

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INCLUANT DES RENSEIGNEMENTS POUR LES
PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pentamétionate de Pentamidine pour Injection BP

Pentamétionate de Pentamidine pour Injection
Poudre pour solution, 300 mg par flacon Agent

Intra-musculaire, Intraveineuse

BP

antiparasitaire

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112,
Ottawa, Ontario K2E 1A2

Date de première autorisation :
2 juillet 2021

Date de révision : 25 août 2022

Numéro de contrôle de la soumission : 262699

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

08/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les rubriques et les sous-rubriques qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées.

Table des matières

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : NOTICE DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	5
Produits parentéraux :	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables des études cliniques	9
8.3 Effets indésirables moins fréquents des études cliniques.....	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
9.4 Interactions médicament-médicament	11

9.5	Interactions médicament-aliment	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	11
9.7	Interactions du médicament sur les examens de laboratoire	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1	Mécanisme d'action	11
10.3	Absorption pharmacocinétiques :	12
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	13
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	13
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	14
15	MICROBIOLOGIE	14
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	15
17	MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI.....	16
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	17

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Isétionate de pentamidine pour injection BP est indiqué dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (Pneumonie à *Pneumocystis carinii* ou PPC).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Isétionate de pentamidine n'ont pas été établies chez les enfants et les données pharmacocinétiques sont extrêmement limitées.

On ne doit utiliser Isétionate de pentamidine pour injection BP qu'en l'absence d'un traitement de rechange approprié (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.2 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

Isétionate de pentamidine pour injection BP est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) des Renseignements thérapeutiques avec les Renseignements destinés aux patients.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES

Mises en garde et précautions importantes

- Isétionate de pentamidine pour injection BP doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, d'hypotension, d'hypoglycémie, d'hyperglycémie, d'hypocalcémie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'anémie ou d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal.
- Isétionate de pentamidine pour injection BP ne doit être utilisé qu'en milieu hospitalier avec les installations permettant de surveiller la glycémie, la numération globulaire et les fonctions rénale et hépatique. Des électrocardiographies doivent être effectuées à intervalles réguliers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et examens de laboratoire](#)).
- L'administration d'une seule dose peut donner lieu à une hypotension profonde grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire](#))
- Des décès causés par une hypotension, une hypoglycémie, une pancréatite aiguë, une insuffisance rénale et une arythmie cardiaque graves ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))
- Des réactions d'extravasation peuvent entraîner une ulcération, une nécrose tissulaire et des séquelles à long terme (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Isétionate de pentamidine pour injection BP s'administre par voie intraveineuse ou intramusculaire. Par voie intraveineuse, Isétionate de pentamidine pour injection BP ne doit être administré que par perfusion lente (sur une période de 2 à 3 heures). Il convient de limiter l'administration intramusculaire aux patients possédant une masse musculaire adéquate et pour lesquels la perfusion intraveineuse lente n'est pas pratique. L'administration intramusculaire n'est généralement pas recommandée en raison d'une mauvaise tolérance locale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Étant donné le risque de réactions hypotensives graves, les patients doivent être placés en position couchée pour recevoir Isétionate de pentamidine pour injection BP et il faut surveiller étroitement leur tension artérielle pendant l'administration et à plusieurs reprises par la suite, jusqu'à que celle-ci soit stable.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes : La dose recommandée est de 4 mg/kg, administrée une fois par jour pendant 14 à 21 jours. Les avantages et les risques d'un traitement de plus de 14 doses n'ont pas été déterminés avec précision.

Patients souffrant d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 35 mL/min) :

- Dans les cas d'infection menaçant la vie du patient : 4 mg/kg une fois par jour pendant 7 à 10 jours, suivis de 4 mg/kg, un jour sur deux, pour arriver à un total de 14 doses.
- Dans les cas d'infection moins grave : 4 mg/kg un jour sur deux, pour arriver à un total de 14 doses.

Enfants : Les données cliniques et pharmacocinétiques actuellement disponibles sont extrêmement limitées et des recherches plus approfondies sont nécessaires pour bien définir la pharmacocinétique de l'isétionate de pentamidine dans ce groupe d'âge. Cependant, une posologie de 4 mg/kg a été utilisée chez les enfants. On ne doit utiliser Isétionate de pentamidine pour injection BP qu'en l'absence d'un traitement de rechange approprié.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Préparation et reconstitution

Perfusion intraveineuse : RECONSTITUER SEULEMENT AVEC DE L'EAU STÉRILE POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES.

TABLEAU DE RECONSTITUTION

<u>Quantité par flacon</u>	<u>Volume à ajouter au flacon</u>	<u>Volume approximatif obtenu</u>	<u>Concentration moyenne approximative</u>
300 mg	3 ml	3,15 ml	100 mg/ml

Diluer le volume voulu de solution reconstituée dans 50 à 500 mL de dextrose pour injection à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Ne mélanger la solution reconstituée à aucune autre solution pour injection.

