

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пентилин 100 mg/5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Pentilin 100 mg/5 ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 20 mg пентоксифилин (*pentoxifylline*).
5 ml инжекционен/инфузионен разтвор (една ампула) съдържат 100 mg пентоксифилин (*pentoxifylline*).

Помощни вещества с известно действие:

5 ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 24,4 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Пентилин 100 mg/5 ml инжекционен/инфузионен разтвор: бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Нарушения на периферната артериална циркулация (макро- и микроциркулация), при пациенти със запазено кръвообращение, предизвикани от артеросклероза, диабет и съдови спазми (*claudicatio intermittens*, диабетна макро- и микроангиопатия, синдром на Reynaud).
Лечението трябва да се провежда само ако други форми на терапия (напр. ходене, физикална терапия) не могат да се провеждат или не са показани.
Нарушения на кръвообращението на вътрешното ухо.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от тежестта на заболяването.

За да се установи чувствителността на пациента към пентоксифилин в началото трябва да му се приложат 50 mg пентоксифилин (половината от една ампула), разредени с 10 ml физиологичен разтвор (0,9% разтвор на NaCl).

Начин на приложение

Началната доза 1 ампула (100 mg) дневно се инжектира бавно (около 5 минути) на пациент в легнало положение, която в следващите дни допълнително се повишава до 300 mg дневно.
Тежките нарушения на кръвообращението може да изискват доза от 2 x 300 mg пентоксифилин.
В допълнение към инфузионната терапия, може да се прилага и перорално пентоксифилин.
Общата дневна доза (парентерално и перорално) не трябва да надвишава 1 200 mg пентоксифилин.

Когато клиничното състояние се подобри, парентералното лечение се заменя с перорална терапия с Пентилин таблетки.

Бъбречно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20011022
Разрешение №	BG/MMP-49683
Одобрение №	124-02-2020



При креатининов клирънс под 10 ml/min (0,16 ml/s), дозите се понижават до 50-70% от обичайните.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна цироза, бионаличността и серумните концентрации на пентоксифилин и неговите метаболити се повишават, времето на полуживот значително се удължава и плазменият клирънс се редуцира. Независимо от това, при някои пациенти с чернодробно заболяване не се налага коригиране на дозата, тъй като има възможност за екстрахепатален метаболизъм.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозировката при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Пентоксифилин не е подходящ за употреба при деца. Безопасността на пентоксифилин при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 и към ксантиновите производни, като например теофилин, кофеин, холинов теофилинат, аминофилин или теобромин.

Пентилин не трябва да се прилага при пациенти с остър сърдечен инфаркт, тежки сърдечни аритмии, хеморагична диатеза, интрацеребрално кървене или други клинично значими кръвоизливи, кръвоизлив на ретината или състояния, (язва на стомаха и/или в областта на червата), свързани с висок риск от кръвоизливи.

Относителни противопоказания за парентерално лечение са тежка коронарна или мозъчна атеросклероза с хипертония и тежка аритмия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пентоксифилин трябва да се прилага внимателно при пациенти със сърдечна недостатъчност, поради възможна поява на артериална хипотония.

При пациенти с хипотония и циркулаторни нарушения терапията трябва да започне с ниска доза, тъй като по-нататъшното понижаване на кръвното налягане е свързано с повишен риск от колапс и изолирани стенокардни оплаквания.

Парентералната употреба на пентоксифилин изисква внимателно медицинско наблюдение при пациенти, които са изложени на особен риск от понижаване на кръвното налягане, като тези с тежка коронарна болест или съответна стеноза на кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка с кръв. При пациенти със сърдечна недостатъчност тя трябва да се лекува успешно преди започване на терапия с пентоксифилин.

Поради риск от поява на апластична анемия по време на терапията с пентоксифилин трябва да се извършват редовни кръвни изследвания.

Бъбречна недостатъчност

Необходимо е особено внимателно наблюдение при пациенти с нарушена бъбречна функция.

