

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pentacarinat 300 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 300 mg de pentamidina isetionato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Vial conteniendo polvo estéril para uso parenteral después de la reconstitución.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Pentacarinat 300 mg polvo para solución inyectable, está indicado en el tratamiento de:
 - Neumonía debida a *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*).
 - Leishmaniasis cutánea.
 - Fase temprana de la enfermedad del sueño africana causada por *Trypanosoma gambiense*.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis recomendadas para adultos, niños y lactantes son las siguientes:

- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado como neumonía por *Pneumocystis carinii*): 4 mg/kg de peso corporal de pentamidina isetionato, una vez al día, durante al menos 14 días, preferentemente por perfusión intravenosa lenta. No se recomienda la administración por vía IM para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La vía IV es la vía de administración preferente para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Leishmaniasis cutánea: 4 mg/kg de peso corporal de pentamidina isetionato, 3 dosis en días alternos, por vía IM o IV.
- Tripanosomiasis: 4 mg/kg de peso corporal de pentamidina isetionato, una vez al día, o cada dos días, hasta un total de 7 – 10 dosis. Se puede emplear la vía IM o la vía IV.
- En pacientes de edad avanzada no existen recomendaciones especiales para la dosificación.
- En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min): en la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, en los casos con riesgo vital, 4 mg/kg de peso una vez al día, durante 7 a 10 días y después 4 mg/kg de peso, en días alternos, hasta completar el ciclo de al menos 14 dosis; en casos menos graves: 4 mg/kg de peso, en días alternos, hasta completar el ciclo de al menos 14 dosis. No son necesarias las reducciones en la dosis, en leishmaniasis y tripanosomiasis.
- En pacientes con insuficiencia hepática no existen recomendaciones especiales en la dosificación.

Forma de administración

El polvo de pentamidina isetionato debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables. La solución resultante de la reconstitución no debe mezclarse con otras soluciones inyectables a no ser glucosa para perfusión intravenosa o cloruro sódico al 0,9 %.

Se administra solamente en inyección intramuscular profunda o en perfusión intravenosa lenta.

El polvo del vial debe ser reconstituido antes de su uso, disolviendo el contenido de un vial en una ampolla de agua para preparaciones inyectables.

Debe administrarse siempre con el paciente en decúbito, para la inyección intramuscular profunda o para la perfusión intravenosa lenta.

Para la administración intravenosa, la dosis requerida de pentamidina isetionato debe ser diluida, después de su reconstitución, en 50-250 ml de solución de glucosa (5 %) para perfusión o en 150-300 ml de cloruro de sodio al 0,9%.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la pentamidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pentacarinat se debe usar con especial precaución en pacientes con disfunción hepática y/o renal, hipertensión o hipotensión, hiperglucemia o hipoglucemia, leucopenia, trombocitopenia o anemia (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de muerte debidos a situaciones graves de hipotensión, hipoglucemia, pancreatitis aguda y arritmias cardíacas, en pacientes tratados con pentamidina isetionato, tanto por vía intramuscular como intravenosa.

La hipotensión súbita severa puede ocurrir tras una dosis única de pentamidina isetionato, tanto por vía intramuscular como intravenosa. Debe establecerse la presión sanguínea basal y el paciente deberá recibir el medicamento en decúbito supino. La presión sanguínea debe ser atentamente monitorizada durante la administración, y a intervalos regulares hasta que el tratamiento concluya.

La pentamidina isetionato puede prolongar el intervalo QT. Se han comunicado casos aislados de arritmias cardíacas graves (a veces con desenlace fatal) indicativas de la prolongación QT, como Torsades de Pointes, con la administración de pentamidina isetionato. Por ello, deberá realizarse una cuidadosa anamnesis y considerar la posibilidad de realizar un ECG antes de comenzar el tratamiento. Por lo tanto, la pentamidina isetionato se debe utilizar con precaución en pacientes con condiciones conocidas de aumentar el riesgo de padecer arritmias incluyendo pacientes con síndrome QT largo, enfermedad cardíaca (por ejemplo, enfermedad cardíaca coronaria, fallo cardíaco), con historial de arritmias ventriculares, con hipocaliemia no corregida y/o hipomagnesemia, bradicardia (<50 lpm), o durante la administración concomitante de pentamidina isetionato con agentes que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

Es necesaria una precaución especial si el QTc excede 500 msegundos mientras se está recibiendo tratamiento con pentamidina isetionato. En este caso, se deberá considerar la monitorización continua de la función cardíaca. Se considerará un tratamiento alternativo en el caso de que el intervalo QTc exceda 550 msegundos.