Injection intramusculaire : Reconstituer de la même façon que pour les perfusions intraveineuses, mais sans diluer après la reconstitution.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur.

4.4 Administration

Perfusion intraveineuse : La solution reconstituée puis diluée doit être administrée sur une période minimale de 60 minutes, mais de préférence, sur 2 à 3 heures.

Injection intramusculaire : Le volume adéquat de solution reconstituée doit être administré profondément dans une masse musculaire relativement importante.

5 SURDOSAGE

Aucun cas d'intoxication aiguë imputable à un surdosage par l'isétionate de pentamidine n'a apparemment été signalé. De manière générale, le surdosage devrait produire des effets qui sont une extension des réactions indésirables ou des graves séquelles métaboliques communément observées. En cas de surdosage soupçonné, un traitement symptomatique et de soutien est indiqué. Ni la dialyse péritonéale ni l'hémodialyse ne semblent éliminer le médicament suffisamment rapidement pour provoquer une chute abrupte du taux plasmatique d'isétionate de pentamidine.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, Concentrations, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse Intramusculaire	Poudre lyophilisée pour solution 300 mg par flacon	La préparation ne contient aucun ingrédient non médicamenteux.

Isétionate de Pentamidine pour Injection BP est fourni sous forme de poudre / poudre tassée lyophilisée stérile et fourni dans des flacons à dose unique, paquets de 5 produits.

Chaque flacon contient : Isétionate de Pentamidine USP 300 mg

Le système de fermeture du récipient d'isétionate de Pentamidine pour Injection BP consiste en un flacon en verre transparent de 20 ml muni d'un bouchon en caoutchouc gris foncé de 20 mm et scellé par capuchon amovible MT rouge de 20 mm.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir la section [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES](#).

Généralités

Isétionate de pentamidine pour injection BP ne doit être administré que sous surveillance médicale étroite et le patient doit être très étroitement surveillé afin de permettre la détection d'effets indésirables graves (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il convient donc de limiter l'administration d'Isétionate de pentamidine pour injection BP aux seuls patients chez qui la présence d'une infection à *Pneumocystis jirovecii* a été confirmée.

Certains patients peuvent avoir des nausées ou de la fièvre après chaque administration d'Isétionate de pentamidine pour injection BP. Dans de tels cas, on peut envisager l'administration prophylactique d'un antiémétique et/ou d'acétaminophène.

Cardiovasculaire

Après une seule dose d'isétionate de pentamidine administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse, il peut arriver que les patients présentent une chute de tension subite et grave. Par conséquent, les patients qui reçoivent Isétionate de pentamidine pour injection BP doivent être en position couchée, et il faut surveiller de près leur tension artérielle pendant l'administration du médicament et plusieurs fois par la suite, jusqu'à ce que celle-ci soit redevenue stable. Il est également nécessaire d'avoir un équipement de réanimation d'urgence à proximité. L'administration d'Isétionate de pentamidine pour injection BP doit s'effectuer par perfusion, sur une période d'au moins 60 minutes, de préférence sur 2 à 3 heures, afin de réduire au minimum le risque d'hypotension.

Une hypotension grave accompagnée de bradycardie a été observée chez un patient à sa sixième dose d'isétionate de pentamidine. Cette hypotension n'a pas répondu à l'administration des colloïdes intraveineux, ni aux corticostéroïdes, pas plus qu'au port de bas à contention dégressive, mais s'est toutefois dissipée dans les quatre jours suivant l'arrêt du traitement.

Une tachycardie ventriculaire et des anomalies de l'ECG (incluant allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes) peuvent apparaître chez certains patients traités à Isétionate de Pentamidine pour Injection BP. Dès l'apparition de signes de cardiotoxicité, il est recommandé d'effectuer des ECG à intervalles réguliers.

Une phlébite peut se produire après une injection intraveineuse.

Système endocrinien et métabolisme

L'isétionate de pentamidine peut donner lieu à une hypoglycémie grave, potentiellement mortelle et/ou prolongée. Cette hypoglycémie survient généralement après 5 à 7 jours de traitement, mais elle peut se manifester plusieurs jours après l'arrêt du traitement. Sa durée semble assez variable, de un jour à plusieurs semaines. L'hypoglycémie provoquée par l'isétionate de pentamidine a été associée à une nécrose cellulaire des îlots de Langerhans et à des concentrations d'insuline anormalement élevées dans le plasma. Des cas d'hyperglycémie et de diabète sucré, précédés ou non d'hypoglycémie, ont également été observés, parfois plusieurs mois après l'arrêt du traitement à l'isétionate de pentamidine.

