

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pentilin 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 20 mg pentoksifilina.

5 ml koncentrata za otopinu za infuziju (1 ampula) sadrži 100 mg pentoksifilina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- natrij: 1,06 mmol (24,38 mg) natrija/5 ml otopine

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Poremećaji periferne arterijske cirkulacije (intermitentna klaudikacija) u bolesnika s očuvanom cirkulatornom rezervom. Liječenju treba pristupiti samo ako se ne mogu izvršiti drugi oblici terapije (npr. šetnja, fizikalne mjere) ili ako oni nisu indicirani. Poremećaji unutarnjeg uha povezani s cirkulacijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o vrsti i težini cirkulatornog poremećaja i individualnoj podnošljivosti lijeka.

Početna doza je 1 x 100 mg pentoksifilina. Narednih dana doza se može povećati za daljnjih 100 mg do ukupno 300 mg dnevno. Za teške poremećaje cirkulacije možda će biti potrebna doza 2 x 300 mg pentoksifilina.

Maksimalna dnevna doza pentoksifilina je 1200 mg pentoksifilina.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) može biti potrebno smanjiti dozu na 50 do 70% uobičajeno preporučene doze, ovisno o individualnoj podnošljivosti (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Dnevnu dozu može biti potrebno smanjiti u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, ovisno o težini bolesti i o individualnoj podnošljivosti lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s hipotenzijom ili cirkulatornom nestabilnošću

Liječenje treba započeti niskim dozama (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Pentilin se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Za intravensku primjenu (infuzijom).

Svaka doza se primjenjuje intravenskom infuzijom u 250 – 500 ml kompatibilne infuzijske otopine tijekom 90 – 180 minuta (vidjeti dio 6.6.).

Ne smije se primijeniti više od 100 mg pentoksifilina tijekom 60 minuta.

Trajanje primjene

Liječnik mora prilagoditi trajanje primjene prema pojedinoj kliničkoj slici.

Nakon poboljšanja kliničkog stanja, parenteralno liječenje može se zamijeniti oralnim liječenjem.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate ksantina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- intracerebralno krvarenje ili drugo klinički značajno krvarenje,
- krvarenje retine,
- hemoragijska dijateza,
- ulkusi u želucu i/ili crijevima,
- akutni srčani infarkt.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod prvih znakova anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i pružiti liječničku pomoć.

Savjetuje se oprez kod bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za krvarenje retine, kao što su šećerna bolest i hipertenzija.

Ako dođe do krvarenja retine, odmah prekinite terapiju (vidjeti dio 4.3.).

Osobito pažljiv nadzor je potreban kod:

- koronarne i cerebralne ateroskleroze uz hipertenziju,
- teške srčane aritmije,
- teške hipertenzije,
- sistemskog lupusa eritematozusa (SLE) i miješane bolesti vezivnog tkiva.

Nadalje, oprez se savjetuje u:

- bolesnika nakon infarkta miokarda,
- bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min),
- bolesnika s hipotenzijom (rizik od daljnjeg sniženja krvnog tlaka),
- bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (rizik pojave akumulacije),
- bolesnika sa šećernom bolesti (dijabetes mellitus): rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.5.).
- bolesnika s povećanim rizikom krvarenja zbog primanja antikoagulansa (npr. istodobna primjena antagonista vitamina K ili inhibitora agregacije trombocita) ili s poremećajima koagulacije (vidjeti dio 4.5.),
- bolesnika nakon operativnih zahvata,
- bolesnika istovremeno liječenih pentoksifilinom i ciprofloksacinom,
- bolesnika koji istovremeno primaju terapiju pentoksifilina i diprofloksacina,
- bolesnika koji istovremeno primaju terapiju pentoksifilina i teofilina.

Potreban je redovit liječnički nadzor.

Kod hipotoničnih i cirkulatorno nestabilnih bolesnika, terapiju treba započeti niskim dozama jer imaju povećani rizik pojave kolapsa i povremene stenokardije zbog daljnjeg sniženja krvnog tlaka.

