

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

## 1. IME ZDRAVILA

Pentilin 20 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 20 mg pentoksifilina. 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula) vsebuje 100 mg pentoksifilina.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

4,71 ml raztopine vsebuje 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina za injiciranje/infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Napredovale motnje perifernega arterijskega obtoka (makro- in mikrocirkulacije) zaradi ateroskleroze, sladkorne bolezni in vazospazmov (intermitentna klavdikacija, diabetična makro- in mikroangiopatija, Reynaudov sindrom).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravilo Pentilin odmerjamo glede na resnost obolenja.

Občutljivost bolnika za pentoksifilin preizkusimo tako, da mu intravensko damo 50 mg pentoksifilina, razredčenega z 10 ml fiziološke raztopine (raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml).

#### *Odmerjanje pri zdravljenju z injekcijami*

1 ampulo (100 mg) na dan ležečemu bolniku počasi (5 minut) vbrizgamo intravensko.

#### *Odmerjanje pri zdravljenju z infuzijo*

začetni odmerek	vzdrževalni odmerek	skupni dnevni odmerek	trajanje infuzije
<b>INTRAVENSKA INFUZIJA</b>			
100 mg v 250 ml fiziološke raztopine	30 mg do 50 mg na uro	800 mg do 1200 mg	90 do 180 minut
<b>NEPREKINJENA INTRAVENSKA INFUZIJA</b>			
	0,6 mg/kg telesne mase/uro	1200 mg	24 ur

Po izboljšanju kliničnega stanja parenteralno zdravljenje prenehamo in zdravljenje nadaljujemo z zdravilom Pentilin v obliki tablet.

#### *Odmerjanje pri ledvičnem odpovedovanju*

Pri kreatininskem očistku manjšem od 10 ml/min (0,17 ml/s), zmanjšamo odmerke na 50 % - 70 %

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

normalno priporočenega odmerka.

#### *Odmerjanje pri jetrnem odpovedovanju*

Biološka uporabnost in serumske koncentracije pentoksifilina in njegovih presnovkov so pri bolnikih z jetrno cirozo povečane, razpolovna doba je značilno podaljšana, plazemski očistek pa zmanjšan.

Vendar se zdi, da pri posameznikih z jetrnim odpovedovanjem prilagajanje odmerkov ni potrebno, saj obstaja možnost zunajjetrne presnove.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravljenje z zdravilom Pentilin ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Pentilin je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost za podobna zdravila oziroma snovi iz skupine ksantinskih derivatov, kot so teofilin, kofein, holin teofilinat, aminofilin ali teobromin,
- ob akutnem srčnem infarktu,
- ob zelo močnih krvavitvah,
- ob krvavitvah v očesni mrežnici,
- ob bolezenskih stanjih z veliko nevarnostjo krvavitev.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pentoksifilin dajemo previdno bolnikom s srčnim popuščanjem, ker lahko pride do hipotenzije.

Bolnikom s sladkorno boleznijo ga dajemo previdno, ker veliki intravenski odmerki pentoksifilina lahko okrepijo delovanje insulina ali peroralnih hipoglikemikov.

Odmerek moramo zmanjšati pri bolnikih z nizkim ali nestabilnim krvnim tlakom, ker se lahko pojavita hipotenzija in stenokardija (angina pectoris).

Relativne kontraindikacije za parenteralno zdravljenje so huda koronarna ali možganska ateroskleroza ob povečanem krvnem tlaku in hude motnje srčnega ritma.

Pri bolnikih z drugimi boleznimi in stanji, ki jih spremlja krvavitev (stanja po kirurških posegih, peptična razjeda), je treba spremljati protrombinski čas (INR), hematokrit in koncentracijo hemoglobina.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter*

Previdnost je nujna tudi pri bolnikih s hujšim jetrnim ali z ledvičnim odpovedovanjem.

Pri dajanju odmerkov, enakih oziroma večjih od 4,71 ml, je treba upoštevati, da je vsebnost natrija enaka oziroma večja od 1 mmol. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med sočasnim jemanjem pentoksifilina in antihipertenzivov se delovanje antihipertenzivov okrepi, zato moramo ustrezno prilagoditi odmerek antihipertenzivnega zdravila.

