

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pentamidindiisetionat Tillomed 300 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 300 mg Pentamidindiisetionat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung oder Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver/Kuchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pentamidindiisetionat Tillomed ist bei Erwachsenen und Kindern angezeigt zur:

- Prophylaxe und Therapie der *Pneumocystis jirovecii* (vorher bekannt als *Pneumocystis carinii*)-Pneumonie (PCP).
- Behandlung der viszeralen und kutanen Leishmaniose.
- Behandlung des Frühstadiums der humanen Afrikanischen Trypanosomiasis mit *Trypanosoma brucei gambiense* als Erreger

Die offiziellen Leitlinien für die angemessene Anwendung von Antiprotozoika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Folgende Dosierungsempfehlungen gelten für Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge:

Pneumocystis jirovecii (vorher bekannt als *Pneumocystis carinii*)-Pneumonie

Prophylaxe

Zur Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie wird die Inhalation von Pentamidin empfohlen (siehe „Art der Anwendung“).

Für Erwachsene beträgt die zu inhalierende Dosis 150 mg Pentamidindiisetionat alle zwei Wochen oder 300 mg einmal pro Monat.

Behandlung

Zur Behandlung der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie wird eine langsame intravenöse Infusion des Arzneimittels empfohlen (siehe „Art der Anwendung“).

Pro Tag werden 4 mg Pentamidindiisetionat pro kg Körpergewicht vorzugsweise mittels langsamer intravenöser Infusion über 60 Minuten angewendet. Die empfohlene Behandlungsdauer bei PCP beträgt 21 Tage.

Leishmaniose

Viszeral: 3-4 mg Pentamidindiisetionat pro kg Körpergewicht jeden zweiten Tag als intramuskuläre Injektion. Die Anzahl der Dosen sollte 10 nicht überschreiten. Es ist jedoch möglich einen zweiten Behandlungszyklus zu verabreichen, falls dies erforderlich sein sollte.

Kutan: Anwendung: 3-4 mg Pentamidindiisetionat pro kg Körpergewicht jeden zweiten Tag über 3-4 Dosen als intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion.

Humane Afrikanische Trypanosomiasis

4 mg Pentamidindiisetionat pro kg Körpergewicht einmal pro Tag oder jeden zweiten Tag. Pentamidindiisetionat Tillomed wird intramuskulär injiziert oder intravenös infundiert bis zur Gesamtzahl von 7-10 Dosen (siehe „Art der Anwendung“).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) ist eine Dosisanpassung erforderlich:

- Bei lebensbedrohlicher *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie sollten 4 mg Pentamidindiisetionat pro kg Körpergewicht einmal täglich für 7-10 Tage gegeben werden. Danach wird die Dosis alle 2 Tage bis zu einer Gesamtzahl von mindestens 14 Dosen gegeben.
- Bei weniger schweren Fällen von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie sollten 4 mg Pentamidindiisetionat pro kg Körpergewicht alle 2 Tage gegeben werden.
- Bei Trypanosomiasis und Leishmaniose sollte das Dosierungsintervall nicht weniger als 48 Stunden betragen.

Bei leichter Nierenfunktionsstörung sollten mindestens 36 Stunden zwischen den einzelnen Gaben des Arzneimittels liegen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Keine spezifischen Dosierungsempfehlungen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte der Nutzen einer Fortsetzung der Therapie das mögliche Risiko überwiegen.

Ältere Menschen:

Keine spezifischen Dosierungsempfehlungen.

Kinder und Jugendliche:

Für Säuglinge, Kinder und Jugendliche gelten die oben angegebenen Dosierungsempfehlungen.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung, intravenöse Anwendung oder zur Inhalation nach Rekonstitution/Verdünnung.

Je nach Indikation wird das Arzneimittel intramuskulär injiziert, intravenös infundiert oder inhaliert (Nasenmasken sind nicht geeignet).