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml / min може да се наложи да се намали дневната доза пентоксифилин 400 mg до една или две таблетки, за да се избегне акумулиране.

Чернодробно увреждане

При пациенти със силно нарушена чернодробна функция може да се наложи дозировката да бъде редуцирана.



При пациенти с хипотония или нестабилно кръвно налягане, дозата трябва да се понижи поради възможност от възникване на хипотония и в изолирани случаи може да доведе до редукция на перфузията на коронарната артерия (и може да се появи стенокардия).

При напреднала атеросклероза, пентоксифилин не трябва да се инжектира в засегнатата артерия.

При пациенти с други заболявания и състояния, придружени с кървене (състояние след хирургични процедури, пептични язви), се препоръчва по-често проследяване на протромбиновото време (INR), хематокрита и хемоглобина.

Необходимо е внимателно наблюдение

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и антивитами К или инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (вж. също точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и антидиабетни средства (вж. също точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и ципрофлоксацин (вж. също точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и теофилин (вж. също точка 4.5).

Необходимо е редовно лекарско наблюдение.

Педиатрична популация

Безопасността на употребата при пациенти на възраст под 18 години не е доказана.

Пентилин съдържа натрий. Този лекарствен продукт съдържа 1,06 mmol (24,4 mg) натрий на доза, което се равнява на 1,22% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на пентоксифилин и антихипертензивни лекарства, потенцира ефекта на последните, поради което се налага адаптиране на дозировката им.

Антикоагуланти, антиагрегантни средства

Пациенти, които получават едновременно пентоксифилин с антикоагуланти или антиагреганти са с по-голям риск от хеморагии, затова се изисква по-често проследяване на протромбиновото време (INR).

Потенциален адитивен ефект с инхибитори на тромбоцитната агрегация: поради повишен риск от кървене, при едновременното приложение на инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (като клопидогрел, епitifибатид, тирофибан, епопростенол, илопрост, абциксимаб, анагрелид, НСПВС, различни от селективните COX-2 инхибитори, ацетилсалицилати (ASA / LAS), тиклопидин и дипиридабол) с пентоксифилин е необходимо повишено внимание.

Инсулин и перорални антидиабетни средства

Високите интравенозни дози пентоксифилин може да засилят действието на инсулин или пероралните хипогликемични средства. Възможно е засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар поради което трябва да се адаптира дозировката на тези лекарствени продукти.

Циметидин

Серумните концентрации на пентоксифилин се увеличават значително при едновременната употреба с циметидин.

Трябва да се отдели внимание на признаците на предозиране на пентоксифилин при пациенти. Другите H₂-рецепторни антагонисти (фамотидин, ранитидин и низатидин) имат по-слаб ефект върху метаболизма на пентоксифилин.

Теофилин



Едновременната употреба на пентоксифилин и теофилин може да доведе до повишение на плазмената концентрация на теофилин, поради което се налага проследяването ѝ, ако е необходимо редуциране на дозировката на теофилина.

Кеторолак, мелоксикам

Едновременното приложение на пентоксифилин и кеторолак може да доведе до удължаване на протромбиновото време и повишаване на риска от хеморагии. Рискът от хеморагии може също да се повиши при едновременното приложение на пентоксифилин и мелоксикам. Едновременно лечение с тези лекарствени продукти не се препоръчва.

Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин понижава метаболизма на пентоксифилин в черния дроб. Поради това, едновременното приложение на пентоксифилин и ципрофлоксацин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на пентоксифилин. Ако едновременно приложение на пентоксифилин и ципрофлоксацин не може да се избегне, дозата на пентоксифилин трябва да се намали на половина.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма съобщения за възможните аномалии при деца, чийто майки са приемали пентоксифилин по време на бременност.

Поради липсата на контролирани проучвания за тератогенност при хора, които да се основават на контролирани проучвания при хора, лечението с Пентилин при бременни жени не се препоръчва, освен ако това не се смята за абсолютно необходимо от лекаря.