#### *Antikoagulanti, antiagregacijska zdravila*

Pri hkratnem zdravljenju s pentoksifilinom in antikoagulanti ali antiagregacijskimi zdravili se lahko poveča nevarnost krvavitev, zato je treba pogosteje spremljati protrombinski čas (INR).

#### *Cimetidin*

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Serumske koncentracije pentoksifilina so značilno večje ob sočasnem jemanju cimetidina. Pri bolnikih je treba biti pozoren na znake čezmernega odmerjanja pentoksifilina. Drugi zaviralci receptorjev H<sub>2</sub> (famotidin, ranitidin in nizatadin) manj vplivajo na presnovo pentoksifilina.

#### *Teofilin*

Ob sočasnem zdravljenju s pentoksifilinom in teofilinom se lahko poveča koncentracija teofilina v serumu, zato je treba spremljati koncentracijo teofilina v serumu in odmerek teofilina po potrebi zmanjšati.

#### *Ketorolak, meloksikam*

Ob sočasnem zdravljenju s pentoksifilinom in ketorolakom se lahko podaljša protrombinski čas in poveča tveganje za krvavitev. Tveganje za krvavitev se lahko poveča tudi med sočasnim zdravljenjem s pentoksifilinom in meloksikamom. Sočasno zdravljenje s temi zdravili odsvetujemo.

#### *Ciprofloksacin*

Ciprofloksacin zavira presnovo pentoksifilina v jetrih, zato se ob sočasnem zdravljenju s pentoksifilinom in ciprofloksacinom lahko poveča koncentracija pentoksifilina v serumu. Če se sočasnemu dajanju pentoksifilina in ciprofloksacina ni mogoče izogniti, je treba odmerek pentoksifilina prepoloviti.

#### *Insulin in oralni antidiabetiki*

Veliki intravenski odmerki pentoksifilina lahko okrepijo delovanje insulina ali peroralnih hipoglikemikov, zato moramo ustrezno prilagoditi odmerek insulina oz. peroralnega hipoglikemika.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Varnosti uporabe pentoksifilina med nosečnostjo in dojenjem niso ugotovili. Njegove uporabe med nosečnostjo ne priporočamo.

### Dojenje

Pentoksifilin v manjših količinah prehaja v mleko, zato je potrebno skrbno pretehtati pričakovano korist za mater in tveganje za dojenčka, preden ga damo doječim materam.

### Plodnost

Podatkov o vplivu pentoksifilina na plodnost ni.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Pentilin nima oziroma ima zanemarljivo malo vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Pentoksifilin lahko pri posameznikih povzroči omotico ter tako posredno zmanjša psihofizično sposobnost za upravljanje vozil ali strojev. Dokler bolnik ne ugotovi, kako se odziva na zdravljenje, naj ne upravlja motornih vozil ali strojev.

## **4.8 Neželene učinki**

Neželene učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Pentilin, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

SmPCPIL093157_2	15.05.2017 – Updated: 20.08.2018	Page 3 of 7
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Preiskave			povečanje aktivnosti jetrnih encimov	
Srčne bolezni		palpitacije	neznačilna bolečina v prsnem košu	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				trombocitopenija, levkopenija, podaljšanje protrombinskega časa (oz. povečanje INR), krvavitve v očesni mrežnici
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		drhtenje oziroma tresenje rok (tremor), nespečnost, vznemirjenost
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje, driska			
Presnovne in prehranske motnje			hipoglikemija	
Žilne bolezni	rdečica obraza		hipotenzija	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija (srbenje, rdečina kože, koprivnica, angioedem, šok).
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holestaza	

Večina neželenih učinkov je odvisna od velikosti odmerka. Če ga zmanjšamo, tudi neželeni učinki oslabijo ali popolnoma izginejo.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

##### Znaki

Pri prevelikem odmerku se lahko pojavijo: rdečica obraza, zmanjšanje krvnega tlaka, zaspanost, izguba zavesti, bruhanje, povišana telesna temperatura, nemir in krči.

##### Zdravljenje prevelikega odmerjanja:

Takoj prekinemo dajanje, po potrebi zdravimo simptomatsko: vzdržujemo ali uravnavamo krvni tlak, vzdržujemo dihanje in zdravimo krče.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: periferni vazodilatatorji, derivati purina, oznaka ATC: C04AD03.

