarkoitettu aikuisille ja lapsille

- *Pneumocystis jirovecii* (aikaisemmin *Pneumocystis carinii*) -keuhkokuumeen ennaltaehkäisyyn ja hoitoon
- viskeraalisen leishmaniaasin ja iholeishmaniaasin hoitoon
- *Trypanosoma brucei gambiense* -loisen aiheuttaman ihmisen afrikkalaisen trypanosomiaasin ensimmäisen vaiheen hoitoon.

Alkueläinlääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Seuraavat annossuositukset koskevat aikuisia, nuoria, lapsia ja vauvoja:

Pneumocystis jirovecii (aikaisemmin *Pneumocystis carinii*) -keuhkokuume

Ennaltaehkäisy

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen ennaltaehkäisyyn suositellaan pentamidiini-inhalaatiota (ks. ”Antotapa”).

Inhalaationa otettava aikuisten annos on 150 mg pentamidiini-di-isetionaattia kahden viikon välein tai yksi 300 mg:n annos kerran kuukaudessa.

Hoito

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen hoitoon suositellaan lääkevalmisteen antamista hitaana laskimoinfuusiona (ks. ”Antotapa” jäljempänä).

4 mg pentamidiini-di-isetionaattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa, mieluiten 60 minuuttia kestäväenä hitaana laskimoinfuusiona. Suositeltu *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen hoidon kesto on 21 vuorokautta.

Leishmaniaasi

Viskeraalinen leishmaniaasi: 3-4 mg pentamidiini-di-isetionaattia painokiloa kohti injektiona lihakseen joka toinen päivä. 10 annoksen enimmäismäärää ei saa ylittää. Tarvittaessa voidaan kuitenkin antaa toinen hoitojakso.

Iholeishmaniaasi: 3-4 mg pentamidiini-di-isetionaattia painokiloa kohti injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon joka toinen päivä 3-4 annoksen verran.

Ihmisen afrikkalainen trypanosomiaasi

4 mg kerran vuorokaudessa tai joka toinen päivä. Yhteensä 7-10 pentamidiiniannosta annetaan injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon (ks. ”Antotapa”).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosta on muutettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <10 ml/min):

- Henkeä uhkaavan *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen tapauksessa annetaan 4 mg pentamidiini-di-isetionaattia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa 7-10 vuorokauden ajan. Tämän jälkeen annos annetaan joka toinen päivä, kunnes potilas on saanut yhteensä ainakin 14 annosta.
- Lievemmän *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeen tapauksessa annetaan 4 mg pentamidiini-di-isetionaattia painokiloa kohti joka toinen päivä.
- Trypanosomiaasin ja leishmaniaasin tapauksessa annosväli ei saa olla alle 48 tuntia. Lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annosvälin tulee olla vähintään 36 tuntia.

Maksan vajaatoiminta:

Ei erityisiä annossuosituksia. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, hoidon jatkamisen hyötyjen on oltava mahdollista riskiä suurempia.

Iäkkäät potilaat:

Ei erityisiä annossuosituksia.

Pediatriset potilaat:

Yllä kuvatut annossuositukset koskevat myös vauvoja, lapsia ja nuoria.

Antotapa

Lihakseen, laskimoon tai inhalaatioon käyttökuntoon saattamisen / laimentamisen jälkeen.

Käyttöaiheesta riippuen lääkevalmiste annetaan injektiona lihakseen, infuusiona laskimoon tai inhalaationa (nenämaski ei sovellu antoon).

Infuusio/injektio on annettava erityisen varovasti, ja potilaan on oltava makuuasennossa (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Inhalaatiota koskevia huomioita:

Koska *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuumeessa taudinaiheuttajat sijaitsevat keuhkorakkuloissa, myös sumutteena annosteltavien pentamidiinihiukkasten on tärkeää päästä niihin. Optimaalinen hiukkaskoko keuhkorakkuloihin kulkeutumiselle on 1-5 mikronia. Siksi inhalaatiohoitona annettavan pentamidiinin saa annostella ainoastaan sopivilla lääkesumuttimilla.

Liuos tulee antaa inhalaationa heti valmistamisen jälkeen käyttämällä sopivaa lääkesumutinta, kuten Respirgard II -sumutinta (Marquest Medical Products Inc. -yhtiön tavaramerkki), mukautettua Acorn system 22 -järjestelmää (Medic-Aid-yhtiön tavaramerkki) tai muuta vastaavaa laitetta, jossa on joko kompressori tai jossa käytetään seinähappea virtausnopeudella 6-10 litraa/min.

Lääkesumutinta on käytettävä tyhjässä, hyvin ilmastoidussa huoneessa. Lääkesumuttimen käytön aikana huoneessa saa olla vain asianmukaisiin suojaruosteisiin (maski, suojalasit, käsineet) pukeutunutta hoitohenkilökuntaa.

On käytettävä soveltuvaa, hyvin sovitettua yksisuuntaista järjestelmää, jolloin lääkesumuttimen varastoi aerosolimuodossa olevan lääkkeen uloshengityksen aikana ja dispergoi uloshengitetyn pentamidiinin säiliöön. Poistoletkuun on asetettava sopiva suodatin ilman saastumisen vähentämiseksi. On suositeltavaa käyttää sopivaa poistoletkua, joka tyhjenee suoraan ikkunan läpi ulkoilmaan. On varottava, etteivät ohikulkijat altistu poistoilmalle.

Kaikkien sivullisten (mukaan lukien hoitohenkilökunta, naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaana olevat naiset, lapset ja astmaa sairastavat henkilöt) on varottava altistumista lääkesumuttimen käytöstä syntyvälle hengitysilman pentamidiinille.

Kun pentamidiinia käytetään aerosolina, sisäilman kontaminoituminen tulee minimoida huolehtimalla kyseisten hoituhuoneiden usein toistuvasta ja perusteellisesta tuuletuksesta, ja inhalaatiojärjestelmän virta on kytkettävä pois inhalaatiotaukojen ajaksi.