Die Infusion/Injektion sollte mit besonderer Vorsicht und in liegender Position des Patienten durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Inhalation:

Da sich die Erreger der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie in den Lungenbläschen (Alveolen) befinden, ist es wichtig, dass die vernebelten Pentamidin-Partikel auch dorthin gelangen. Die optimale Partikelgröße für die alveolare Deposition liegt zwischen 1 und 5 Mikrometern. Deshalb dürfen für die Pentamidin-Inhalationstherapie nur geeignete Vernebler verwendet werden.

Die frisch zubereitete Lösung sollte durch Inhalation mit einem geeigneten Vernebler, wie z. B. einem Respirgard II (Handelsmarke von Marquest Medical Products Inc.), einem modifizierten Acorn System 22 (Handelsmarke von Medic-Aid) oder einem gleichwertigen Gerät, entweder mit einem Kompressor oder mit leitungsgebundenem Sauerstoff bei einer Durchflussrate von 6 bis 10 Litern/Minute angewendet werden.

Der Vernebler sollte in einem geschlossenen, gut belüfteten Raum verwendet werden. Nur Personal mit angemessener Schutzkleidung (Maske, Schutzbrille, Handschuhe) sollte sich im Raum aufhalten, wenn der Vernebler verwendet wird.

Es sollte ein geeignetes, gut ausgestattetes Einwegsystem verwendet werden, bei dem der Vernebler das aerosolierte Arzneimittel während der Ausatmung speichert und das ausgeatmete Pentamidin in ein Reservoir abgibt. Die Abluftleitung sollte mit einem Filter versehen werden, um die Luftverschmutzung zu verringern. Es ist ratsam, einen geeigneten Abluftschlauch zu verwenden, der direkt durch ein Fenster in die Außenatmosphäre entlüftet. Es ist darauf zu achten werden, dass Passanten nicht der Abluft ausgesetzt werden.

Alle umstehenden Personen, einschließlich des medizinischen Fachpersonals, Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangere, Kinder und Personen mit Asthma in der Vorgeschichte, sollten eine Exposition gegenüber Pentamidin in der Luft durch Verwendung des Verneblers vermeiden.

Um die Raumlufthkontamination bei der Anwendung von Pentamidin als Aerosol zu minimieren, sollten die entsprechenden Funktionsräume häufig und ausgiebig gelüftet und die Inhalationssysteme, während der Inhalationspausen abgeschaltet werden.

Dosierungsäquivalenz: 4 mg Pentamidindiisetionat enthalten 2,3 mg Pentamidin-Base; 1 mg Pentamidin-Base entspricht 1,74 mg Pentamidindiisetionat.

Verdrängungswert: 300 mg Pentamidindiisetionat verdrängen etwa 0,15 ml Wasser.

5-10 Minuten vor der Inhalationstherapie sollte ein bronchienerweiterndes Arzneimittel in Form eines Dosieraerosols angewendet werden. Das Auftreten von Bronchospasmen nach der Anwendung eines Verneblers wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies wurde insbesondere bei Patienten beobachtet, die in der Vergangenheit geraucht haben oder Asthma hatten. Dies kann durch die vorherige Anwendung von Bronchodilatoren kontrolliert werden.

Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pentamidin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Hypertonie, Hypotonie, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie und mit Funktionsstörungen der Leber oder der Nieren. Bei diesen Patienten ist eine besonders engmaschige Kontrolle der entsprechenden Laborparameter angezeigt.

Tödlich verlaufene Fälle von schwerem Blutdruckabfall, Hypoglykämie, akuter Pankreatitis und Herzrhythmusstörungen sind unter der Behandlung mit Pentamidin nach intravenöser und intramuskulärer Anwendung berichtet worden. Vor der Anwendung sollte der Blutdruck bei liegendem Patienten kontrolliert werden. Da es nach einer Injektion von Pentamidin zu einem plötzlichen und starken Blutdruckabfall kommen kann, sollte sich der Patient bei der Anwendung des Arzneimittels in einer liegenden Position befinden. Der Blutdruck sollte während der Anwendung von Pentamidin und regelmäßig bis zum Ende der Behandlung kontrolliert werden.

