

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Pentilin 100 mg/5 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml otopine (1 ampula) sadrži 100 mg pentoksifilina.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

- natrij: 1 mmol (23 mg) natrija/4,71 ml otopine

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u dijelu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Otopina za injekciju/infuziju je bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Uznapredovali poremećaji periferne arterijske cirkulacije (makrocirkulacije i mikrocirkulacije) koji su posljedica ateroskleroze, dijabetesa i vazospazama (intermitentna klaudikacija, dijabetička makroangiopatija i mikroangiopatija, Raynaudov sindrom).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje ovisi o težini bolesti i individualnoj podnošljivosti lijeka.

Osjetljivost bolesnika na pentoksifilin utvrđuje se intravenoznom primjenom 50 mg pentoksifilina razrijeđenog s 10 ml fiziološke otopine (9 mg/ml otopine natrijevog hlorida).

Doziranje kod liječenja injekcijama

1 ampula (100 mg) dnevno ubrizgava se sporo (duže od 5 minuta) intravenski ili intraarterijski, ležećem bolesniku.

Doziranje kod liječenja infuzijom

Početna doza	Doza održavanja	Ukupna dnevna doza	Trajanje infuzije
INTRAVENSKA INFUZIJA			
100 mg u 250 ml fiziološke otopine	30 mg do 50 mg na sat	800 mg do 1200 mg	90 do 180 minuta
KONTINUIRANA INTRAVENSKA INFUZIJA			
	0,6 mg/kg tjelesne mase/sat	1200 mg	24 sata

Nakon što se kliničko stanje popravi, parenteralna terapija se mijenja u oralnu terapiju sa Pentilin tabletama.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Doziranje kod oštećene funkcije bubrega

Ako je kliren kreatinina manji od 10 ml/min (0,17 ml/s), treba se primjeniti 50 do 70% preporučene doze.

Doziranje kod oštećene funkcije jetre

Bioraspoloživost pentoksifilina i njegovih metabolita u plazmi su kod bolesnika s cirozom jetre povećani, poluvrijeme je značajno produženo, a klirens u plazmi smanjen. Ipak se čini da kod pojedinih bolesnika sa zatajenjem jetre prilagođavanje doze nije potrebno jer postoji mogućnost metabolizma pentoksifilina izvan jetre.

Doziranje kod starijih bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.

Doziranje kod pedijatrijske populacije

Pentilin se ne primjenjuje kod djece i adolescenata mladih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

4.3. Kontraindikacije

Pentilin je kontraindiciran kod bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1,
- preosjetljivost na slične lijekove, na primjer supstance iz skupine derivata ksantina, kao što su teofilin, kofein, kolinteofilin, aminofilin ili teobromin,
- akutni srčani infarkt,
- jako krvarenje,
- krvarenje retine,
- stanja povezana s visokim rizikom od krvarenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pentoksifilin treba davati s oprezom bolesnicima sa zatajenjem srca jer može doći do hipotenzije.

Pentoksifilin treba davati s oprezom bolesnicima sa šećernom bolesti jer visoke intravenske doze pentoksifilina mogu pojačati djelovanje inzulina ili oralnih hipoglikemika.

Doze treba sniziti kod bolesnika s niskim ili nestabilnim krvnim pritiskom jer se mogu pojaviti hipotenzija i stenokardija (angina pectoris).

Relativne kontraindikacije za parenteralno liječenje su teška koronarna ili cerebralna ateroskleroza uz visoki krvni pritisak i teške poremećaje srčanog ritma.

Kod bolesnika s drugim bolestima i stanjima praćenim krvarenjem (stanja nakon hirurških zahvata, peptički ulkus), potrebno je pratiti protrombinsko vrijeme (PV), hematokrit i koncentraciju hemoglobina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Oprez je također potreban kod bolesnika s teškim zatajenjem jetre ili bubrega.

Kod bolesnika s ograničenim unosom natrija treba uzeti u obzir da 4,71 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 1 mmol natrija. Kod pacijenata koji su na kontroliranoj dijeti unosa natrijuma treba se to uzeti u obzir.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tokom istovremene primjene pentoksifilina i antihipertenziva učinak antihipertenziva može se pojačati pa dozu antihipertenzivnog lijeka moramo u odgovarajućoj mjeri prilagoditi.