Annosvastaavuus: 4 mg pentamidiini-di-isetionaattia sisältää 2,3 mg pentamidiiniemästä; 1 mg pentamidiiniemästä vastaa 1,74 mg:aa pentamidiini-di-isetionaattia.

Syrjäytysarvo: 300 mg pentamidiini-di-isetionaattia syrjäyttää noin 0,15 ml vettä.

Potilaan tulee ottaa bronkodilataattoria annossumuttimesta 5-10 minuuttia ennen inhalaatiohoitoa. Lääkesumuttimen käytön jälkeen on raportoitu bronkospasmia (ks. kohta 4.8). Sitä on havaittu etenkin potilailla, jotka tupakoivat tai joilla on anamneesissa astma. Tätä vaikutusta voidaan hillitä hoitoa edeltävällä bronkodilataattorien käytöllä.

Vain kirkasta, käytännössä hiukkasia sisältämätöntä liuosta saa käyttää.

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pentamidiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on hypertensio, hypotensio, hyperglykemia, hypoglykemia, hypokalsemia, leukopenia, trombosytopenia, anemia tai maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Näiden potilaiden kohdalla kyseisiä laboratorioarvoja on syytä seurata erityisen tarkasti.

Laskimoon ja lihakseen annetun pentamidiinihoidon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita hypotension, hypoglykemian, akuutin haimatulehduksen ja sydämen rytmihäiriöiden tapauksia. Ennen lääkkeen antoa potilaalta on mitattava verenpaine selinmakuulla. Verenpaine saattaa laskea äkillisesti ja rajusti pentamidiini-injektion jälkeen, joten potilaan on oltava makuuasennossa lääkevalmistetta annettaessa. Verenpainetta on seurattava jatkuvasti pentamidiinin annon aikana ja säännöllisesti hoidon päättymiseen asti.

Myös inhalaatiohoito on toteutettava varovaisesti ja lääkärin valvonnassa. Potilasta on seurattava vaikeisiin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden varalta.

Lääkesumuttimella toteutetun inhalaatiohoidon yhteydessä on raportoitu bronkospasmia (ks. kohta 4.8) etenkin potilailla, jotka tupakoivat tai joilla on anamneesissa astma. Inhaloitavan

bronkodilataattorin käyttö ennen hoitoa vähentää yskimistä ja bronkospasmeja ja tehostaa aerosolin kulkeutumista keuhkoihin.

Pentamidiini-di-isetionaatti voi pidentää QT-aikaa. QT-ajan pidentymiseen viittaavia sydämen rytmihäiriöitä, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa, on toisinaan raportoitu pentamidiini-di-isetionaattihoidon aikana. Siksi pentamidiini-di-isetionaattia on käytettävä varoen potilaille, joilla on suurentunut sydämen rytmihäiriöiden riski. Tämä koskee esimerkiksi potilaita, joilla on pitkä QT -oireyhtymä, sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta), tiedossa olevia kammioarytmioita, bradykardia (<50/min), hoitamaton hypokalemia ja/tai hypomagnesemia, ja potilaita, jotka saavat pentamidiini-di-isetionaattia samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5). QTc-ajan seuranta on tarpeen, jos potilaalla on tiedossa oleva tai epäilty sydänsairaus tai jos hän käyttää samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos QTc-aika on hoidon aikana yli 500 ms. Näissä tapauksissa on syytä harkita sydämen toiminnan jatkuvaa seurantaa. Jos QTc-aika on yli 550 ms, on syytä harkita jotakin vaihtoehtoista hoitoa.

Muut varotoimet

Seuraavat tutkimukset on tehtävä säännöllisesti:

- Veren ureatyyppi ja seerumin kreatiniini päivittäin hoidon aikana.
- Täydellinen verokuva jokaisena hoitopäivänä.
- Paastoverensokeri jokaisena hoitopäivänä ja säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen. Joissakin tapauksissa hyperglykemia ja diabetes ovat ilmenneet useita kuukausia hoidon päättymisen jälkeen.
- Maksan toimintakokeet, etenkin bilirubiini, alkalinen fosfataasi, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT). Jos lähtöarvot ovat normaalit ja hoidon aikana havaitaan vain vähäisiä muutoksia, määritysten tekeminen viikoittain riittää. Jos lähtöarvot tai hoidon aikaiset arvot ovat koholla, kokeet tulee tehdä kerran viikossa, paitsi jos potilas saa muita maksatoksisia lääkeaineita. Tällöin arvot on tarkistettava noin 3-5 päivän välein.
- Seerumin kalsium kerran viikossa, seerumin magnesium kahdesti viikossa.
- Virtsakoe ja seerumin elektrolyyttien määrittäminen päivittäin hoidon aikana.
- Sydänsähkökäyrä säännöllisin väliajoin.

Pentamidiini-inhalaatiohoidon hyötyjä ja ilmarinnan kliinisiä seurauksia on punnittava potilailla, joilla on suuri ilmarinnan kehittymisen riski.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Didanosiinin samanaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut haimatulehduksen riski.

Foskarneetin samanaikainen anto voi aiheuttaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja hypokalsemiaa.

Systeemiseen pentamidiinihoitoon ja amfoterisiini B -hoitoon voi liittyä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Pentamidiini-inhalaatiohoidon yhteydessä ei ole kuvattu munuaistoksisia yhteisvaikutuksia.