Kod parenteralne primjene pentoksifilina potreban je posebno pažljiv liječnički nadzor u bolesnika s osobitim rizikom pojave hipotenzije, npr. bolesnika s teškom koronarnom bolesti srca ili znatnim stenozama krvnih žila koje opskrbljuju mozak.

Prije uvođenja terapije pentoksifilinom u bolesnika sa zatajenjem srca ova bolest se mora uspješno liječiti. U ovih se bolesnika mora izbjegavati upotreba većih količina tekućine primijenjene infuzijom.

Zbog rizika pojave aplastične anemije koja se javlja tijekom terapije pentoksifilinom moraju se redovno obavljati kontrole krvne slike.

Ovaj lijek sadrži 24,38 mg natrija po ampuli, što odgovara 1,22% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivi

Tijekom istodobne primjene pentoksifilina i antihipertenziva učinak antihipertenziva može se pojačati. Može biti potrebno smanjenje doze ovih lijekova.

Inzulin i oralni antidijetici

Visoke intravenske doze pentoksifilina mogu pojačati djelovanje inzulina ili oralnih hipoglikemika što može dovesti do hipoglikemičnih reakcija. Potrebno je redovito kontrolirati razine šećera u krvi i odgovarajuće prilagoditi dozu inzulina odnosno oralnog hipoglikemika.

Teofilin

Istodobna primjena pentoksifilina i teofilina može dovesti do povećane koncentracije teofilina u serumu što može dovesti do povećanja učestalosti i težine nuspojava.

Antikoagulansi, antiagregacijski lijekovi

Istodobna primjena pentoksifilina i antikoagulansa ili antiagregacijskih lijekova može povećati rizik od krvarenja; stoga je potrebno češće pratiti INR (engl. *international normalized ratio*).

Mora se razmotriti potencijalno aditivni učinak zbog povećanog rizika od krvarenja kod istodobne primjene antikoagulansa (poput klopidogrela, eptifibatida, tirofibana, epoprostenola, iloprosta, abciksimaba, anagrelida, NSAIL-a ili drugih selektivnih inhibitora ciklooksigenaze 2, acetilsalicilatne kiseline, tiklopidina, dipiridamola) i pentoksifilina.

Antagonisti vitamina K

U slučajevima prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je pojačana antikoagulacijska aktivnost u bolesnika koji se istodobno liječe pentoksifilinom i antagonistima vitamina K. Preporučuje se praćenje antikoagulacijske aktivnosti u tih bolesnika nakon uvođenja pentoksifilina ili nakon promjene doze.

Cimetidin

Koncentracije pentoksifilina u serumu znatno su veće uz istodobnu primjenu cimetidina. Bolesnike treba pratiti na znakove predoziranja pentoksifilinom. Ostali antagonisti H₂- receptora (famotidin, ranitidin i nizatadin) imaju manji utjecaj na metabolizam pentoksifilina.

Ciprofloksacin

Budući da ciprofloksacin inhibira metabolizam pentoksifilina u jetri, istodobna primjena pentoksifilina i ciprofloksacina može u nekih bolesnika izazvati povećanje razine pentoksifilina u serumu, što može dovesti do povećanja učestalosti i pojačanja nuspojava povezanih s istodobnom primjenom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Pentilina u trudnoći, ali u ispitivanjima na životinjama nisu opaženi nepoželjni učinci. Pentilin se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Pentoksifilin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama.

Pentoksifilin se ne smije primjenjivati u dojilja jer nema dovoljno iskustva.