Кърмене

Пентоксифилин се екскретира в кърмата в концентрации малко по-ниски от тези в плазмата на майката (съотношението на концентрациите в кърма/плазма е 0,87). Само 0,5% от приетата единичната перорална доза може да се открие при кърмачета, поради което се счита, че употребата при кърмачки е безопасна. Не са известни и нежелани реакции, вследствие на продължително лечение по време на кърмене.

При проучвания, проведени върху плъхове, най-често се наблюдава доброкачествен фиброаденом на гърдата след приложение на дози 19 пъти превишаващи максималната дневна доза при хората.

Поради туморогенния ефект на пентоксифилин в индивидуалните случаи, трябва да се прецени, дали да се прекрати кърменето или лечението, с оглед необходимостта от лечение на кърмачката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения пентоксифилин да влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Нечести ($\geq 1 / 1\ 000$ до $<1 / 100$)
- Редки ($\geq 1 / 10\ 000$ до $<1 / 1\ 000$)
- Много редки ($<1 / 10\ 000$)



- С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения, с тромбоцитопенична пурпура, левкопения/неутропения, удължаване на протромбиновото време или INR
Нарушения на имунната система					Реакции на свръхчувствителност (сърбеж, еритема, уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, шок) токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия	
Психични нарушения		Възбуда, нарушение на съня			
Нарушения на нервната система		Главоболие, виене на свят, тремор	Изпотяване, парестезия, конвулсии, вътречерепен кръвоизлив		Асептичен кръвоизлив
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, конюнктивит			Отделяне на ретината, кръвоизлив в ретината (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения		Аритмия, тахикардия	Стенокардия		
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипотония	Хеморагия**
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревно разстройство (гадене, повръщане, диария метеоризъм, епигастрална болка)			Стомашно-чревно кървене	Констипация, хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения					Интерхепатална холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, еритема, уртикария	Кожни и подкожни кръвоизливи		
Бъбречни и					Уробилируриново кървене



пикочни нарушения					
Общи нарушения и състояние на мястото на приложение		Треска			
Изследвания				Повишена активност на чернодробните ензими	

* Съобщенията за асептичен менингит са били предимно при пациенти с основни нарушения на съединителната тъкан

** Съобщавани са няколко много редки събития на кървене (напр. кожа, лигавица) при пациенти, лекувани с пентоксифилин с и без антикоагуланти или инхибитори на агрегацията на тромбоцитите. Сериозните случаи са концентрирани предимно при големи стомашно-чревни, пикочно-полови и хирургични рани и са свързани с рискови фактори на кървене. Причинна връзка между терапията с пентоксифилин и кървенето не е установена. Тромбоцитопения е възникнала в изолирани случаи.

Повечето от нежеланите лекарствени реакции са дозозависими. При намаляване на дозата, нежеланите реакции стават по-слаби или изчезват напълно.

При поява на тежки нежелани реакции, лечението трябва да се прекрати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

При предозиране могат да се получат следните симптоми: зачервяване на лицето, сънливост, хипотония, загуба на съзнание, гадене, повръщане, повишена температура, безпокойство, гърчове.

Поведение

Прилагането на лекарствения продукт се спира веднага и ако е необходимо се провежда симптоматично лечение: поддържане на кръвното налягане и дишането и лечение на гърчовете.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакодинамична група: Според АТС класификацията, пентоксифилин се класифицира в групата на периферните вазодилатори (C04AD03).

Механизъм на действие



Благоприятното хемореологично действие на пентоксифилин е главно в резултат на понижаване вискозитета на кръвта и от подобряване способността за деформиране на еритроцитите. Механизмът, по който действа пентоксифилин за подобряване на реологичните свойства на кръвта включва повишаване на концентрациите на АТФ, ц-АМФ и други циклични нуклеотиди в еритроцитите.

