

**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 300mg

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo roztok k rozprašování.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg pentamidin-diisetionátu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo roztok k rozprašování.

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Profylaxe a léčba pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii*.
- Viscerální a kožní leishmanióza.
- Časné stadium trypanozomózy způsobené patogenem *Trypanosoma gambiense*.

#### Dávkování

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

##### Pneumonie způsobená *Pneumocystis carinii*

##### *Profylaxe*

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

K zahájení profylaxe se podává 200 mg pentamidin-diisetionátu denně (v případě potřeby po dobu 4 dnů). Pro následnou profylaxi se podává 150–200 mg každé 2 týdny nebo 300 mg jednou měsíčně.

## Poznámka

V současné době není stanovení dávky pro inhalaci pentamidinu ještě definitivně uzavřeno. Optimální dávkování a optimální časový interval pro profylaxi pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii* nelze zatím jednoznačně stanovit.

## Léčba

K léčbě pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii* se doporučuje intravenózní infuze pentamidinu (viz také „Způsob podání“). Denně se podává dávka 4 mg pentamidini-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti nejlépe pomalou intravenózní infuzí po dobu 60 minut. Délka léčby 14 dní je obecně postačující. V některých závažných případech může být nutné prodloužení léčby.

Celková doba léčby by neměla přesáhnout 21 dní.

## Leishmanióza

3–4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti za den léčby.

*Viscerální forma:* Přípravek Pentacarinat se nejlépe podává intramuskulární injekcí každý druhý den. Přitom by neměl být překročen počet 10 aplikací. Je však také možné navázat druhý léčebný cyklus, pokud by to bylo nezbytné.

*Kožní forma:* Přípravek Pentacarinat se podává jednou až dvakrát týdně intramuskulárně až do zotavení.

## Trypanozomóza

4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti jednou denně nebo každý druhý den. Přípravek Pentacarinat se podává intramuskulárně injekcí nebo intravenózní infuzí až do celkového počtu 7–10 aplikací (viz také „Způsob podání“).

## Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Při závažné poruše funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) je nutná úprava dávkování:

- U život ohrožující pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii* se podávají 4 mg pentamidini-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti po dobu 7–10 dnů. Poté se dávka aplikuje každé 2 dny až do celkového počtu nejméně 14 aplikací.
- U méně závažných případů pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii* se podávají 4 mg pentamidin-diisetionátu na kg tělesné hmotnosti každé 2 dny.
- U trypanozomózy a leishmaniózy by dávkovací interval neměl být kratší než 48 hodin.

U lehčích forem renální insuficience by mělo mezi jednotlivými dávkami přípravku uplynout vždy nejméně 36 hodin.

Při jaterní insuficienci a také u starších osob není třeba dodržovat žádná speciální 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 přípravek Pentacarinat po odpovídající přípravě podává intramuskulární injekcí, intravenózní infuzí nebo perorální inhalací (nosní masky nejsou vhodné!).

#### *Bezpečnostní opatření při manipulaci/před podáním*

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

Infuze/injekce by měla být prováděna se zvláštní opatrností a pouze u pacienta v poloze vleže (viz také bod 4.4).

#### Pokyny pro inhalaci

5 až 10 minut před inhalační léčbou by měl být podán bronchodilatátor (terbutalin nebo fenoterol) ve formě dávkovacího aerosolu.

Doporučené dávkování vychází z klinických studií provedených s nebulizátorem Respigard II (společnost VitalAire). Tyto výsledky nelze bez dalšího přenášet. Nelze vyvodit, že jiné typy nebulizátorů jsou stejně vhodné a vedly by ke stejným klinickým výsledkům. Vzhledem k tomu, že se původci pneumonie způsobené *Pneumocystis carinii* nacházejí v alveolech (plicních sklípcích), je důležité, aby se tam nebulizované částice pentamidinu také dostaly. To je možné pouze tehdy, mají-li velikost částic mezi 1 a 5 µm. K inhalační léčbě pentamidinem se proto smějí používat pouze vhodné nebulizátory.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Protože již po jedné injekci přípravku Pentacarinat může dojít k náhlému a závažnému poklesu krevního tlaku, měl by být podáván pouze pacientům v poloze vleže. Během infuze/injekce a po ní by měla být zajištěna průběžná kontrola krevního tlaku. Měly by být splněny předpoklady pro provádění neodkladných opatření.