Varovaisuutta suositellaan, jos samanaikaisesti käytetään QT-aikaa pidentäviä valmisteita, kuten fentiaatsiinia, trisyklisiä masennuslääkkeitä, terfenadiinia, astemitsolia, laskimoon annettavaa erytromysiiniä, halofantriinia ja kinoloneja (ks. myös kohta 4.4).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pentamidiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta tai on vain hyvin vähän kokemusta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ennaltaehkäisevästi käytetyn pentamidiini-inhalaation jälkeen raportoitiin keskenmeno. Pentamidine Tillomed -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa pentamidiinilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pentamidiini tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetys on lopetettava pentamidiinihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Pentamidiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä eikä eläimillä tehdyistä tutkimuksista peräisin olevia tietoja.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pentamidiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Varovaisuutta suositellaan ottaen huomioon mahdolliset haittavaikutukset (esim. heitehuimaus, pyörtyminen, jne.).

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset parenteraalisen annon yhteydessä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	<i>Yleinen</i>	Anemia, leukopenia ja trombosytopenia*
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon</i>	Yliherkkyyshäiriöt, kuten anafylaktinen reaktio, angioedeema ja anafylaktinen sokki*
Aineenvaihdunta ja ravitus	<i>Hyvin yleinen</i>	Atsotemia
	<i>Yleinen</i>	Hypoglykemia, hyperglykemia, diabetes (myös pitkäkestoinen), hypomagnesemia, hyperkalemia ja hypokalsemia*
Hermosto	<i>Yleinen</i>	Pyörtyminen ja heitehuimaus
	<i>Tuntematon</i>	Raajojen parestesia, hypestesia (perioraalinen hypestesia, kasvojen hypestesia)#
Sydän	<i>Harvinainen</i>	QT-ajan pidentyminen, rytmihäiriöt*
	<i>Tuntematon</i>	Kääntyvien kärkien takykardia, bradykardia
Verisuonisto	<i>Yleinen</i>	Hypertensio tai hypotensio*, verenkiertokollapsi, punastuminen
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i>	Pahoinvointi, oksentelu, makuaistin häiriöt
	<i>Harvinainen</i>	Haimatulehdus*
Maksa ja sappi	<i>Yleinen</i>	Maksan muutokset, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa
Iho ja ihonalainen kudosis	<i>Yleinen</i>	Ihottuma
	<i>Tuntematon</i>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Munuaiset ja virtsatie	<i>Hyvin yleinen</i>	Akuutti munuaisten vajaatoiminta*, makroskooppinen hematuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen</i>	Paikallisreaktiot: vaihtelevat vaikeusasteeltaan turvotuksesta, tulehduksesta ja kivusta kovettumaan, paiseen muodostumiseen ja lihasnekroosiin
	<i>Tuntematon</i>	Rabdomyolyyysi lihakseen annon jälkeen

*mahdollisesti henkeä uhkaava

#Näitä esiintyi laskimoinfuusion aikana tai pian sen jälkeen, ja ne korjaantuivat infuusion päättämisen tai keskeyttämisen jälkeen

Haittavaikutukset inhalaationa annon yhteydessä

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon</i>	Yliherkkyysoireet, kuten anafylaktinen reaktio, angioedeema ja anafylaktinen sokki (mahdollisesti henkeä uhkaava)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Tuntematon</i>	Hypoglykemia
Hermosto	<i>Tuntematon</i>	Heitehuimaus
Silmät	<i>Tuntematon</i>	Sidekalvotulehdus (aerosolin päästyä vahingossa kosketuksiin silmien kanssa)
Sydän	<i>Tuntematon</i>	Bradykardia
Verisuonisto	<i>Tuntematon</i>	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen</i>	Vaikeusasteeltaan vaihtelevat paikallisreaktiot: yskä, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, bronkospasmi etenkin tupakoijilla ja astmapotilailla, yleensä vältettävissä hoitoa edeltävällä bronkodilataattorin avulla
	<i>Harvinainen</i>	Eosinofiilinen keuhkokuume
	<i>Tuntematon</i>	Ilmarinta (aiemman <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuumeen (PCP) jälkeen), veren yskiminen
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i>	Makuhäiriö, pahoinvointi
	<i>Tuntematon</i>	Syljenerityksen lisääntyminen, rintalastan takainen korventava tunne, oksentelu, akuutti haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Tuntematon</i>	Ihottuma, nokkosihottuman kaltainen ja makulopapulaarinen ihottuma, epidermaalinen nekrolyysi
Munuaiset ja virtsatie	<i>Tuntematon</i>	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Tuntematon</i>	Kuume, ruokahalun heikentyminen, väsymys

Huom:

Koska vaikeiden ja toisinaan henkeä uhkaavien haittavaikutusten (ks. yllä) mahdollisuutta ei voida sulkea pois pentamidiini-inhalaatiohoidon aikana, potilaita on seurattava tiiviisti vaikeiden haittavaikutusten varalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Sydämen rytmihäiriöitä, kuten kääntyvien kärkien takykardiaa, on raportoitu pentamidiini-dietionaatin yliannostuksen yhteydessä.

Hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkueläimiin vaikuttavat lääkeaineet, leishmaniaasi- ja trypanosomiaasilääkkeet, muut leishmaniaasi- ja trypanosomiaasilääkkeet
ATC-koodi: P01CX01.

Vaikutusmekanismi

Alkueläimiä tuhoava pentamidiini on aromaattinen diamidiini, joka vaikuttaa DNA-interaktioiden kautta häiritsemällä foolihapon metaboliaa ja estämällä RNA- ja proteiinisynteesiä.