Antikoagulansi, antiagregacijski lijekovi

Istovremena primjena pentoksifilina i antikoagulansa ili antiagregacijskih lijekova može povećati rizik od krvarenja; stoga je potrebno češće pratiti protrombinsko vrijeme (PV).

Cimetidin

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

Teofilin

Istovremena primjena pentoksifilina i teofilina može dovesti do povećane koncentracije teofilina u serumu. Stoga je potrebno pratiti koncentraciju teofilina u serumu te dozu teofilina, po potrebi, smanjiti.

Ketorolak, meloksikam

Tokom istovremene primjene pentoksifilina i ketorolaka može se produžiti protrombinsko vrijeme i povećati rizik od krvarenja. Rizik od krvarenja se može povećati i tokom istovremene primjene pentoksifilina i meloksikama. Ovi lijekovi ne smiju se istovremeno primijeniti.

Ciprofloksacin

Budući da ciprofloksacin inhibira metabolizam pentoksifilina u jetri, istovremena primjena pentoksifilina i ciprofloksacina može dovesti do povećanih koncentracija pentoksifilina u serumu. Ako se istovremena primjena pentoksifilina i ciprofloksacina ne može izbjeći, dozu pentoksifilina treba prepoloviti.

Inzulini i oralni antidijabetici

Visoke intravenske doze pentoksifilina mogu pojačati djelovanje inzulina ili oralnih hipoglikemika, pa je zato potrebno odgovarajuće prilagoditi dozu inzulina odnosno oralnog hipoglikemika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene pentoksifilina za vrijeme trudnoće i dojenja nije ustanovljena. Ne preporučuje se primjena lijeka tokom trudnoće, osim u situacijama kada ljekar procijeni da je to neophodno

Dojenje

Pentoksifilin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Zbog nedovoljnog iskustva potrebno je pažljivo procijeniti očekivanu korist za majku i rizik za dijete prije propisivanja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju pentoksifilena na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pentilin nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Međutim, pentoksifilin može izazvati omaglicu kod pojedinih bolesnika, a time i posredno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Dok bolesnik ne ustanovi kako reagira na liječenje, ne bi trebao upravljati vozilima ili raditi sa mašinama.

4.8. Nuspojave

Slijedeće nuspojave prijavljene su tokom kliničkih ispitivanja ili tokom liječenja. Nuspojave su podijeljene unutar MedDRA klasifikacijskih skupina prema učestalosti na:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalost nuspojava na pojedine organske sisteme:

	Povremene	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznata učestalost
Pretrage			povećanje aktivnosti jetrenih enzima	
Srčane bolesti		palpitacije	nekarakterističan a bol u prsnoj koži	
Bolesti krvi i limfnog sistema				trombocitopenija, leukopenija, produljenje protrombinskog vremena (tj. povećanje INR), krvarenja u očnoj mrežnici
Bolesti nervnog sistema		glavobolja, omaglica		drhtanje odnosno tresenje ruku (tremor), nesanica, uznemirenost
Bolesti probavnih organa	mučnina, povraćanje, proljev			
Poremećaji metabolizma i prehrane			hipoglikemija	

Vaskularne bolesti	crvenilo lica		hipotenzija	
Bolesti imunološkog sistema				anafilaktička reakcija (svrbež, crvenilo kože, urtikarija, angioedem, šok).
Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda			holestaza	

Većina neželjenih učinaka ovisi o dozi. Ako se doza snizi, nuspojave oslabe ili u potpunosti nestanu.

Ako se jave teške nuspojave, liječenje treba prekinuti.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Znakovi

Kao posljedica predoziranja mogu se javiti crvenilo lica, hipotenzija, pospanost, gubitak svijesti, povraćanje, groznica, uznemirenosti i konvulzije.