L'hypoglycémie provoquée par l'isétionate de pentamidine peut être maîtrisée par l'administration de dextrose intraveineux ou de diazoxide (oral). On ne sait toutefois pas si ces mesures peuvent empêcher le

développement subséquent d'un diabète sucré.

Appareil digestif

Des cas de nausées et de vomissements ont été observés chez des patients traités par l'isétionate de pentamidine.

Systeme hématopoïétique

Une leucopénie et une thrombocytopénie, parfois graves (p.ex. : numération leucocytaire inférieure à 1 000/mm³ et numération des plaquettes inférieure à 20 000/mm³) surviennent occasionnellement chez les patients traités à l'isétionate de pentamidine.

Des cas d'anémie ont été observés. Dans certains cas, le traitement par l'isétionate de pentamidine a été associé à une neutropénie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique peuvent se produire. Il faut surveiller systématiquement la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent l'isétionate de pentamidine pour injection BP (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et examens de laboratoire](#)). Des cas de pancréatite aiguë ont été observés chez des patients traités par l'isétionate de pentamidine.

Systeme immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité au point d'injection, comme une éruption cutanée ou un érythème, peuvent se produire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Peau](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Afin de surveiller la toxicité éventuelle du produit, il faut effectuer les tests suivants avant, pendant et après le traitement :

- a) Déterminations quotidiennes du taux d'azote uréique sanguin, de créatinine sérique et d'électrolytes sériques.
- b) Déterminations quotidiennes de la glycémie pendant le traitement et plusieurs fois après la fin du traitement, en fonction de l'état clinique du patient.
- c) Hémogramme complet et numération des plaquettes, deux fois par semaine.
- d) Tests de la fonction hépatique : bilirubine, phosphatase alcaline, ALT (SGPT) et AST (SGOT), une fois par semaine ou tous les 3 à 5 jours si les valeurs sont élevées.
- e) Déterminations de la calcémie, une fois par semaine.
- f) Électrocardiographies à intervalles réguliers.

Fonction rénale

Une insuffisance rénale mortelle peut également se produire en présence de diverses complications cliniques (p.ex. : septicémie bactérienne), lors de l'administration concomitante d'autres antibiotiques néphrotoxiques ou en présence de signes antérieurs d'une maladie rénale.

Peau

Les injections intramusculaires s'accompagnent souvent de douleurs, de sensibilité, d'érythème et d'induration au point d'injection. Des abcès stériles ont également été observés. L'administration

intramusculaire doit donc être réservée aux patients possédant une masse musculaire suffisante et doit être limitée aux rares cas où il n'est pas possible d'administrer le médicament en perfusion intraveineuse.

7.1 populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Dans une étude sur l'action tératogène effectuée sur des lapines, le produit s'est révélé embryotoxique comme l'ont démontré le nombre de pertes post-implantatoires et les retards d'ossification observés. Le danger potentiel que l'isétionate de pentamidine pose pour le fœtus humain lorsqu'il est administré à des femmes enceintes n'est pas connu. Isétionate de pentamidine pour injection BP ne doit pas être administré en cours de grossesse, à moins que les bienfaits de son administration l'emportent sur les risques, et que le médecin traitant recommande ce médicament.

7.1.2 Allaitement

Comme on ne sait pas si l'isétionate de pentamidine est excrété dans le lait maternel, il faut user de prudence lorsqu'on utilise ce médicament chez les femmes qui allaitent, et envisager d'interrompre l'allaitement.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des décès causés par une hypotension, une hypoglycémie, une pancréatite aiguë, une insuffisance rénale et une arythmie cardiaque graves ont été signalés parmi les patients traités par l'isétionate de pentamidine.

Les réactions potentiellement mortelles énumérées ci-dessous ont été signalées chez des patients traités par l'isétionate de pentamidine. En cas de survenue, il faut interrompre immédiatement le traitement et instaurer sans délai les mesures correctives appropriées : arythmies cardiaques (incluant allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes), hypotension, hypoglycémie, pancréatite aiguë, hypocalcémie, leucopénie (moins de 1 000/mm³), thrombocytopénie (moins de 20 000/mm³) et insuffisance rénale aiguë.

8.2 Effets indésirables des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés dans les études cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent donc pas être comparés aux taux des études cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables du médicament lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables (caractérisés comme étant probablement liés à la pharmacothérapie) survenus chez plus de 1 % des patients traités par l'isétionate de pentamidine sont présentés dans le **tableau 1** ci-après. Ce tableau présente la fréquence des effets indésirables relevés lors de deux essais prospectifs non contrôlés menés chez des patients immunodéprimés atteints de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, traités au moyen d'isétionate de pentamidine par voie parentérale à raison de 4 mg/kg/jour pendant 12 à 14 jours.