Resistenssimekanismi

Leishmania spp. -lajien pentamidiiniresistenssi johtuu monista tekijöistä ja välittyy useiden pentamidiinin kuljetusta loiseen ja loisesta pois muuttavien, energiariippuvaisten molekyyli-pumppujen kautta. Kolmen pentamidiinin kuljetuksesta vastaavan erilaisen kuljettajaproteiinin muutoksista voi seurata resistenssi. Näitä ovat esimerkiksi ATP:tä sitova kasettikuljettaja (ABC-kuljettajaproteiini), pentamidiiniresistenssiproteiini 1 (PRP1) ja P-glykoproteiinin homologi, joka aiheuttaa pentamidiinin ulosvirtausta loisesta. Pentamidiinille herkät *L. infantum* -amastigootit voivat tulla resistenteiksi pentamidiinille, jos niihin transfektoidaan PRP1-geenejä. Kalsiuminestäjä verapamiili (terapeuttisina pitoisuuksina) voi kumota PRP1-geenin vaikutuksen ja palauttaa pentamidiiniherkkyyden *in vitro*. *T. brucei gambiense* -loisessa on tunnistettu akvaporinigeenin (akvaglyseroporiini TbAQP2) mutaatioita, jotka aiheuttavat ristiresistenssiä sekä pentamidiinille että melaminofenyyliaarsenilääkkeille (melarsoprol/symelarsaani). Pentamidiini sitoutuu villityypin akvaglyseroporiiniin nanomolaarisina pitoisuuksina ja inaktivoi porinikanavan, joka auttaa ylläpitämään osmoottista tasapainoa ja luenneiden aineiden kaksisuuntaista virtausta. Mutaatiot estävät pentamidiinia sitoutumasta tähän kanavaproteiiniin.

5.2. Farmakokinetiikka

Kun laskimoon annetaan infuusiona 4 mg pentamidiini-di-isetionaattia painokiloa kohti 2 tunnin aikana, plasmassa saavutettava enimmäispitoisuus on noin 0,5 µg/ml. Kun sama annos annetaan injektiona lihakseen, plasman enimmäispitoisuus on noin 0,2 µg/ml.

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

* Keskiarvo ja keskihajonta.

Lisäksi määritettiin seuraavat farmakokineettiset parametrit:

Parametri	anto laskimoon*	anto lihakseen*
Plasmapuhdistuma (l/h)	248 ± 91	305 ± 81
Eliminaation puoliintumisaika (h)	6,4 ± 1,3	9,4 ± 2,0
Näennäinen jakautumistilavuus (l)	140 ± 93	924 ± 404
Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa (l)	821 ± 535	2724 ± 1066
Muuttumattoman lääkeaineen eliminaatio munuaisten kautta 24 tunnin kuluessa (%)	2,5	4,1
Munuaispuhdistuma (l/h)	6,2 ± 3,6	15,4 ± 14,9

* Keskiarvo ja keskihajonta.

Ihmisellä tehdyt kinetiikkatutkimukset paljastivat merkitseviä eroja lääkesumuttimella annon ja parenteraalisen annon välillä. Aerosolin anto suurensi bronkoalveolaarisen huuhtelun (BAL) supernatanttinesteen määrän 10-kertaiseksi ja BAL-sedimentin pitoisuuden 80-kertaiseksi verrattuna vastaavilla laskimoon annetuilla annoksilla saavutettuihin tuloksiin.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että pentamidiinin puoliintumisaika BAL-liuoksessa on yli 10-14 vuorokautta. Inhalaatiohoidon jälkeen plasmassa todetut huippupitoisuudet olivat noin 10 % pitoisuuksista, jotka todettiin vastaavien lihakseen annettujen annosten jälkeen, ja alle 5 % pitoisuuksista, jotka todettiin laskimoon annon jälkeen. Tämä viittaa siihen, että systeemiset vaikutukset ovat epätodennäköisempiä, jos lääke annetaan inhalaationa.

Aerosolimuodossa olevan pentamidiinin pitkäkestoisia vaikutuksia keuhkoparenkyymin ei tunneta. AIDS-potilaille inhalaationa annettujen suurten pentamidiiniannosten ei kuitenkaan ole osoitettu vaikuttavan keuhkojen tilavuuteen tai keuhkorakkuloiden hiussuonten diffuusion.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erilaisissa toksikologisissa testeissä kaikilla lajeilla todettiin hypotension ja keskushermostolaman oireita. Hypotensio oli voimakkainta laskimoon annetun bolusinjektion yhteydessä. Pidempien antoaikojen yhteydessä havaitaan adaptaatiota. Oireet muuttuvat lievemmiksi annon aikana, ja niitä esiintyy harvemmin.

Munuaistoksisia vaikutuksia todettiin pääasiassa koirilla ja rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa, mutta munuaisten morfologiseen rakenteeseen ja painoon kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu.

Rottatutkimuksissa saatiin näyttöä myös maksavaurioista. Maksan morfologiassa ei tapahtunut muutoksia, mutta maksan paino nousi, ja tätä todettiin myös koirilla. Kolmen viikon toipumisjakson jälkeen rottien patologiset maksan toimintakoetulokset palautuivat normaaleiksi.

Paikallinen siedettävyyden oli näillä kahdella lajilla hyvin heikkoa. Kaniineiden kohdalla laskimoon ja valtimoon tapahtuneen annon aikana ei kuitenkaan havaittu merkkejä merkittävistä paikallisreaktioista.

Kaniineilla tehdyt teratologiset tutkimukset paljastivat vähäistä sikiötoksisuutta, joka saattaa osittain selittyä emoon kohdistuvalla toksisella vaikutuksella.

Alkiotoksisuustutkimuksia toisella eläinlajilla ja hedelmällisyyttä sekä gestaatio- ja laktaatiovaiheen aikaisen käytön mahdollisia haittoja koskevia eläintutkimuksia ei ole tehty.

Pentamidiini-di-asetonaatilla voi periaatteessa olla interaktioita DNA:n kanssa. Aineella ei kuitenkaan ollut mitään huomionarvoisia vaikutuksia mutageenisuustesteissä *in vitro* ja *in vivo*.