Přípravek Pentacarinat by měl být podáván s opatrností u pacientů s hypertenzí, hypotenzí, hyperglykemií, hypoglykemií, hypokalcemií, leukopenií, trombocytopenií nebo anémií a s poruchami funkce jater nebo ledvin. U těchto pacientů je indikována obzvláště úzká kontrola příslušných laboratorních parametrů.

V souvislosti s léčbou pentamidinem po intravenózním a intramuskulárním podání byly hlášeny případy závažného poklesu krevního tlaku, hypoglykémie, akutní pankreatitidy a srdečních arytmií s fatálním průběhem. Před podáním by měl být zkontrolován krevní tlak a pacient by měl zaujmout polohu vleže. Krevní tlak by měl být kontrolován během podávání pentamidinu a pravidelně až do ukončení léčby.

Také inhalační léčba by měla být prováděna s opatrností a pod lékařským dohledem. Pacienti by měli být sledováni, zda se u nich nerozvinou příznaky závažného nežádoucího účinku.

Při inhalačním podání pomocí nebulizátoru byly hlášeny bronchospasmy (viz bod 4.8), zejména u pacientů s anamnézou astmatu nebo u kuřáků. Předchozí podání inhalačního bronchodilatancia může snížit dráždění ke kašli a bronchospasmy a zlepšit depozici aerosolu.

Pentamidin-diisetionát může prodloužit QT interval. V ojedinělých případech byly při léčbě pentamidin-diisetionátem hlášeny srdeční arytmie, např. Torsade de pointes, které poukazují na

prodloužení QT intervalu. Pentamidin-diisetionát se proto musí používat s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku srdečních arytmí, jako jsou pacienti s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, se srdečním onemocněním (např. ischemická choroba srdeční, srdeční selhání), se známými ventrikulárními arytmiemi, s bradykardií (<50 tepů/min), s neléčenou hypokalémií a/nebo hypomagnezémií, nebo při současném podávání přípravků prodlužujících QT interval (viz bod 4.5).

Zvláštní opatrnost je nutná, pokud se během léčby prodlouží QTc interval na více než 500 ms. V těchto případech je třeba zvážit kontinuální monitorování srdeční činnosti. Pokud se interval QTc prodlouží na více než 550 ms, je třeba uvažovat o alternativní léčbě.

#### ***Další upozornění***

Následující vyšetření by měla být prováděna pravidelně:

- Močovinový dusík v krvi a kreatinin v séru: denně po celou dobu léčby.
- Kompletní krevní obraz: každý den léčby.
- Glykémie nalačno: každý den léčby a v pravidelných intervalech po ukončení terapie. V některých případech se hyperglykémie a diabetes mellitus objevili i několik měsíců po ukončení léčby.
- Jaterní testy: zejména bilirubin, alkalická fosfatáza, aspartátaminotransferáza (AST/SGOT) a alaninaminotransferáza (ALT/SGPT). Jsou-li výchozí hodnoty v normě a změny pouze nevýznamné, postačuje stanovení jednou týdně. Při zvýšených hodnotách před zahájením nebo stoupajících hodnotách během terapie by měly být testy rovněž prováděny jednou týdně, ledaže je pacient léčen dalšími hepatotoxickými přípravky, které vyžadují kontrolu přibližně každé 3–5 dní.
- Vápník v séru: jednou týdně, hořčík v séru: dvakrát týdně.
- Analýza moči a stanovení elektrolytů v séru: denně po celou dobu trvání léčby.
- Elektrokardiogramy (EKG): v pravidelných intervalech.

Přínos inhalační léčby pentamidinem u pacientů s vysokým rizikem pneumotoraxu by měl být zvážen vzhledem ke klinickým následkům takové manifestace.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při současném užívání dideoxyinosinu je třeba počítat se zvýšeným rizikem výskytu pankreatitidy.

Při současném podání foskarnetu může dojít k výraznému omezení funkce ledvin a k hypokalcémii.

Při současně systémové léčbě pentamidinem a amfotericinem B je třeba počítat se závažnými poruchami funkce ledvin. U inhalačního podání pentamidinu tato nefrotoxická interakce dosud nebyla popsána.