Control de laboratorio:

Se deben realizar las siguientes pruebas de laboratorio antes, durante y una vez finalizado el tratamiento por vía parenteral:

- 1.- Urea en sangre, nitrógeno, y creatinina sérica, diariamente durante el tratamiento.
- 2.- Recuento sanguíneo y plaquetario completo, diariamente durante el tratamiento.
- 3.- Mediciones de la glucemia en ayunas diariamente durante el tratamiento y a intervalos regulares después de su conclusión. La hiperglucemia y la diabetes mellitus, con o sin hipoglucemia previa, se han presentado incluso varios meses después de finalizado el tratamiento.
- 4.- Pruebas de la función hepática (PFH), incluyendo bilirrubina, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST/SGOT) y alanino aminotransferasa (ALT/SGPT). Si los valores basales son normales y permanecen normales durante el tratamiento, se harán los controles cada semana. Si las determinaciones basales de las pruebas de función hepática son elevadas, y/o se elevan durante el tratamiento, se hará monitorización continua semanalmente, a menos que el paciente esté también bajo tratamiento con fármacos hepatotóxicos, en cuyo caso la monitorización se hará cada 3-5 días.
- 5.- Calcemia, control semanalmente. Magnesemia, control dos veces por semana.
- 6.- Análisis de orina y de electrolitos séricos, diariamente durante el tratamiento.
- 7.- Electrocardiograma a intervalos regulares.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se aconseja precaución cuando pentamidina isetionato se administra conjuntamente con:

- Medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (ver sección 4.4), entre los que se incluyen ciertos antiarrítmicos, como los de la clase IA (tales como quinidina, disopiramida y procainamida) y de la clase III (tales como amiodarona y sotalol); antidepresivos tricíclicos, ciertos antidepresivos tetracíclicos (tales como maprotilina); ciertos medicamentos antipsicóticos (tales como fenotiazinas y pimozida); ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina); antibióticos (tales como quinolonas; eritromicina IV); antimaláricos (tales como halofantrina; mefloquina); bepridil, cisaprida.
- Foscarnet: riesgo de hipocalcemia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen evidencias acerca de la seguridad del uso de la pentamidina isetionato en la mujer embarazada.

Se ha notificado un caso de aborto, dentro del primer trimestre del embarazo, después de un tratamiento profiláctico con pentamidina isetionato en aerosol.

No se debe administrar pentamidina isetionato en pacientes embarazadas a menos que se considere imprescindible.

Lactancia

El uso de pentamidina isetionato se debe evitar durante la lactancia, a no ser que el médico lo considere esencial.

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos de pentamidina sobre la fertilidad en animales o humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conoce ningún efecto de la pentamidina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Se ha comunicado casos de mareo por lo que se debe tener en cuenta cuando se conduzca o se utilicen máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación de acuerdo a la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy raras ($< 1/10.000$);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia, anemia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: azotemia.

Frecuentes: hipoglucemia, hiperglucemia, diabetes mellitus con o sin hipoglucemia previa ha ocurrido hasta varios meses después de finalizar el tratamiento, hipercaliemia, hipocalcemia, hipomagnesemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: síncope, mareo.

Frecuencia no conocida: se han notificado casos de parestesia en las extremidades así como hipoestesia facial y perioral en niños y adultos con la administración IV de pentamidina. Estos casos ocurrieron durante o poco después de la perfusión IV y se resolvieron después de terminar o interrumpir la perfusión.

Trastornos cardiacos

Raras: prolongación del intervalo QT, arritmia cardíaca.

Frecuencia no conocida: Torsades de Pointes, bradicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, rubefacción.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas y vómitos, alteración del gusto.

Raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: resultados anormales en pruebas de la función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rash.

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: hematuria macroscópica, insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones locales desde simple malestar y dolor a formación de abscesos, induración y necrosis muscular.

Frecuencia no conocida: rabdomiólisis después de la administración intramuscular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

El tratamiento es sintomático. Después de una sobredosis de pentamidina isetionato, se han notificado alteraciones del ritmo cardiaco, incluida la Torsade de Pointes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Pentamidina isetionato pertenece al grupo farmacoterapéutico: Otros leishmanicidas y tripanosomicidas. Código ATC: P01CX 01.