Auch die Inhalationsbehandlung sollte mit Vorsicht und unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Symptomen einer schweren unerwünschten Reaktion überwacht werden.

Bei inhalativer Anwendung mithilfe eines Verneblers wurde über Bronchospasmen berichtet (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit Asthma oder Rauchen in der Anamnese. Durch die vorherige inhalative Anwendung eines Bronchodilatators können Hustenreiz und Bronchospasmen vermindert und die Aerosoldeposition verbessert werden.

Pentamidindiisetonat kann das QT-Intervall verlängern. Über Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Torsade de pointes, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten, wurde vereinzelt bei Behandlung mit Pentamidindiisetonat berichtet. Daher ist Pentamidindiisetonat mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, wie Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom, mit Herzerkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz), mit bekannten ventrikulären Arrhythmien, mit Bradykardie (< 50 bpm), mit unbehandelter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, oder bei gleichzeitiger Anwendung QT-verlängernder Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung des QTc-Intervalls ist bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Herzerkrankung oder bei gleichzeitiger Einnahme von QT-verlängernden Arzneimitteln erforderlich.

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn unter der Behandlung die QTc-Zeit auf über 500 ms verlängert ist. Eine kontinuierliche Überwachung der Herzfunktion sollte in diesen Fällen in Betracht gezogen werden. Wenn die QTc-Zeit sich auf über 550 ms verlängert, sollte eine alternative Behandlung erwogen werden.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Folgende Untersuchungen sollten regelmäßig durchgeführt werden:

- Harnstoff-Stickstoff im Blut und Serumkreatinin täglich während der gesamten Behandlung.
- Komplettes Blutbild an jedem Tag der Behandlung.
- Nüchternblutzucker an jedem Tag der Behandlung und in regelmäßigen Abständen nach Beendigung der Behandlung. In einigen Fällen sind auch Monate nach Behandlungsende eine Hyperglykämie und ein Diabetes mellitus aufgetreten.
- Leberfunktionstests, insbesondere Bilirubin, alkalische Phosphatase, Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT). Bei Ausgangswerten im Normbereich und nur geringfügigen Änderungen während der Behandlung ist eine wöchentliche Bestimmung ausreichend. Bei erhöhten Werten vor Beginn oder ansteigenden Werten während der Behandlung sollten die Tests einmal in der Woche durchgeführt werden, es sei denn, der Patient wird mit weiteren hepatotoxischen Arzneimitteln behandelt. In diesem Fall sollte eine Überprüfung etwa alle 3-5 Tage erfolgen.
- Kalzium im Serum einmal pro Woche, Magnesium im Serum zweimal pro Woche.
- Urinanalyse und Bestimmung der Elektrolyte im Serum täglich während der Dauer der Behandlung.
- Elektrokardiogramme in regelmäßigen Abständen.

Der Nutzen einer Inhalationsbehandlung mit Pentamidin bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen Pneumothorax sollte gegenüber den klinischen Folgen einer derartigen Manifestation abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Didanosin ist mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer Pankreatitis zu rechnen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Foscarnet kann es zu einer ausgeprägten Einschränkung der Nierenfunktion und zu Hypokalzämie kommen.

Die gleichzeitige systemische Behandlung mit Pentamidin und Amphotericin B ist mit einer schweren Nierenfunktionsstörung verbunden. Bei inhalativer Anwendung von Pentamidin wurde diese nephrotoxische Wechselwirkung nicht beschrieben.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Phenothiazin, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin, Astemizol, intravenöses Erythromycin, Halofantrin und Chinolone (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pentamidin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Eine Fehlgeburt wurde nach inhalativer Anwendung von Pentamidin zur Prophylaxe im ersten Schwangerschaftstrimenon berichtet. Pentamidindiisetonat Tillomed darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pentamidin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pentamidin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Pentamidin unterbrochen werden.