Opatrnost je nutná při současném podávání přípravků, které prodlužují QT interval, jako jsou např. fenothiaziny, tricyklická antidepresiva, terfenadin, astemizol, erytromycin i.v., halofantrin a chinolony (viz také bod 4.4).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Dosud nejsou k dispozici žádné nebo pouze velmi omezené zkušenosti s použitím pentamidinu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Byl hlášen případ potratu po inhalačním použití pentamidinu k profylaxi v prvním trimestru těhotenství. Přípravek Pentacarinat nesmí být během těhotenství používán, ledaže je léčba pentamidinem nezbytná vzhledem ke klinickému stavu ženy.

### Kojení

Není známo, zda pentamidin/metabolity přecházejí do mateřského mléka. Během léčby pentamidinem má být kojení přerušeno.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje ani údaje ze studií na zvířatech o účincích pentamidinu na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti ohledně ovlivnění schopnosti řídit vozidla a obsluhovat stroje. S ohledem na možné nežádoucí účinky (např. závratě, synkopy) je však na místě opatrnost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Při uvádění četnosti nežádoucích účinků se vychází z 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 ( $< 1/10\,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucí účinky při parenterální léčbě

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie; leukopenie a trombocytopenie, v některých případech život ohrožující		
Poruchy imunitního systému				Reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktické reakce, angioedému a anafylaktického šoku, některé život ohrožující

Poruchy metabolismu a výživy	Azotémie	Hypoglykémie, hyperglykémie, diabetes mellitus (včetně perzistujícího), hypomagnezémie, hyperkalémie a hypokalcémie, některé život ohrožující		
Poruchy nervového systému		Synkopy, závratě		Parestezie končetin, hypestezie (periorální hypestezie, hypestezie v obličeji). Tyto příznaky se vyskytly během i.v. infuze nebo krátce po ní a ustoupily po ukončení nebo přerušení infuze.
Srdeční poruchy			Prodloužení QT intervalu, arytmie, částečně život ohrožující	Torsade de pointes, Bradykardie
Cévní poruchy		Hypertenze a hypotenze, částečně život ohrožující; oběhový kolaps; pocit horka		
Poruchy gastrointestinálního traktu		Nevolnost, zvracení, poruchy chuti	Pankreatitida, částečně život ohrožující	
Poruchy jater a žlučových cest		Jaterní změny, abnormální testy jaterních funkcí		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka		Stevens-Johnsonův syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin, částečně život ohrožující; hematurie			

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Místní reakce: otoky, záněty a bolest až po induraci (ztvrdnutí), tvorba abscesu a nekróza svalů			Rhabdomyolýza po intramuskulární aplikaci
---	--	--	--	---

#### Nežádoucí účinky při inhalační léčbě

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy imunitního systému			Reakce z přecitlivělosti včetně anafylaktické reakce, angioedému a anafylaktického šoku, částečně život ohrožující
Poruchy metabolismu a výživy			Hypoglykémie
Poruchy nervového systému			Závratě
Srdeční poruchy			Bradykardie
Oční poruchy			Zánět spojivek (po náhodném kontaktu aerosolu s očima)
Cévní poruchy			Hypotonie
Poruchy dýchací soustavy, hrudníku a mediastina	Místní reakce různého stupně závažnosti: kašel, dušnost, sípání, bronchospasmus (zejména u kuřáků nebo astmatiků, kterému lze většinou předejít předchozím podáním bronchodilatancia)	Eozinofilní pneumonie	Pneumotorax (po předchozí PCP), vykašlávání krve (hemoptýza)
Poruchy gastrointestinálního traktu	Poruchy chuti, nevolnost		Zvýšené slinění, retrosternální pálení (pálení za hrudní kostí), zvracení, akutní pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, kopřivkové a makulopapulózní exantémy
Poruchy ledvin a močových cest			Ledvinová nedostatečnost (renální insuficience)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Horečka, snížená chuť k jídlu, únava
---	--	--	--------------------------------------

#### Upozornění

Vzhledem k tomu, že ani při inhalační léčbě pentamidinem nelze vyloučit závažné, částečně život ohrožující nežádoucí účinky (viz výše), měli by být pacienti pod pečlivým dohledem kvůli možnému rozvoji závažných nežádoucích účinků.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Po předávkování pentamidin-diisetionátem byly hlášeny srdeční arytmie, včetně Torsade de pointes.