Tableau 1 : Réactions indésirables fréquentes (≥ 1 %) signalées chez des patients traités par l'isétionate de pentamidine

Système, appareil ou organe	Effets indésirables	Nombre de patients (%) ¹ Western et al. (1970)	Nombre de patients (%) ² Western et al. (1974)
Appareil cardiovasculaire	Hypotension	6 (3,7)	39 (9,6)
	Tachycardie	4 (2,4)	-
Appareil digestif	Nausées, vomissements	4 (2,4)	-
Système hématopoïétique	Anémie	3 (1,8)	-
	Réduction du taux sérique de folates	2 (1,2)	-
	Perturbations du système hématopoïétique	-	17 (4,2)
	Thrombocytopénie	2 (1,2)	-
Fonction hépatique	Anomalie de la fonction hépatique (dysfonctionnement hépatique)	12 (7,3)	39 (9,6)
Métabolisme	Hypocalcémie	4 (2,4)	5 (1,2)
	Hypoglycémie	15 (9,1)	25 (6,2)
Fonction rénale et appareil génito-urinaire	Azotémie	31 (18,9)	-
	Insuffisance rénale	-	39 (9,6)
Peau	Abcès et/ou nécrose	11 (6,7)	-
	Douleur au point d'injection	16 (9,8)	-
	Abcès et/ou douleur au point d'injection	-	74 (18,3)
	Rougeur du visage	3 (1,8)	-
	Démangeaisons	2 (1,2)	-
	Éruption cutanée	4 (2,4)	6 (1,5)
Organes des sens	Goût déplaisant	2 (1,2)	-

¹ Ces effets indésirables ont été observés chez 42 % des patients traités à l'isétionate de pentamidine (n = 164).

Certains patients pouvaient présenter plusieurs effets indésirables. Consulter Western, K.A., Perera, D.R., et Schultz, M.G. Pentamidine isetionate in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. 1970. *Annals Intern. Med.* 73: 695.

² Ces effets indésirables ont été observés chez 46,8% des patients traités à l'isétionate de pentamidine (n = 404). Consulter Walzer, P.D., Perl, D.P., Kragstad, D.J. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the United States. 1974. *Annals Intern. Med.* 80: 83.

8.3 Effets indésirables moins fréquents des études cliniques

Les autres effets indésirables qui suivent sont survenus moins fréquemment ou seulement à l'occasion chez les patients recevant l'isétionate de pentamidine. Les effets indésirables peu courants survenus chez moins de 1 % des patients traités à l'isétionate de pentamidine sont présentés dans le **tableau 2** ci-dessous.

Tableau 2 : Effets indésirables peu courants (< 1 %) signalés chez les patients traités par l'isétionate de pentamidine

Système, appareil ou organe	Effets indésirables
Organisme dans son entier	Décès
Métabolisme	Hyperglycémie, hyperkaliémie
Système nerveux	Étourdissements, hallucinations, syncope
Peau	Alopécie, érythème polymorphe
Fonction rénale et appareil génito-urinaire	Albuminurie, glycosurie
Système vasculaire	Thrombose veineuse

Les observations préliminaires semblent indiquer que la fréquence des effets indésirables de l'isétionate de pentamidine est supérieure chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) par rapport à chez les patients sans SIDA. Dans une étude, 20 patients sidéens sur 24 (83%) traités par l'isétionate de pentamidine ont éprouvé au moins un effet indésirable. Les effets les plus communément observés ont été les suivants : anomalies hépatiques (58 %), nausées et vomissements (46 %), hypoglycémie (33 %), urémie (25 %) et douleur au point d'injection (25 %).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les effets néphrotoxiques pouvant s'additionner, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on entreprend l'administration concomitante ou séquentielle d'isétionate de pentamidine et d'autres substances potentiellement néphrotoxiques comme les aminosides, l'amphotéricine B, le cisplatine, le méthoxyflurane ou la vancomycine. La prudence s'impose aussi lors de l'administration d'isétionate de pentamidine pour injection BP à des patients qui reçoivent des médicaments à potentiel hépatotoxique ou susceptibles d'altérer le système hématopoïétique.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'effet des plantes médicinales sur la pharmacocinétique de l'isétionate de pentamidine n'a pas été étudié.

9.7 Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

On n'a pas établi si ce produit a un effet sur les résultats des examens de laboratoires

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

L'isétionate de pentamidine fait partie d'une classe de produits appelés diamidines aromatiques. Le mécanisme exact de l'action antiprotozoaire de l'isétionate de pentamidine n'a pas été totalement élucidé. Plusieurs mécanismes d'action peuvent en fait intervenir et leur rôle relatif peut varier suivant

les différents types de protozoaires. *In vitro*, l'isétionate de pentamidine a un effet létal direct sur *Pneumocystis jirovecii*. L'isétionate de pentamidine semble agir par inhibition du métabolisme du glucose, en interférant avec l'ADN et la transformation des folates, et par inhibition de l'ARN, de la synthèse protéique et du transport intracellulaire des acides aminés.