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Ei ole

6.2. Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3. Kesto aika

3 vuotta

Avaamisen jälkeen:

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Injektionesteisiin käytettävällä vedellä käyttökuntoon saatetun valmiste on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 36 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa. Liuos säilyy myös stabiilina 60 tuntia 20-25 °C:n lämpötilassa alkuperäispakkauksessa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennuksen jälkeen:

Natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml [0,9 %]) PVC-pussiin tai glukoosi-injektionesteellä (50 mg/ml [5 %]) PVC-pussiin käyttökuntoon saatetun valmiste on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 36 tuntia 20-25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi, ellei laimennukseen käytetty menetelmä poista mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun, käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

20 ml:n kirkas, tyyppin I lasista valmistettu injektio pullo, joissa on tummanharmaa bromobutyylimuovipäällystä ja irti napsautettava korkki.

Pakkauskoot: 1 tai 5 injektio pulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio-/infuusionesteen tai sumutinliuoksen valmistelu

Kuiva-aine on saatettava käyttökuntoon vetokaapissa. Suojalaseja, suusuojusta, käsineitä ja suojatakkaa on käytettävä. Käyttökuntoon saattaminen tehdään lisäämällä 5 ml steriiliä injektioneisteisiin käytettävää vettä aseptisesti. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 60 mg pentamidiini-di-isetionaattia.

Injektio-/infuusioneste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääke on kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Injektionpullo on hävitettävä, jos näkyviä hiukkasia havaitaan.

Laskimoinfuusiota varten tarvittava määrä eli enintään 5 ml (300 mg) pentamidiini-di-isetionaattia vedetään injektionpullosta ja siirretään infuusiopussiin, joka sisältää 50-200 ml glukoosi-injektionestettä (50 mg/ml [5 %]) tai natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml [0,9 %]). Laimennettu liuos sekoitetaan varovasti kääntelemällä. Muita infuusionesteitä ei saa käyttää.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Injektionpulloon jäänyt käyttämätön liuos tulee hävittää.

Inhalaatioon tarvittava annos voidaan tarpeen mukaan jatkolaimentaa injektioneisteisiin käytettävällä vedellä ennen lääkesumuttimella antoa.

Hävittämistä koskevat ohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41989

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[Täytetään kansallisesti]>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.07.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pentamidine Tillomed 300 mg pulver till injektions/infusions/nebulisatorvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 300 mg pentamidindiisetionat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions/infusions/nebulisatorvätska, lösning

Vitt till benvitt frystorkat pulver/kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Pentamidine Tillomed är avsett för vuxna och barn för

- profylax och behandling av pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*) (PCP)
- behandling av visceral och kutan leishmaniasis
- behandling av första stadiet av afrikansk trypanosomiasis hos människa orsakad av *Trypanosoma brucei gambiense*.

Officiella riktlinjer om lämplig användning av medel mot protozoer ska beaktas.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Följande dosrekommendationer gäller för vuxna, ungdomar, barn och spädbarn:

Pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii*

Profylax

För profylax av pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* rekommenderas inhalation av pentamidin (se "Administreringsätt").

Inhalationsdosen för vuxna är 150 mg pentamidindiisetionat varannan vecka eller 300 mg en gång i månaden.

Behandling

För behandling av pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* rekommenderas långsam intravenös infusion av läkemedlet (se nedan "Administreringsätt").

4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt administreras en gång dagligen, helst via långsam intravenös infusion under 60 minuter. Rekommenderad behandlingslängd för PCP är 21 dagar.

Leishmaniasis

Visceral leishmaniasis: 3-4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt varannan dag administrerat genom intramuskulär injektion. Antalet doser får inte överskrida 10. Det är dock möjligt att administrera en andra behandlingscykel vid behov.

Kutan leishmaniasis: 3-4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt varannan dag med 3-4 doser genom intramuskulär injektion eller intravenös infusion.

Afrikansk trypanosomiasis hos människa

4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt en gång dagligen eller varannan dag via intramuskulär injektion eller intravenös infusion, upp till totalt 7-10 doser (se ”Administreringssätt”).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion:

Vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <10 ml/min) krävs dosjustering:

- För livshotande pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* ska 4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt ges en gång dagligen i 7-10 dagar. Därefter ges dosen varannan dag till totalt minst 14 doser.
- I mindre svåra fall av pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* ska 4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt ges varannan dag.
- För trypanosomiasis och leishmaniasis ska doseringsintervallet vara minst 48 timmar. I lindrigare fall av nedsatt njurfunktion ska doseringsintervallet vara minst 36 timmar.

Nedsatt leverfunktion:

Inga särskilda doseringsrekommendationer. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska fördelarna med fortsatt behandling vägas mot den potentiella risken.

Äldre:

Inga särskilda doseringsrekommendationer.

Pediatrisk population:

Doseringsrekommendationerna som ges ovan gäller för spädbarn, barn och ungdomar.

Administreringssätt

För intramuskulär eller intravenös användning eller användning genom inhalation efter beredning/spädning.

Läkemedlet administreras genom intramuskulär injektion, intravenös infusion eller inhalation (näsmask är inte lämplig) beroende på indikation.

Infusionen/injektionen ska utföras med extra varsamhet och med patienten i liggande ställning (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Anmärkingar om inhalation:

Eftersom patogenerna vid pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* finns i lungblåsorna (alveoler) är det viktigt att de nebuliserade pentamidinpartiklarna också hamnar där. Den optimala partikelstorleken för alveolär desposition är mellan 1 och 5 mikrometer. Därför ska endast lämpliga nebulisatorer användas för inhalationsbehandling med pentamidin.

Den nyss beredda lösningen ska administreras genom inhalation med hjälp av en lämplig nebulisator, t.ex. Respirgard II (varumärke som tillhör Marquest Medical Products Inc.), Modified Acorn system 22 (varumärke som tillhör Medic-Aid) eller motsvarande produkt med antingen en kompressor eller rörledd syrgas vid en flödes hastighet på 6 till 10 liter/minut.