Es conocida la actividad terapéutica de pentamidina isetionato sobre la neumonía producida por *Pneumocystis jiroveci*. Sin embargo, el mecanismo de acción no está aún totalmente esclarecido. Se ha demostrado su actividad letal contra *Pneumocystis jiroveci* en modelos experimentales in vitro. Por otra parte, estudios in vitro con tejidos de mamíferos y el protozoo *Crithidia oncopelti* indican que el producto interfiere con el metabolismo nuclear produciendo inhibición de la síntesis de ADN, ARN, fosfolípidos y proteínas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de una perfusión intravenosa, los niveles plasmáticos de pentamidina descienden rápidamente durante las dos primeras horas, siguiendo posteriormente un declive mucho más lento. Tras la administración intramuscular, el volumen aparente de distribución de la pentamidina es significativamente mayor (>3 veces) que el observado después de la administración intravenosa.

La vida media de eliminación, después de la administración parenteral, se estimó en torno a 6 horas, tras la perfusión intravenosa en pacientes con la función renal normal, y en torno a 9 horas en pacientes con

insuficiencia renal. La vida media de eliminación, después de la administración intramuscular, se situó en torno a las 9 horas.

Tras la administración parenteral, la pentamidina muestra una amplia distribución en el organismo y probablemente se acumula en los tejidos, particularmente en hígado y riñón.

Cuando se administra utilizando un nebulizador, la cinética de la pentamidina muestra diferencias significativas si se compara con la administración parenteral. Después de la administración por aerosol, las concentraciones que se encuentran en el líquido broncoalveolar son muy superiores a las observadas tras administración intravenosa, a dosis equivalentes (en torno a 10 veces superior en el líquido sobrenadante y 80 veces superior en el sedimento).

Hay datos que sugieren que la vida media de la pentamidina en el líquido broncoalveolar se sitúa por encima de los 10 a 14 días. Se ha sugerido la hipótesis de que la vida media de la pentamidina, tras la administración en aerosol, está regulada por su captación y liberación a partir de los macrófagos, lo que estaría en relación con otros datos reportados sobre una vida media de eliminación de 30 días o más.

Por otra parte, se ha demostrado que el valor del pico de concentración plasmática, después de la terapia por inhalación, es del orden del 10 % y 5 % del valor de este parámetro observados tras la administración intramuscular e intravenosa, respectivamente.

Los efectos a largo plazo del aerosol de pentamidina sobre el parénquima pulmonar no son conocidos. Sin embargo, el volumen pulmonar y la difusión capilar alveolar no se han visto alterados con altas dosis de pentamidina administrada por inhalación a pacientes con SIDA.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En toxicidad aguda en ratones se obtienen los siguientes valores de DL50: 28 mg /kg (i.v.) y 64 mg/kg (s.c.). Parece ser que la insuficiencia respiratoria es la causa de muerte, cuando se emplean dosis únicas elevadas por vía parenteral, pudiendo contribuir la hipotensión como factor importante. La sintomatología clínica es similar en estudios de toxicidad aguda y subaguda, atribuyéndose a la hipotensión y a los efectos depresores centrales de la pentamidina. Con dosis repetidas el principal órgano afectado es el riñón.

Se ha estudiado la teratogenicidad en el conejo. Las pérdidas post-implantación y el aumento en anomalías fetales leves sugieren que la pentamidina tiene algún efecto tóxico directo sobre el feto, o en las madres. Sin embargo, los tamaños normales de las camadas, pesos fetales, etc. permiten suponer que este efecto no es grave.

Los estudios de mutagenicidad realizados con pentamidina utilizando el test de Ames y empleando 5 cepas de *Salmonella typhimurium*, muestran que, utilizando niveles tóxicos, no aparece acción mutagénica. El tratamiento de cultivos de linfocitos humanos con dosis tóxicas de pentamidina aumenta ligeramente las aberraciones cromosómicas, que no resultaban biológicamente significativas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

6.2. Incompatibilidades

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la pentamidina isetonato no debe mezclarse con soluciones inyectables distintas del agua para preparaciones inyectables, solución glucosada para perfusión intravenosa o cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable.

6.3. Periodo de validez

El vial cerrado, almacenado bajo las condiciones recomendadas, tiene una caducidad de 5 años.

Transcurridas 24 horas después de la reconstitución, y conservada entre 2°C y 8°C, cualquier cantidad no utilizada debe desecharse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

Una vez reconstituída la solución, conservar en nevera entre 2°C y 8°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja con 1 vial.

El producto está envasado en un vial de 10 ml de vidrio neutro transparente tipo I, con tapón de goma, anillo de aluminio y una tapa de plástico con dispositivo de apertura Flip Off.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59621

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 abril de 1993

Fecha de la última revalidación: 26 abril de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2021