10.3 Pharmacocinétiques

Absorption :

L'administration intramusculaire quotidienne de doses uniques de 4 mg/kg d'isétionate de pentamidine a produit des concentrations plasmatiques moyennes d'isétionate de pentamidine de 0,3 à 0,5 mcg/mL (extrêmes : 0,3 et 1,4 mcg/mL) après 1 à 10 jours de traitement, d'après l'une des premières études réalisées. Chez les patients traités, la concentration plasmatique du médicament n'a pas varié de façon appréciable au cours de la journée, n'a pas augmenté sous l'effet de l'administration de doses successives et ne s'est pas accrue en général durant la période suivant immédiatement l'administration d'une dose.

Des différences marquées ont été signalées entre les voies d'administration intramusculaire et intraveineuse quant aux paramètres pharmacocinétiques de l'isétionate de pentamidine chez des patients souffrant du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Le pic plasmatique moyen suivant l'administration intramusculaire ou intraveineuse (perfusion de 2 heures) d'une dose unique de 4 mg/kg dose (calcul pour le sel) s'est établi respectivement à 209 et à 612 ng/mL. La concentration plasmatique, qui a diminué de façon biexponentielle, est demeurée décelable durant les 24 heures suivant l'administration et a chuté sous les 25 ng/mL après 8 heures. La clairance plasmatique moyenne, la demi-vie d'élimination, le volume apparent de distribution, et ce même volume à l'état d'équilibre chez les patients traités par voie intramusculaire ont été de 305 L/h, 9,36 heures, 924 litres et 2 724 litres, respectivement. Chez les patients traités par voie intraveineuse, les mêmes paramètres se sont établis à 248 L/h, 6,40 heures, 140 litres et 821 litres, respectivement. La clairance rénale de l'isétionate de pentamidine représentait 5,0 % ou 2,5 % de la clairance plasmatique, selon que l'administration était intramusculaire ou intraveineuse.

Distribution :

La distribution de l'isétionate de pentamidine dans les tissus et les liquides humains n'a pas été bien caractérisée, mais il semble que le médicament se distribue dans les tissus ou s'y fixe rapidement et en grande partie. Après administration parentérale, les concentrations les plus élevées se retrouvent en ordre décroissant dans le foie, les reins, les surrénales, la rate, les poumons et le pancréas. On croit qu'une administration parentérale continue de plus d'une semaine n'entraîne pas d'augmentation substantielle de l'accumulation du médicament. L'isétionate de pentamidine ne pénètre que très peu dans le système nerveux central (SNC) après un traitement de longue durée. *In vitro*, l'isétionate de pentamidine se lieait à 69 % aux protéines sériques. On ignore s'il traverse la barrière placentaire ou s'il passe dans le lait maternel.

Élimination :

L'élimination de l'isétionate de pentamidine chez l'humain est mal connue. Il a été observé que la concentration plasmatique de l'isétionate de pentamidine diminue selon un mode biphasique après une injection intramusculaire unique ou une perfusion intraveineuse chez les patients présentant une fonction rénale normale. La demi-vie d'élimination moyenne était de 54 et de 18 minutes au cours de la phase initiale, et de 9,4 et de 6,4 heures au cours de la phase terminale, respectivement. Il semble que l'isétionate de pentamidine soit éliminé très lentement des tissus où il s'accumule de préférence (p. ex., le foie et les poumons). Une somme de données limitée porte à penser que la demi-vie d'élimination de l'isétionate de pentamidine n'est pas modifiée de façon substantielle en cas

de dysfonctionnement rénal léger ou modéré, mais qu'elle peut atteindre 2 jours ou plus en cas de dysfonctionnement rénal grave. Chez l'humain, l'isétionate de pentamidine est excrété dans l'urine, apparemment sous forme inchangée. On ignore s'il est excrété dans les fèces.

L'excrétion urinaire se produirait surtout dans les 6 à 8 heures suivant l'administration ; toutefois, chez plusieurs patients, des quantités décroissantes d'isétionate de pentamidine ont été excrétées lentement pendant une période pouvant atteindre 6 à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Des données limitées portent à croire que l'isétionate de pentamidine n'est pas éliminé en quantité appréciable par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les flacons non ouverts doivent être conservés à une température entre 15°C et 25°C, à l'abri de la lumière.