Nebulisatorn ska användas i ett tomt och välventilerat rum. Endast personal som bär tillräcklig skyddsutrustning (munskydd, skyddsglasögon, skyddshandskar) ska befinna sig i rummet när nebulisatorerna används.

Ett lämpligt och väl anpassat envägssystem ska användas så att nebulisatorn lagrar läkemedlet i aerosolform under utandningarna och sprider exhalerat pentamidin i behållaren. Ett filter ska monteras vid utsuget för att minska kontamination av omgivande luft. Lämplig exhalationsslang som ventilerar direkt genom ett fönster till utomhusluften rekommenderas. Försiktighet ska iaktas så att andra inte exponeras för utsuget.

Alla andra personer i närheten, t.ex. medicinsk personal, fertila kvinnor, gravida kvinnor, barn och personer med astma i anamnesen, ska undvika exponering av luftburet pentamidin som härrör från nebulisatoranvändningen.

För att minimera kontamination av inomhusluft vid användning av pentamidin i aerosolform ska motsvarande behandlingsrum ofta och utförligt ventileras och inhalationssystemet stängas av under inhalationspauser.

Dosekvivalens: 4 mg pentamidindiisetionat innehåller 2,3 mg pentamidinbas och 1 mg pentamidinbas motsvarar 1,74 mg pentamidindiisetionat.

Undanträngningsvärde: 300 mg pentamidindiisetionat tränger undan cirka 0,15 ml vatten.

En bronkdilaterare bör inhaleras med inhalator 5-10 minuter före inhalationsbehandlingen. Bronkospasm har rapporterats efter användning av nebulisator (se avsnitt 4.8) och har särskilt observerats hos patienter med rökning eller astma i anamnesen. Detta kan kontrolleras genom föregående inhalation av bronkdilaterare.

Endast klara lösningar som är praktiskt taget fria från partiklar ska användas.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen.

4.4. Varningar och försiktighet

Pentamidin ska användas med särskild försiktighet hos patienter med hypertoni, hypotoni, hyperglykemi, hypoglykemi, hypokalcemi, leukopeni, trombocytopeni eller anemi samt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Hos dessa patienter rekommenderas en särskilt noggrann monitorering av motsvarande laboratorieparametrar.

Dödliga fall av svår hypotoni, hypoglykemi, akut pankreatit och hjärtarytmier har rapporterats i samband med pentamidinbehandling via intravenös och intramuskulär administrering. Blodtrycket ska kontrolleras med patienten i liggande ställning före administrering. Eftersom plötsligt eller allvarligt blodtrycksfall kan inträffa efter en injektion av pentamidin, ska patienten ligga ner under administrering av läkemedlet. Blodtrycket ska övervakas kontinuerligt under administrering av pentamidin samt med regelbundna intervall tills behandlingen är avslutad.

Även inhalationsbehandling ska utföras med försiktighet och under medicinskt överinseende. Patienter ska övervakas med avseende på uppkomst av svåra biverkningar.

Bronkospasm har rapporterats vid inhalation med en nebulisator (se avsnitt 4.8), särskilt hos patienter med astma eller rökning i anamnesen. Premedicinering med bronkdilaterare via inhalation minskar hosta och bronkospasm och förbättrar aerosolens depositionsmonster.

Pentamidindiisetionat kan förlänga QT-intervallet. Hjärtarytmier, t.ex. torsades de pointes, som indikerar en QT-förlängning, har rapporterats i enskilda fall vid behandling med pentamidindiisetionat. Därför ska pentamidindiisetionat användas med försiktighet hos patienter med ökad risk för att utveckla hjärtarytmier, såsom vid förlängt QT-syndrom, hjärtsjukdom (t.ex. kranskärslssjukdomar, hjärtsvikt), kända ventrikulära arytmier, bradykardi (<50 slag i minuten), ojusterad hypokalemi och/eller hypomagnesemi eller samtidig användning av QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.5). QTc-intervallet måste övervakas hos patienter med känd eller misstänkt hjärtsjukdom samt hos patienter som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel.

Särskild försiktighet är nödvändig om QTc-intervallet överstiger 500 msek under behandling. Kontinuerlig övervakning av hjärtfunktionen ska övervägas i dessa fall. Om QTc-intervallet överstiger 550 msek ska alternativ behandling övervägas.

Andra försiktighetsåtgärder

Följande undersökningar ska utföras regelbundet:

- Ureahalten i blodet, kväve och serumkreatinin, dagligen under behandling.
- Fullständig blodstatus, dagligen under behandling.
- Fasteblodglukos ska mätas dagligen under behandling samt med regelbundna intervall efter avslutad behandling. I vissa fall har hyperglykemi och diabetes mellitus inträffat flera månader efter att behandlingen upphört.
- Leverfunktionstester, särskilt bilirubin, alkalisk fosfatas, aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT). Om provresultaten vid baslinjen är normala och i stort sett förblir normala under behandling, är det tillräckligt att kontrollera en gång per vecka. Om värdena är förhöjda vid baslinjen och/eller stiger under behandlingen ska prover tas en gång per vecka, såvida inte patienten står på annat hepatotoxiskt läkemedel då provtagning ska ske var tredje till var femte dag.
- Serumkalcium, provtagning en gång per vecka. Serummagnesium, provtagning två gånger per vecka.
- Urin och serumelektrolyter ska analyseras dagligen under behandlingen.
- Kontroll av elektrokardiogram vid regelbundna intervall.

Fördelen med pentamidinbehandling i aerosolform hos patienter med hög risk för pneumotorax ska vägas mot de kliniska konsekvenserna av en sådan händelse.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av didanosin är förknippad med en ökad risk för pankreatit.

Samtidig administrering av foskarnet kan orsaka svårt nedsatt njurfunktion och hypokalcemi.