Fertilität

Zu den Auswirkungen von Pentamidin auf die Fertilität liegen keine klinischen oder tierexperimentellen Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pentamidin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen (z. B. Schwindelgefühl, Synkopen u. a.) ist Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$)
- Sehr selten ($< 1/10\ 000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen bei parenteraler Anwendung

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig</i>	Anämie; Leukopenie und Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und anaphylaktischer Schock*
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig</i>	Azotämie
	<i>Häufig</i>	Hypoglykämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus (auch persistierend), Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie und Hypokalzämie*
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Synkopen, Schwindelgefühl
	<i>Nicht bekannt</i>	Parästhesien der Extremitäten, Hypästhesie (periorale Hypästhesie, Gesichtshypästhesie). [#]
Herzerkrankungen	<i>Selten</i>	QT-Intervall Verlängerung, Arrhythmien*
	<i>Nicht bekannt</i>	Torsade de pointes, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig</i>	Hypertonie oder Hypotonie*; Kreislaufkollaps; Hitzegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i>	Nausea, Erbrechen, Geschmacksstörungen
	<i>Selten</i>	Pankreatitis*
Leber und Gallenerkrankungen	<i>Häufig</i>	hepatische Veränderungen, Leberfunktionstests anomal
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Häufig</i>	Ausschlag
	<i>Nicht bekannt</i>	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	<i>Sehr häufig</i>	akutes Nierenversagen*; Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig</i>	lokale Reaktionen: Schwellungen, Entzündungen und Schmerz aufgrund von Verhärtung, Abszessbildung und Muskelnekrose
	<i>Nicht bekannt</i>	Rhabdomyolyse nach intramuskulärer Anwendung

*teils lebensbedrohlich

Diese traten während oder kurz nach i. v. Infusion auf und bildeten sich nach Beendigung oder Abbruch der Infusion zurück.

Nebenwirkungen bei Inhalation

MedDRA-System Organklasse	Häufigkeiten	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und anaphylaktischer Schock, teils lebensbedrohlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Nicht bekannt</i>	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Nicht bekannt</i>	Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	<i>Nicht bekannt</i>	Bradykardie
Augenerkrankungen	<i>Nicht bekannt</i>	Bindehautentzündung (nach versehentlichem Kontakt des Aerosols mit den Augen)
Gefäßerkrankungen	<i>Nicht bekannt</i>	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums	<i>Häufig</i>	lokale Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades: Husten, Dyspnoe, Giemen, Bronchospasmus, besonders bei Rauchern oder Asthmatikern, der meist durch die vorangehende Anwendung eines Bronchodilatators vermieden werden kann
	<i>Selten</i>	eosinophile Pneumonie
	<i>Nicht bekannt</i>	Pneumothorax (nach PCP), Bluthusten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i>	Geschmacksstörungen, Übelkeit
	<i>Nicht bekannt</i>	Speichelfluss, retrosternales Brennen, Erbrechen, akute Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Nicht bekannt</i>	Ausschlag, urtikarielle und makulopapulöse Exantheme, epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	<i>Nicht bekannt</i>	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Nicht bekannt</i>	Fieber, Appetit vermindert, Müdigkeit

Hinweis:

Weil bei der Inhalationsbehandlung mit Pentamidin schwere, teils lebensbedrohliche Nebenwirkungen (s. o.) nicht auszuschließen sind, sollten die Patienten hinsichtlich der Entwicklung schwerer Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Herzrhythmusstörungen, einschließlich Torsade de pointes, wurde nach Überdosierung mit Pentamidindiisetonat berichtet.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Protozoen-Erkrankungen; Mittel gegen Leishmaniose und Trypanosomiasis; Andere Mittel gegen Leishmaniose und Trypanosomiasis
ATC-Code: P01CX01

Wirkmechanismus

Das Antiprotozoikum Pentamidin ist ein aromatisches Diamidin, das seine Wirkung durch Wechselwirkungen mit der DNA, Eingriff in die Folsäuremetabolisierung und Hemmung der RNA- und Proteinsynthese ausübt.