Les solutions reconstituées qui ont été diluées davantage dans du dextrose pour injection à 5 % ou du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % jusqu'à une concentration d'environ 2 mg/ml sont stables pendant 24 heures à température ambiante.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

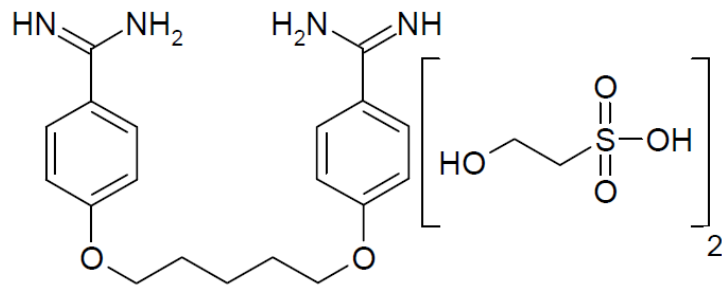
Dénomination commune : Isétionate de pentamidine USP

Dénomination chimique : Acide éthanesulfonique, 2-hydroxy-, composé avec 4,4'-[1,5-pentanediylobis(oxy)] bis [benzène carboximidamide]; 4,4'-(Pentane-1,5-diylbis(oxy)) dibenzimidamide bis (2-hydroxyéthanesulfonate)

Formule moléculaire et masse moléculaire

$C_{19}H_{24}N_4O_2 \cdot (C_2H_6O_4S)_2$; 592,68 g/mol (Isétionate de Pentamidine) 340,42 g/mol (Pentamidine)

Structure chimique :



Propriétés physico-chimiques:

Cristaux incolores ou poudre blanche ou presque blanche. Isétionate de pentamidine pour injection BP est une poudre stérile lyophilisée pour injection. Elle ne contient aucun agent de conservation.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

L'isétionate de pentamidine est actif *in vitro* et/ou *in vivo* contre divers protozoaires, dont ceux de la famille des Trypanosomatidae, qui sont pathogènes pour l'homme. Les études *in vitro* n'ont pas encore permis de quantifier les effets de l'isétionate de pentamidine sur *Pneumocystis jirovecii*, un organisme généralement considéré comme un protozoaire ; toutefois, plusieurs études ont comparé l'activité de ce médicament à celui de l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole.

Activité *in vitro* : En concentrations de 0,3 à 9 mg/L, l'isétionate de pentamidine a réduit la viabilité de *Pneumocystis jirovecii* de façon comparable à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (triméthoprime en dose de 1,8 à 54 mg/L et sulfaméthoxazole en dose de 9 à 270 mg/L) dans des modèles expérimentaux composés de cellules épithéliales pulmonaires d'embryons de poulets, de même que dans des cellules pulmonaires de rats, après induction d'une pneumonie au moyen de corticostéroïdes. Les deux médicaments ont inhibé l'organisme, mais l'isétionate de pentamidine, contrairement à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, a exercé un effet létal direct sur

Pneumocystis jirovecii en dehors de la phase de réplication.

Activité *in vivo* : L'induction d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez des rats au moyen de corticostéroïdes – méthode décrite pour la première fois par Frenkel et ses collaborateurs en 1966 – a été utilisée pour le modèle d'étude de l'activité *in vivo* de l'isétionate de pentamidine. Cependant, comme *Pneumocystis jirovecii* est vraisemblablement un organisme spécifique de l'espèce, il n'est pas certain que ces résultats *in vivo* aient des applications cliniques. À partir de ce modèle murin, Western et ses collaborateurs (1975) ont montré que l'isétionate de pentamidine à 10 ou à 20 mg/kg par voie sous-cutanée ou à 4 mg/kg par voie intramusculaire, à raison d'une administration par jour ou de trois administrations par semaine pendant 2 semaines, prolongeait la vie des animaux traités par rapport aux animaux témoins, sans pour autant réduire la mortalité ni empêcher la prolifération de l'organisme. L'isétionate de pentamidine et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole ont abaissé les indices de gravité de la maladie de façon comparable, mais seulement 14 à 52 % des animaux qui avaient reçu de l'isétionate de pentamidine ont été guéris, alors que cette proportion variait entre 64 et 79 % chez les animaux qui avaient reçu l'association. En outre, contrairement à l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'isétionate de pentamidine ne s'est pas révélé utile en prévention. L'association d'isétionate de pentamidine au triméthoprime/sulfaméthoxazole, à la rifampicine ou à la clindamycine dans des modèles de rats n'a pas permis d'obtenir un meilleur taux de réussite thérapeutique qu'avec l'isétionate de pentamidine seul.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë :

La DL50 de l'isétionate de pentamidine chez la souris était de 28 mg/kg pour la voie intraveineuse et de 64 mg/kg pour la voie sous-cutanée. Des doses quasi létales d'isétionate de pentamidine ont produit une hyperglycémie chez le lapin. Par ailleurs, chez le cobaye, des concentrations toxiques d'isétionate de pentamidine ont entraîné une stéatose hépatique et une dégénérescence albumineuse du rein. Chez divers animaux sous anesthésie, une brusque chute tensionnelle a suivi l'administration intraveineuse d'isétionate de pentamidine.