Plodnost

Ne postoje klinički podaci o plodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pentoksifilin malo utječe (povremena omaglica) na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Slijedeće nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja ili u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasifikacija organskog sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Vrlo rijetko ($< 1/10000$)	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava					trombocitopenija s trombocitopeničnom purpurom, aplastična anemija (vidjeti dio 4.4.), leukopenija, neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava					teške anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije (npr. angioedem, bronhospazam) sve do šoka, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
Psihijatrijski poremećaji		nemir, poremećaj spavanja			
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, tremor		znojenje, parestezija, konvulzije, intrakranijalno krvarenje	aseptični meningitis
Poremećaji oka		poremećaj vida,		krvarenje mrežnice	

		konjunktivitis		(vidjeti dio 4.4.), odvajanje mrežnice	
Srčani poremećaji		poremećaji srčanog ritma, npr. tahikardija	angina pectoris		
Krvožilni poremećaji	navale crvenila		periferni edem		krvarenje
Poremećaji probavnog sustava	poremećaj probave (epigastrička nelagoda, abdominalna distenzija, mučnina, povraćanje, proljev)			gastrointestinalno krvarenje	konstipacija, hipersalivacija
Poremećaji jetre i žuči					intrahepatička kolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež, eritem, urtikarija	krvarenja kože i sluznica		osip
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			krvarenje u mokraćnom sustavu		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		vrućica			
Pretrage			smanjenje krvnog tlaka	povećanje krvnog tlaka	povećanje razine jetrenih enzima (transaminaze, alkalna fosfataza)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Početni simptomi akutnog predoziranja pentoksifilinom mogu biti: mučnina, omaglica, tahikardija, pad krvnog tlaka. Također se mogu pojaviti znakovi poput vrućice, agitacije, naleta crvenila, gubitka svijesti, arefleksije, toničko-kloničkih grčeva te kao znak gastrointestinalnog krvarenja, povraćanje boje taloga od kave.

Liječenje

Nije poznat specifični antidot, terapija je simptomatska. Kako bi se izbjegle komplikacije potreban je intenzivni medicinski nadzor bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: periferni vazodilatatori; derivati purina
ATK oznaka: C04AD03

Mehanizam djelovanja

Pentoksifilin je derivat metilksantina. Pentoksifilin poboljšava protok krvi tako što smanjuje viskoznost krvi, smanjuje deformiranost oštećenih eritrocita, smanjuje agregaciju eritrocita, smanjuje agregaciju trombocita, smanjuje razinu fibrinogena, smanjuje adhezivnost leukocita na endotelij, smanjuje aktiviranje leukocita i posljedično oštećenje endotela.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Srednja maksimalna razina u plazmi nakon intravenske infuzije 200 mg pentoksifilina tijekom 20 minuta iznosi 2,290 µg/ml. Pentoksifilin se ne veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Pentoksifilin se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri i podložan je bifazičnoj eliminaciji.

Eliminacija

Početni poluvijek izvorne tvari iznosi 0,4-0,8 sati. Terminalni poluvijek u plazmi iznosi približno 1,6 sati. Pentoksifilin se potpuno metabolizira i više od 90% se izlučuje putem bubrega, a samo oko 4% izlučuje se fecesom.

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

U bolesnika s oštećenjem funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) odloženo je izlučivanje pentoksifilina i njegovih metabolita.

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre produljen je poluvijek eliminacije i povećana je apsolutna bioraspoloživost.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza preko 1 godine u štakora i pasa nije uočeno oštećenje organa povezanog s toksičnošću tvari. Pentoksifilin nije pokazao teratogene ili embriotoksične učinke niti je utjecao na plodnost ili perinatalni razvoj. Povećan fetalni mortalitet uočen je samo nakon primjene iznimno visokih doza u štakora.

Nije poznato je li pentoksifilin mutagen ili kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

Nakon razrjeđivanja:

Razrijeđena otopina se treba upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula (staklo): 5 ampula po 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Vidjeti dio 4.2.

Odgovarajuće infuzijske otopine su fiziološka otopina NaCl-a, 5%-tna otopina glukoze i Ringerova otopina.

Razrijeđenu otopinu prije primjene treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-922451366

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.02.1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2019.