Освен това пентоксифилин инхибира мембранно-свързаната фосфодиестераза (при което се увеличава концентрацията на ц-АМФ), както и синтеза на тромбоксани и по този начин пентоксифилин силно потиска спонтанната и стимулирана агрегация на тромбоцити *in vitro* и *in vivo* и стимулира синтеза на простаглицлин (простаглицлин I₂).

Фармакодинамични ефекти

По време на лечението с пентоксифилини периферното и мозъчното кръвообращение се подобряват.

Клинична ефикасност и безопасност

При няколко проучвания се наблюдава увеличение на тъканното парциално налягане на кислород в мускулите на исхемични долни крайници след перорално и интравенозно приложение на пентоксифилин. Подобриенето на насищането с кислород е дозозависимо. При други проучвания се наблюдава увеличение на тъканното парциално налягане на кислород в мозъчната кора и ликвора на пациенти с мозъчно-съдово заболяване, увеличение на парциалното налягане на кислород се наблюдава в артериалната кръв на пациенти с артеросклероза и в ретината на пациенти с ретинопатия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозна инжекция на пентоксифилин, максималната серумна концентрация се достига за 5 min.

Разпределение

Според различни източници, обемът на разпределение, в рамките на който пентоксифилин се разпределя много бързо след абсорбция, варира от 168± 82,3 L до 376±135 L.

Биотрансформация

Пентоксифилин се свързва с еритроцитната мембрана и бързо се метаболизира. Не са установени случаи на значителна степен на свързване на пентоксифилин с плазмените протеини. Пентоксифилин метаболизира главно в черния дроб и в по-малка степен в еритроцитите. Подлага се на значителен и отчетлив метаболизъм на първото преминаване. Метаболизира се главно чрез редукция (чрез алфа-кето редуктаза) до фармакологично активния метаболит 1 и чрез окисление до няколко метаболита, от които метаболит 5, който също е фармакологично активен.

Елиминиране

Метаболитите се екскретират предимно в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

LD₅₀ при мъжки мишки е 976g/kg при перорално приложение и 207 mg/kg след интраперитонеално приложение, а при женски мишки то е съответно: 824 mg/kg след перорално приложение и 220 mg/kg след интраперитонеално приложение.

И при мъжките и при женските плъхове LD₅₀ след интравенозно приложение е съответно 200 mg/kg.

При мъжки плъхове, LD₅₀ е 794 mg/kg след орално приложение, 370 mg/kg след интраперитонеално приложение и 129,9 mg/kg след интравенозно приложение.



плъхове, LD₅₀ е 638 mg/kg след орално приложение, 325 mg/kg след интраперитонеално приложение и 134,9 mg/kg и след интравенозно приложение.

Плъховете умират в първия ден след приложението на пентоксифилин. При мъжки плъхове, най-ниската доза след интраперитонеално приложение на активното вещество предизвиква загуба на тегло от 15-ия до 21-ия ден.

Веднага след прилагането на пентоксифилин при мишки се появяват следните симптоми: възбуда, тремор, гърчове, ефект на Straub's и седиране преди настъпване на смъртта. Смъртта настъпва 15 min след въвеждането на пентоксифилин. Клиничните признаци са по-силно изразени при по-високите дози на активното вещество.

След интравенозно инжектиране при мишките се получава затруднено дишане и гърчове. Животните умират 1-5 мин. след инжекцията. Не се наблюдават дозозависими патоморфологични промени, както при мишките, които умират веднага, така и при тези, които се убиват на 21-ия ден след приложение на пентоксифилин.

Въз основа на изследванията за остра токсичност, може да се заключи, че пентоксифилин е умерено токсичен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат, натриев хлорид, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули: 5 ампули по 5 ml инжекционен/инфузионен разтвор (100 mg/5 ml), картонена кутия, листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте: Дозировка и начин на приложение.

Подходящи инфузионни разтвори са физиологичен разтвор 0,9% разтвор на NaCl и 5% разтвор на глюкоза.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20011022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 18.10.2001

Дата на последно подновяване: 07.03.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