Při intoxikaci zůstává léčba omezena na symptomatická opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Chemoterapeutika,  
ATC kód: P01CX01.

Antiprotozoikum pentamidin je aromatický diamidin, který vykazuje své účinky interakcí s DNA, zásahem do metabolismu kyseliny listové a inhibicí syntézy RNA a proteinů.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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



Doba od podání	i.v. podání (ng/ml) *	i.m. podání (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 směrodatnou odchylkou

Kromě toho byly stanoveny následující farmakokinetické parametry:

Parametr	i.v. podání*	i.m. podání*
Plazmatická clearance (l/h)	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 ve stavu rovnováhy (l)	821 ± 535	2724 ± 1066
Renální eliminace nezměněné látky za 24 h (%)	2,5	4,1
Renální clearance (l/h)	6,2 ± 3,6	15,4 ± 14,9

\*Uvedena je průměrná hodnota se směrodatnou odchylkou

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V různých toxikologických testech byly u všech druhů pozorovány především příznaky toxicity, které byly připisovány hypotenzi a depresi CNS. Hypotenze byla nejvýraznější při intravenózní bolusové injekci. Při delší době aplikace dochází k adaptaci. Příznaky jsou v průběhu podávání méně závažné a vyskytují se méně často.

V toxikologických studiích na psech a potkanech byly pozorovány zejména nefrotoxické účinky, přičemž však nebyl prokázán vliv na morfologickou strukturu a hmotnost ledvin.

Ve studiích na potkanech existovaly také náznaky poškození jater. Ani v tomto případě nebyla morfologie jater změněna; hmotnost jater byla, stejně jako u psů, zvýšena. Po 3týdenním období rekonvalescence byly patologické biochemické hodnoty jater u potkanů opět normální.

Místní snášenlivost u těchto dvou zkoumaných druhů byla velmi špatná. Naproti tomu u králíků nebyly při intravenózní a intraarteriální aplikaci zjištěny žádné známky relevantních místních reakcí.

Teratologické testování na králících ukázalo nízký toxický účinek na plod, který bylo možno částečně vysvětlit mateřským toxickým efektem.

Studie embryotoxicity na druhém živočišném druhu a pokusy na zvířatech zaměřené na fertilitu a možné poškození při použití během fetálního období a laktace nebyly provedeny.

U lidí nejsou k dispozici žádné zkušenosti ohledně bezpečnosti použití v těhotenství a během kojení. Není známo, zda léčivá látka přechází do mateřského mléka.

Pentamidin-diisetionát může v zásadě interagovat s DNA. Látka však byla v několika *in vitro* a *in vivo* testech mutagenity negativní.

Dlouhodobé studie karcinogenity nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné.

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Pentacarinat 300 mg se nesmí mísit s jinými látkami než s vodou pro injekci, glukózovými a fyziologickými roztoky (0,9% roztok chloridu sodného).

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl obsah chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být roztok ihned spotřebován. Pokud není roztok použit okamžitě, odpovídá za dobu a podmínky uchovávání před použitím uživatel.

Pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, neměla by doba uchovávání obvykle překročit 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Balení po 1, 5, 10, 20 a 100 injekčních lahvičkách. Na trh nemusí být uvedeny všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a ostatní zacházení s přípravkem**

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad z něj musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Aby se při použití přípravku Pentacarinat formou aerosolu udržela kontaminace vzduchu v místnosti na co nejnižší úrovni, měly by být příslušné provozní prostory často a intenzivně větrány a inhalační systémy by měly být během přestávek v inhalaci vypnuty.

Přípravek Pentacarinat se před použitím rozpustí v cca 5 ml vody pro injekci. Pro intravenózní infuzi se požadovaná dávka následně smísí s 50–200 ml roztoku glukózy nebo fyziologického roztoku (0,9% chlorid sodný). Jiné infuzní roztoky by se neměly používat.

Pro inhalaci lze požadovanou dávku před podáním do nebulizátoru případně dále ředit vodou pro injekci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

16693.01.00

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. března 1989

Datum posledního prodloužení registrace: 10. června 2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Říjen 2024

## **11. VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.