Mechanismus der Resistenz

Die Pentamidin-Resistenz von *Leishmania* spp. ist multifaktoriell und wird durch mehrere energieabhängige molekulare Pumpen vermittelt, die den Transport von Pentamidin in und aus dem Parasiten verändern. Die Veränderung von drei verschiedenen Transporterproteinen, die für den Transport von Pentamidin verantwortlich sind, kann die Resistenz vermitteln, darunter ein ATP-bindender Kassetten-Transporter (ABC), das Pentamidin-Resistenzprotein 1 (PRP1) und ein P-Glykoprotein-Homolog, das den Ausfluss von Pentamidin aus dem Parasiten bewirkt. Pentamidinempfindliche *L. infantum*-Amastigoten können durch Transfektion mit PRP1-Genen Pentamidinresistent gemacht werden. Der Kalziumkanalblocker Verapamil (in therapeutischen Konzentrationen) kann die Wirkung des PRP1-Gens umkehren und die Pentamidinempfindlichkeit *in vitro* wiederherstellen.

Bei *T. brucei gambiense* wurden Mutationen in einem Aquaporin-Gen (Aquaglyceroporin TbAQP2) festgestellt, die eine Kreuzresistenz sowohl gegenüber Pentamidin als auch gegenüber Melaminophenylarsen (Melarsoprol/Cymelarsan) verleihen. Pentamidin bindet an Wildtyp-Aquaglyceroporin in nanomolaren Konzentrationen und inaktiviert die Aktivität des Porinkanals, der zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts und des bidirektionalen Flusses von gelösten Stoffen beiträgt. Die Mutationen hemmen die Bindung von Pentamidin an dieses Kanalprotein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Infusion von 4 mg Pentamidindiisetonat pro kg Körpergewicht über 2 Stunden werden maximale Plasmaspiegel von etwa 0,5 µg/ml erreicht, nach intramuskulärer Injektion der gleichen Dosis beträgt die maximale Konzentration im Plasma etwa 0,2 µg/ml.

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

*Angegeben ist der Mittelwert mit Standardabweichung.

Darüber hinaus wurden folgende pharmakokinetische Parameter ermittelt:

Parameter	i. v. Gabe*	i. m. Gabe*
Plasmaclearance (l/h)	248 ± 91	305 ± 81
Eliminationshalbwertszeit (h)	6,4 ± 1,3	9,4 ± 2,0
Scheinbares Verteilungsvolumen (l)	140 ± 93	924 ± 404
Scheinbares Verteilungsvolumen im Steady State (l)	821 ± 535	2724 ± 1066
Renale Elimination der unveränderten Substanz in 24 Std. (%)	2,5	4,1
Renale Clearance (l/h)	6,2 ± 3,6	15,4 ± 14,9

*Angegeben ist der Mittelwert mit Standardabweichung.

Bei der Anwendung mittels eines Verneblers ergaben sich in kinetischen Studien am Menschen signifikante Unterschiede im Vergleich zur parenteralen Anwendung. Die Anwendung als Aerosol führte zu einem 10-fachen Anstieg der überstehenden Flüssigkeit in der bronchialen alveolären Lavage (BAL) und zu einem 80-fachen Anstieg der BAL-Sedimentkonzentrationen im Vergleich zu den Konzentrationen, die bei entsprechenden intravenösen Dosen beobachtet wurden.

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Halbwertszeit von Pentamidin in der BAL-Flüssigkeit mehr als 10 bis 14 Tage beträgt. Die Plasmaspitzenkonzentrationen nach Inhalationstherapie betrugen etwa 10 % der bei äquivalenten intramuskulären Dosen beobachteten Werte und weniger als 5 % der nach intravenöser Anwendung beobachteten Werte. Dies deutet darauf hin, dass systemische Wirkungen bei der Inhalation weniger wahrscheinlich sind.