##### Mehanizem delovanja

Ugodno hemoreološko delovanje pentoksifilina je prvenstveno posledica zmanjševanja viskoznosti krvi in povečevanja prožnosti (deformabilnosti) eritrocitov. Mehanizem, po katerem deluje pentoksifilin na izboljšanje reoloških lastnosti krvi, vključuje povečanje koncentracij ATP, cAMP in drugih cikličnih nukleotidov v eritrocitih. Pentoksifilin poleg tega prek zavore na membrano vezane fosfodiesteraze (kar povzroči povečanje koncentracij cAMP) in sinteze tromboksana tudi močno zavira spontano in spodbujeno agregacijo trombocitov *in vitro* in *in vivo*, istočasno pa spodbuja sintezo prostaciklina (prostaglandina I<sub>2</sub>).

##### Farmakodinamični učinki

Med zdravljenjem s pentoksifilinom se pri bolnikih povečata tako periferni pretok krvi kot pretok krvi v možganih. Ob peroralnem in intravenskem dajanju pentoksifilina so v številnih študijah opazovali povečanje tkivnega parcialnega tlaka kisika v mišicah ishemičnih spodnjih okončin. Izboljšanje oksigenacije je bilo odvisno od velikosti odmerka. V drugih študijah se je pri bolnikih s možganskožilnimi boleznimi po pentoksifilinu povečal parcialni tkivni tlak kisika v možganski skorji in možganskem likvorju, pri bolnikih z aterosklerozo so izmerili povečanje parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi, pri bolnikih z retinopatijo pa v tkivu mrežnice.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

##### Porazdelitev

Po intravenski injekciji doseže pentoksifilin največjo koncentracijo v serumu v 5 minutah. Volumen porazdelitve znaša po različnih virih od  $168 \pm 82,3$  l do  $376 \pm 135$  l. Pentoksifilin se veže na membrano eritrocitov in se hitro presnavlja. Zaenkrat ni podatkov o pomembnejšem obsegu vezave pentoksifilina na plazemske beljakovine.

##### Biotransformacija

Pentoksifilin se večinoma presnavlja v jetrih, v manjši meri pa tudi v eritrocitih. Presnavlja se v procesu redukcije (prek  $\alpha$ -keto reduktaze) v farmakološko aktivni presnovek 1 in z oksidacijo v številne druge presnovke, med katerimi je pomemben presnovek 5, ki je tudi farmakološko aktiven.

##### Izločanje

Presnovki se večinoma izločajo s sečem.

#### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

SmPCPIL093157_2	15.05.2017 – Updated: 20.08.2018	Page 5 of 7
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Pri 3-mesečnem podkožnem dajanju pentoksifilina podganam v odmerkih od 10–100 mg/kg so na mestu dajanja opazili glede na odmerek veliko otrdelost in podkožne krvavitve. Pri samcih podgan je podkožno dajanje pentoksifilina v odmerkih po 50 mg/kg in 100 mg/kg povzročilo zmanjšanje telesne mase in rahlo zmanjšanje porabe hrane.

V reprodukcijskih študijah po peroralnem dajanju podganam in kuncem niso opazili zmaličenih zarodkov. Podganam so dajali do približno 25-kratne humane odmerke, kuncem do približno 10-kratne. Resorpcijo zarodkov so opazili pri brejih podganah, ki so pentoksifilin prejemale peroralno v odmerkih, 25-krat večjih od najvišjega humanega odmerka. Ustreznih in nadzorovanih študij na nosečnicah ni in zato je jemanje pentoksifilina med nosečnostjo priporočljivo samo ob upravičeni indikaciji. Pentoksifilin in njegovi metaboliti se izločajo z materinim mlekom.

Ni znano, ali je pentoksifilin za ljudi mutagen ali kancerogen. *In vitro* (Ames test) testi so negativni. Zaradi tumorogenega potenciala pri podganah je treba dojenje ali jemanje zdravila prekiniti, upoštevajoč pomembnost zdravila za žensko.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

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

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

5 let

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 ampulami (steklo hidrolitske odpornosti I) po 5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Glej: Odmerjanje.  
Ustrezna infuzijska raztopina je fiziološka raztopina NaCl.

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Mešanje je potrebno opraviti aseptično.

Ne uporabljajte zdravila Pentilin, če je ampula poškodovana ali če opazite vidne znake kvarjenja.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01238/003

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 12. 2010

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 8. 2018