Liječenje predoziranja

Treba odmah prekinuti primjenu pentoksifilina te, po potrebi, primijeniti simptomatsko liječenje: održavanje ili regulacija krvnog pritiska, održavanje disanja i liječenje konvulzija.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

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

Mehanizam djelovanja

Povoljno hemoreološko djelovanje pentoksifilina prvenstveno je posljedica smanjenja viskoznosti krvi i povećanja elastičnosti (deformabilnosti) eritrocita. Mehanizam kojim pentoksifilin djeluje na poboljšanje reoloških svojstava krvi uključuje povećanje koncentracija ATP-a, cAMP-a i drugih cikličkih nukleotida u eritrocitima.

Pentoksifilin, osim toga, putem kočenja fosfodiesteraze vezane na membranu (što dovodi do povećanja koncentracije cAMP-a) i sinteze tromboksana, snažno koči spontanu i potaknutu agregaciju trombocita *in vitro* i *in vivo*, a istovremeno potiče sintezu prostaciklina (prostaglandina I₂).

Farmakodinamički učinci

Tokom liječenja pentoksifilinom kod bolesnika se pojačava periferni protok krvi i protok krvi u mozgu. Pri oralnom i intravenskom davanju pentoksifilina u brojnim je ispitivanjima zabilježeno povišenje tkivnog parcijalnog pritiska kisika u mišićima ishemičnih donjih ekstremiteta. Poboljšanje oksigenacije ovisilo je o dozi.

**Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.**

U drugim se ispitivanjima kod bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima poslije pentoksifilina povisio parcijalni tkivni pritisak kisika u moždanoj kori i moždanom likvoru, dok je kod bolesnika s aterosklerozom izmjereno povišenje parcijalnog pritiska kisika u arterijskoj krvi, a kod bolesnika s retinopatijom u tkivu mrežnice.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Raspodjela

Nakon intravenske injekcije, pentoksifilin dostiže vršnu koncentraciju u serumu u roku od 5 minuta. Volumen raspodjele iznosi prema različitim izvorima od $168 \pm 82,3$ l do 376 ± 135 l. Pentoksifilin se veže na membranu eritrocita i brzo se razgrađuje. Zasad nema podataka o većem opsegu vezanja pentoksifilina na bjelancevine plazme.

Metabolizam

Pentoksifilin se uglavnom razgrađuje u jetri, a u manjoj mjeri također u eritrocitima. Razgrađuje se procesom redukcije (putem α -ketoreduktaze) na farmakološki aktivni metabolit 1 te oksidacijom na brojne druge metabolite, među kojima je važan metabolit 5 koji je također farmakološki aktivan.

Izlučivanje

Metaboliti se izlučuju uglavnom mokraćom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pri potkožnoj primjeni pentoksifilina štakorima u trajanju od 3 mjeseca u dozama od 10-100 mg/kg na mjestu primjene je došlo do pojave stvrdnjavanja i potkožnog krvarenja koje su bile ovisne o dozi. U mužjaka štakora je pri potkožnoj primjeni pentoksifilina u dozama od 50 mg/kg i 100 mg/kg došlo do gubitka tjelesne mase te blago smanjene potrošnje hrane.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, nakon peroralnog davanja pentoksifilina štakorima i kunićima u dozi oko 25 odnosno oko 10 puta većoj od preporučene terapijske doze za ljude, nisu opažene malformacije fetusa. Resorpcija fetusa opažena je kod gravidnih ženki štakora, koje su primale pentoksifilin peroralno u dozama 25 puta većim od najveće doze za ljude. Budući da nema odgovarajućih i kontroliranih ispitivanja kod trudnica, uzimanje pentoksifilina tokom trudnoće preporučljivo je samo kada je to izričito potrebno (vidjeti dio 4.6). Pentoksifilin i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko.

Nije poznato je li pentoksifilin za ljude mutagen ili kancerogen. *In vitro* testovi (Ames test) su negativni. Zbog tumorskih potencijala kod štakora koji su primali pentoksifilin, odluka da li treba nastaviti dojenje ili primjenu lijeka treba donjeti na osnovu važnosti lijeka za ženu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Ampula (staklo): 5 ampula po 5 ml otopine za injekciju ili infuziju, u kutiji.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Pogledati dio 4.2.

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

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Krka tovarna zdravil d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

Krka tovarna zdravil d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-3698/20 od 21.12.2020. godine

**Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.**