Systemisk behandling med pentamidin och amfotericin B är förknippad med svårt nedsatt njurfunktion. Nefrotoxisk interaktion har inte beskrivits för inhalationsbehandling med pentamidin.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av preparat som förlänger QT-intervallet, t.ex. fenotiazin, tricykliska antidepressiva medel, terfenadin, astemizol, intravenöst erytromycin, halofantrin och kinoloner (se även avsnitt 4.4).

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller mycket begränsad mängd data från användningen av pentamidin hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se

avsnitt 5.3). Ett missfall under graviditetens första trimester har rapporterats när pentamidin i aerosolform använts profylaktiskt. Pentamidindiisetionat ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pentamidin.

Amning

Det är okänt om pentamidin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med pentamidin.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data eller data från djurstudier om effekter av pentamidin på fertilitet.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pentamidin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Försiktighet rekommenderas med tanke på möjliga biverkningar (t.ex. yrsel, synkope och andra biverkningar).

4.8. Biverkningar

Biverkningsfrekvensen baseras på följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar vid parenteral administrering

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	<i>Vanliga</i>	Anemi, leukopeni och trombocytopeni*
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem och anafylaktisk chock*
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga</i>	Azotemi
	<i>Vanliga</i>	Hypoglykemi, hyperglykemi, diabetes mellitus (även bestående), hypomagnesemi, hyperkalemi och hypokalcemi*
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Synkope och yrsel
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Parestesi i extremiteter, hypoestesi (perioral hypoestesi, hypoestesi i ansikte)#
Hjärtat	<i>Sällsynta</i>	Förlängning av QT-intervall, arytmier*
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Torsades de pointes, bradykardi
Blodkärl	<i>Vanliga</i>	Hypertoni eller hypotoni*, cirkulationskollaps, värmevallning
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i>	Illamående, kräkningar, smakförändringar
	<i>Sällsynta</i>	Pankreatit*
Lever och gallvägar	<i>Vanliga</i>	Leverförändringar, onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i>	Utslag
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	<i>Mycket vanliga</i>	Akut njursvikt*, makroskopisk hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i>	Lokala reaktioner: med olika svårighetsgrad från svullnad, inflammation och smärta till induration, abscessbildning samt muskelnekros
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Rabdomyolys efter intramuskulär administrering

*Potentiellt livshotande

#Dessa inträffade under eller kort efter intravenös infusion och gick över efter slutförande eller avbrytande av infusionen

Biverkningar vid inhalation

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktisk reaktion, angioödem och anafylaktisk chock (potentiellt livshotande)
Metabolism och nutrition	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Ingen känd frekvens</i>	Yrsel
Ögon	<i>Ingen känd frekvens</i>	Konjunktivit (efter att aerosol oavsiktligt nått ögonen)
Hjärtat	<i>Ingen känd frekvens</i>	Bradykardi
Blodkärl	<i>Ingen känd frekvens</i>	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga</i>	Lokala reaktioner med olika svårighetsgrad: hosta, dyspné, väsande andning, bronkospasm, särskilt hos rökare eller astmatiker, som vanligtvis kan undvikas genom föregående administrering av en bronkdilatator
	<i>Sällsynta</i>	Eosinofil pneumoni
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Pneumotorax (efter föregående pneumoni orsakad av <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)), hemoptys
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i>	Dysgeusi, illamående
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Ökad salivbildning, sura uppstötningar, kräkningar, akut pankreatit
Hud och subkutan vävnad	<i>Ingen känd frekvens</i>	Utslag, urtikaria och makulopapulösa utslag, epidermal nekrolys
Njurar och urinvägar	<i>Ingen känd frekvens</i>	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom på administrationsstället	<i>Ingen känd frekvens</i>	Feber, minskad aptit, utmattning

Obs:

Eftersom svåra, ibland livshotande, biverkningar (se ovan) inte kan uteslutas vid inhalationsbehandling med pentamidin, ska patienter noga övervakas för utveckling av svåra biverkningar.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Hjärtarytmier, inklusive torsades de pointes, har rapporterats efter överdosering av pentamidindiisetionat.

Behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, medel mot leishmaniasis och trypanosomiasis, övriga medel mot leishmaniasis och trypanosomiasis
ATC-kod: P01CX01.

Verkningsmekanism

Medlet mot protozoer, pentamidin, är en aromatisk diamidin som interagerar med DNA och interfererar med folsyrametabolismen och hämmar RNA- och proteinsyntes.

Resistensmekanism

Pentamidinresistens i *Leishmania* spp. Är multifaktoriell och förmedlad av flera energiberoende molekyllära pumpar som förändrar transporten av pentamidin in i och ut ur parasiten. Modifiering av tre olika transportproteiner som ansvarar för transport av pentamidin kan förmedla resistens, inklusive en ATP-bindande kassett-(ABC)-transportör, pentamidinresistensprotein 1 (PRP1) och en P-glykoproteinhomolog som orsakar utflöde av pentamidin från parasiten. Pentamidinkänsliga amastigoter av *L. infantum* kan bli pentamidinresistenta genom transfektion med PRP1-gener. Kalciumantagonisten verapamil (vid terapeutiska koncentrationer) kan reversera effekten av PRP1-genen och återställa pentamidinkänsligheten *in vitro*. I *T. brucei gambiense* har mutationer i en akvaporingen (akvavlyceroporin TbAQP2) identifierats som tilldelar korsresistens mot både pentamidin och melaminofenylarsenikläkemedel (melarsoprol/cymelarsan). Pentamidin binder till vildtypsakvavlyceroporin i nanomolära koncentrationer och inaktiverar porinkanalkativitet som hjälper till att bibehålla osmotisk jämvikt och dubbelriktat flöde av lösta ämnen. Mutationerna hämmar bindning av pentamidin till detta kanalprotein.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös infusion av 4 mg pentamidindiisetionat per kg kroppsvikt under 2 timmar uppnås en maximal plasmakoncentration på cirka 0,5 mikrogram/ml. Efter intramuskulär injektion av samma dos är den högsta koncentrationen i plasma cirka 0,2 mikrogram/ml.