Langfristige pulmonale Parenchymwirkungen von aerosolisiertem Pentamidin sind nicht bekannt. Das Lungenvolumen und die alveoläre Kapillardiffusion wurden durch hohe Pentamidin-Dosen, die AIDS-Patienten durch Inhalation verabreicht wurden, nachweislich nicht beeinträchtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den verschiedenen toxikologischen Prüfungen wurden bei allen Spezies Symptome, die auf Hypotension und ZNS-Depression zurückzuführen waren, beobachtet. Die Hypotension war am ausgeprägtesten bei i. v. Bolusinjektion. Bei längerer Anwendungsdauer tritt eine Adaptation ein. Die Symptome werden im Laufe der Verabreichung weniger stark und treten weniger häufig auf.

In Toxizitätsstudien an Hunden und Ratten wurden vor allem nephrotoxische Wirkungen beobachtet, wobei aber kein Einfluss auf morphologische Struktur und das Gewicht der Nieren nachgewiesen wurde.

Studien an Ratten ergaben zudem Hinweise, dass die Leber geschädigt wurde. Auch hierbei wurde die Morphologie der Leber nicht verändert; das Lebergewicht wurde, ebenso wie bei Hunden, erhöht. Nach 3 Wochen Erholungszeit waren die pathologischen biochemischen Leberwerte der Ratten wieder normalisiert.

Die lokale Toleranz bei diesen beiden Spezies war sehr gering. Beim Kaninchen hingegen ergaben sich bei intravenöser und bei intraarterieller Anwendung keine Hinweise auf relevante lokale Reaktionen.

Die teratologische Prüfung an Kaninchen zeigte eine geringe fetale Wirkung, die teilweise durch die maternaltoxische Wirkung erklärt werden könnte.

Untersuchungen zur Embryotoxizität an einer zweiten Tierspezies sowie Tierstudien zur Fertilität und zu möglichen Schäden bei der Anwendung, während der Fetalperiode und der Laktation wurden nicht durchgeführt.

Pentamidindiisetonat kann prinzipiell mit der DNA interagieren. Die Substanz war jedoch in mehreren in-vitro- und in-vivo-Mutagenitätstests unauffällig.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch:

Das Arzneimittel muss sofort verwendet werden.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung bei Herstellung mit Wasser für Injektionszwecke wurde für 36 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen.

Die Lösung ist außerdem im Originalbehältnis 60 Stunden stabil bei 20°C bis 25°C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Rekonstitution nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung bei Herstellung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung in PVC Beuteln oder mit Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung in PVC Beuteln wurde für 36 Stunden 20°C bis 25°C nachgewiesen.

Nicht im Kühlschrank lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch, Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I, verschlossen mit einem dunkelgrauen Brombutylgummi-Stopfen und versiegelt mit Flip-off-Versiegelung.

Packungsgrößen: 1 oder 5 Durchstechflasche(n)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Injektions-/Infusionslösung und Lösung für einen Vernebler

Das Pulver muss unter einem Abzug rekonstituiert werden.

Es müssen eine Schutzbrille, Mundschutz, Handschuhe und Schutzkleidung getragen werden.

Zur Rekonstitution sind 5 ml Wasser für Injektionszwecke aseptisch hinzuzufügen.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 60 mg Pentamidindiisetonat.

Die Injektions-/Infusionslösung muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel eine klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.

Zur intravenösen Infusion sollte das erforderliche Volumen von bis zu 5 ml (300 mg) Pentamidindiisetonat entnommen und in einen Infusionsbeutel überführt werden, der 50-200 ml Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung sollte durch vorsichtiges Umdrehen gemischt werden.

Andere Infusionslösungen dürfen nicht verwendet werden.

Das Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

In der Durchstechflasche verbleibende nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Zur Inhalation kann die erforderliche Dosis bei Bedarf vor der Anwendung mit dem Vernebler mit Wasser für Injektionszwecke verdünnt werden.

Hinweise zur Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TILLOMED PHARMA GmbH
Mittelstraße 5 / 5 a
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7011617.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

31-07-2024

10. STAND DER INFORMATION

31-07-2024