Toxicité subaiguë :

Dans une étude de toxicité subaiguë de 6 semaines chez le rat, l'isétionate de pentamidine était administré par voie intraveineuse à raison de 0, 2, 6 ou 18 mg/kg/jour. L'étude comportait une période de récupération de trois semaines pour certains animaux.

Parmi les observations cliniques et biochimiques d'importance, on comptait une réduction du taux de K⁺ chez tous les animaux traités, tandis qu'on notait une élévation de la bilirubinémie totale chez tous les mâles traités. À la dose de 18 mg/kg/jour, une irritation au point d'injection et une perte de poids ont été notées chez les animaux des deux sexes. Au terme de l'étude, le poids relatif du foie et des reins avait augmenté, indépendamment du sexe, chez les animaux ayant reçu 18 mg/kg/jour ; il est demeuré plus élevé que celui des animaux témoins à la fin de la période de récupération.

Des signes d'altération rénale chez les animaux ayant reçu 18 mg/kg ont été observés. Mentionnons une élévation de l'urémie accompagnée d'une augmentation de la diurèse, d'une diminution de la densité urinaire et une élévation des taux d'enzymes urinaires à la fin de la période d'administration.

Une étude de la toxicité de doses administrées par voie intraveineuse a également été réalisée chez le Beagle. L'isétionate de pentamidine était administré tous les jours pendant 2 semaines à raison de 0, 2, 4 et 8 mg/kg/jour. La prise de poids était entravée chez les deux sexes par la dose de 8 mg/kg, et une diminution de la consommation de nourriture s'est produite chez tous les animaux traités. L'élévation de l'urémie et de la créatininémie ainsi que des taux urinaires de LDH, de NAG et de lysozyme, en plus

de la présence de cellules du tubule rénal dans l'urine des chiens ayant reçu 8 mg/kg, portaient à croire que le rein était l'organe cible. Aucune observation macroscopique post-mortem ni transformation tissulaire imputable au traitement qui ont été importantes sur le plan toxicologique n'ont été notées, si l'on exclut les lésions au point d'injection.

Tératologie :

La fœtotoxicité et la tératogénicité de l'isétionate de pentamidine ont été évaluées chez des lapines blanches New Zealand accouplées qui avaient reçu des doses de 1, 2, 3 ou 8 mg/kg une fois par jour par voie intraveineuse du cinquième au vingtième jour suivant l'accouplement. Un certain degré de toxicité maternelle a pu être observé (effets neurologiques sévères, somatomoteurs, respiratoires et cardiovasculaires) à la dose de 8 mg/kg. Une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture liée à la dose a également été notée chez les mères.

Les paramètres concernant la portée (fœtus viables, poids de la portée et des fœtus, rapport mâles/femelles) ont été en grande partie inchangés par le traitement, sauf pour ce qui est d'un léger effet fœtotoxique à toutes les doses, comme en témoignait une augmentation du nombre de pertes post-implantatoires et de l'incidence d'anomalies mineures du squelette fœtal, qui auraient pu avoir été liées à la toxicité maternelle.

17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI

1. Isétionate de pentamidine pour injection BP, Poudre stérile pour solution, 300 mg par flacon, Numéro de contrôle de la soumission 255613, Monographie du produit, Pfizer Canada ULC, 31 janvier 2022.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS

POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE

Pr **Isétionate de Pentamidine pour Injection BP**

Isétionate de Pentamidine pour Injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Isétionate de pentamidine pour injection BP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Isétionate de pentamidine pour injection BP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Ce médicament peut causer des réactions graves pouvant parfois entraîner la mort, y compris :**
 - tension artérielle très basse, même après une seule dose
 - taux de sucre sanguin très bas
 - battements cardiaques irréguliers
 - inflammation du pancréas
 - fuite du médicament hors de la veine, pouvant entraîner :
 - irritation des tissus et plaies
 - mort cellulaire
 - autres complications
- **Votre médecin utilisera ce produit uniquement à l'hôpital, où il pourra surveiller :**
 - le taux de sucre sanguin
 - l'hémogramme (nombre de cellules du sang)
 - le fonctionnement des reins et du foie
 - la fréquence cardiaque
- **Avant de décider si ce traitement vous convient, votre médecin tiendra compte d'autres problèmes que vous pourriez présenter, notamment :**
 - tension artérielle élevée ou basse
 - taux de sucre sanguin élevé ou bas
 - baisse du nombre de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes
 - problèmes au foie ou aux reins

Pourquoi utilise-t-on Isétionate de pentamidine pour injection BP ?

Isétionate de pentamidine pour injection BP est un médicament qui sert à traiter une infection aux poumons (pneumonie).

Comment Isétionate de pentamidine pour injection BP agit-il ?

L'isétionate de pentamidine empêche la croissance du microbe et entraîne sa mort.

Quels sont les ingrédients d'Isétionate de pentamidine pour injection BP ?