Tidsperiod	Intravenös administration (ng/ml)*	Intramuskulär administration (ng/ml)*
20 min/15 min	277 ± 184	96,2 ± 94,1
40 min/30 min	330 ± 153	199 ± 59,0
1 timme	404 ± 251	170 ± 51,2
2 timmar	484 ± 474	92,5 ± 25,1
4 timmar	33,7 ± 20,8	40,1 ± 7,1
8 timmar	19,3 ± 16,9	22,9 ± 8,0
12 timmar	9,6 ± 8,2	13,9 ± 5,5
24 timmar	2,9 ± 1,4	6,6 ± 3,5

* Medelvärde med standardavvikelse anges.

Dessutom fastställdes följande farmakokinetiska parametrar:

Parameter	Intravenös administrering*	Intramuskulär administrering*
Plasmaclearance (l/tim)	248 ± 91	305 ± 81
Elimineringshalveringstid (tim)	6,4 ± 1,3	9,4 ± 2,0
Skenbar distributionsvolym (l)	140 ± 93	924 ± 404
Skenbar distributionsvolym vid steady-state (l)	821 ± 535	2724 ± 1066
Eliminering via njurar av oförändrad substans under 24 tim (%)	2,5	4,1
Njurclearance (l/tim)	6,2 ± 3,6	15,4 ± 14,9

* Medelvärde med standardavvikelse anges.

Vid administrering med en nebulisator påvisade kinetiska studier på människa avsevärda skillnader vid jämförelse med parenteral administrering. Administrering av aerosol resulterade i en 10 gånger så stor ökning av supernatantvätska från bronkoalveolärt lavage (BAL) och en 80 gånger så stor ökning av BAL-sedimentkoncentrationer vid jämförelse med de som påvisas med motsvarande intravenösa doser.

Begränsade data antyder att halveringstiden av pentamidin i BAL-vätska är längre än 10 till 14 dagar. Högsta plasmakoncentrationer efter inhalationsbehandling visade sig vara cirka 10 % av de som observerades med motsvarande intramuskulära doser och mindre än 5 % av de som observerades efter intravenös administrering. Det antyder att systemiska effekter av inhalationsvägen är mindre troliga.

Långvariga lungparenkymala effekter av pentamidin i aerosolform är inte kända. Lungvolym och alveolär kapillärdiffusion har dock inte visat sig påverkas av höga doser av pentamidin administrerat genom inhalation till patienter med AIDS.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I flera olika toxikologiska tester observerades symtom på hypotoni och CNS-depression i alla arter. Hypotoni var mest uttalad med intravenös bolusinjektion. En anpassning inträffar med längre administreringstider. Symtomen blir mindre svåra under administreringstiden och inträffar mer sällan.

Nefrotoxiska effekter observerades huvudsakligen i toxicitetsstudier hos hundar och råttor men ingen effekt på morfologisk struktur och njurvikt detekterades.

Det fanns även tecken i studier på råttor att levern skadades. Återigen förändrades inte levermorfologin men levervikten ökade, även hos hundar. Efter 3 veckor av återhämtning återgick de patologiska LFT i råttor till normala nivåer.

Den lokala toleransen hos dessa två arter var mycket låg. Det förekom dock inga indikationer på relevanta lokala reaktioner under intravenös och intraarteriell administrering hos kaniner.

Teratologi för kaniner påvisade en låg fostertoxicitet vilket delvis kan förklaras av den maternella toxiska effekten.

Studier av embryotoxicitet i en andra djurart och djurstudier av fertilitet och potentiell skada vid användning under dräktighetsperioden och digivning utfördes inte.

Pentamidindiisetionat kan i princip interagera med DNA. Substansen var dock omärklig i flera mutagenicitetstester *in vivo* och *in vitro*.

Långsiktiga carcinogenicitetsstudier utfördes inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2. Inkompatibiliteter

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

6.3. Hållbarhet

3 år

Efter första öppnande:

Läkemedlet måste användas omedelbart.

Efter beredning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter beredning med vatten för injektionsvätskor har visats i 36 timmar under förvaring vid 2 till 8 °C. Lösningen är även hållbar i 60 timmar vid 20-25 °C i originalförpackningen.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i PVC-påse eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning i PVC-påse har visats i 36 timmar vid 20-25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning användarens ansvar.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande, beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska på 20 ml av typ I-glas med en mörkgrå propp av bromobutylgummi och förseglad med ett snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 5 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av injektions-/infusionsvätska, lösning och lösning för nebulisator

Pulvret ska beredas i ett dragskåp. Skyddsglasögon, munskydd, skyddshandskar och skyddsrock måste användas. För beredning ska 5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor tillsättas aseptiskt. Efter beredning innehåller 1 ml lösning 60 mg pentamidindiisetionat.

Injektions-/infusionslösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Efter beredning är läkemedlet en genomskinlig och färglös lösning fri från synliga partiklar. Injektionsflaskan ska kasseras om synliga partiklar observeras.

För intravenös infusion ska erforderlig volym upp till 5 ml infusionslösning (motsvarande 300 mg pentamidindiisetionat) dras upp och överförs till en intravenös påse innehållande 50-200 ml glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den spädda lösningen ska blandas genom att försiktigt vända påsen upp och ned. Andra lösningar avsedda för infusioner ska inte användas.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Eventuell oanvänd lösning som är kvar i injektionsflaskan ska kasseras.

För inhalation kan den erforderliga dosen spädas ytterligare med vatten för injektionsvätskor vid behov före administrering med nebulisator.

Anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41989

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.07.2024