Ingrédient médicamenteux : Isétionate de pentamidine.

Ingrédients non médicamenteux : La préparation ne contient aucun ingrédient non médicamenteux.

Sous quelle forme se présente Isétionate de pentamidine pour injection BP ?

Poudre pour solution : 300 mg / flacon.

Isétionate de pentamidine pour injection BP ne doit pas être utilisé si :

- Vous présentez une hypersensibilité au médicament ou à l'une des parties du contenant.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir Isétionate de pentamidine pour injection BP. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie, de pancréas ou de rein
- vous souffrez de haute pression (hypertension) ou de basse pression (hypotension)
- vous souffrez d'un taux de sucre sanguin élevé ou bas
- le nombre de vos globules blancs est faible (leucopénie)
- le nombre de vos globules rouges est faible (anémie)
- le nombre de vos plaquettes est faible (thrombocytopénie)
- votre taux sérique de calcium est faible (hypocalcémie)
- votre fréquence cardiaque ou votre rythme cardiaque sont irréguliers
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Isétionate de pentamidine pour injection BP :

- Médicaments susceptibles d'être toxiques pour les reins :
 - Aminosides
 - Amphotéricine B
 - Cisplatine
 - Méthoxyfluorane
 - Vancomycine
- Les médicaments susceptibles d'être dangereux pour le foie ou les cellules du sang.

Comment prendre Isétionate de pentamidine pour injection BP ?

Un médecin ou un professionnel de la santé se chargera de préparer Isétionate de pentamidine pour injection BP et de vous l'administrer. Ce médicament peut vous être administré dans une veine de la main ou du bras, ou être injecté dans un muscle de votre cuisse ou de vos fesses.

Dose habituelle chez l'adulte :

La posologie habituelle est de 4 mg/kg 1 fois par jour pendant 14 à 21 jours ; elle peut toutefois varier selon la décision de votre médecin. Il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses de sang avant, pendant et après le traitement.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez reçu une trop grande quantité d'Isétionate de pentamidine pour injection BP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, communiquez avec votre médecin pour savoir quoi faire.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Isétionate de pentamidine pour injection BP ?

Comme tous les médicaments, Isétionate de pentamidine pour injection BP peut produire des effets secondaires. Si c'est le cas, ces effets seront probablement mineurs et passagers. Cependant, certains effets peuvent être plus graves et nécessiter une intervention médicale.

Les effets ci-dessous ne constituent pas tous les effets secondaires possibles d'Isétionate de pentamidine pour injection BP. Si pendant votre traitement vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici, faites-en part à votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions importantes ci-dessus.

Les effets secondaires fréquents sont les suivants :

- Réactions locales au point d'injection (douleur, gonflement et accumulation de pus, changements dans la couleur ou l'apparence de la peau)
- Faible quantité de folates dans le sang
- Faible taux sanguin de calcium (hypocalcémie)
- Faible nombre de globules rouges (anémie)
- Faible nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie)
- Résultats anormaux aux analyses sanguines permettant de vérifier le fonctionnement du foie
- Nausées
- Vomissements
- Rougeur de la peau (bouffées vasomotrices)
- Goût déplaisant
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Douleur ou sensibilité au point d'injection.

Les effets secondaires moins fréquents sont :

- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Taux élevé d'azote uréique dans le sang ou de créatinine dans le sérum sanguin
- Taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie)
- Taux élevé d'albumine dans l'urine (albuminurie)
- Taux élevé de glucose dans l'urine (glycosurie)
- Points rouges sur la peau (érythème polymorphe)
- Étourdissements
- Évanouissement (ou perte de conscience)
- Alopécie (chute de cheveux)
- Hallucinations
- Caillot sanguin dans une veine
- Mort.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes de rein, diminution de la quantité d'urine produite, modification de la couleur de l'urine			√
Tension artérielle basse			√
FRÉQUENT			
Faible quantité de sucre dans le sang			√
Faible nombre de globules blancs (moins de 1 000/mm ³), faible nombre de plaquettes (moins de 20 000/mm ³)			√
Faible quantité de calcium dans le sérum sanguin			√
RARE			
Inflammation aiguë du Pancréas			√
Fréquence ou rythme cardiaques irréguliers (une condition connue sous le nom d'allongement de l'intervalle QT et/ou de torsades de pointes)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitez la page web sur la déclaration des effets indésirables) <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- Appelez gratuitement le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne

Conservation :

Le professionnel de la santé conservera le produit conformément aux renseignements sur le produit destinés aux professionnels de la santé.

Pour en savoir plus sur Isétionate de pentamidine pour injection BP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); le site web de Marcan Pharmaceutical www.marcanpharma.com ou en appelant le 1-855-627-2261.

Le présent feuillet a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Révisé pour la dernière fois le 25 août 2022