

**1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

Приложение към разрешение за употреба № 11-17597/23.10.06	
702/08.08.06	<i>M. M. M.</i>

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от инжекционния разтвор (1 ампула) съдържа 100 mg pentoxifylline.
За помощните вещества виж 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор: бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

Напреднали нарушения на периферната артериална циркулация (макро- и микроциркулация) предизвикани от артеросклероза, диабет и съдови спазми (claudicatio intermittens, диабетна макро- и микроангиопатия, синдром на Reynaud).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката зависи от тежестта на заболяването.

За да се установи чувствителността на пациента към pentoxifylline в началото трябва да му се приложат 50 mg pentoxifylline (половината от една ампула) разредени с 10 ml физиологичен разтвор (0.9% разтвор на NaCl).

Интраартериалното приложение на pentoxifylline се препоръчва само в извънредни случаи и само при пациенти с тежко застрашени крайници, при които друго лечение е било неуспешно.

Лечение с инжекции: 1 ампула (100 mg) дневно се инжектира бавно (около 5 минути) на пациент, който е в легнало положение или интравенозно или интраартериално.

Дозировка при инфузионно лечение:

Начална доза	поддържаща доза	Обща дневна дозировка	Продължителност на инфузията
ИНТРААРТЕРИАЛНА ИНФУЗИЯ			
100 mg в 100 ml физиологичен разтвор	100 mg до 400 mg в 100 ml физиологичен разтвор	1200 mg	10 до 30 минути
ИНТРАВЕНОЗНА ИНФУЗИЯ			
100 mg в 250 ml физиологичен разтвор	30 mg до 50 mg /час	800 mg до 1200 mg	90 до 180 минути
НЕПРЕКЪСНАТА ИНТРАВЕНОЗНА ИНФУЗИЯ			
	0.6 mg/kg /час	1200 mg	24 часа

Когато клиничното състояние се подобри, парентералното лечение се заменя с





перорална терапия с Pentilin таблетки.

Дозировка при бъбречна недостатъчност:

При креатининов клирънс под 10 ml/min (0.16 ml/s), дозите се понижават до 50-70% от обичайните.

Дозировка при чернодробно заболяване: При пациенти с чернодробна цироза, бионаличността и серумните концентрации на pentoxifylline и неговите метаболити се повишават, времето на полу-живот 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.

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

4.3 Противопоказания

Свързчувствителност към pentoxifylline и някои от помощните вещества на лекарствения продукт и към ксантиновите производни, като например теофилин, кофеин, холинов теофилинат, аминофилин или теобромин.

Pentilin не трябва да се прилага при пациенти с остър сърдечен инфаркт, обилно кървене, кръвоизлив на ретината или състояния, свързани с висок риск от кръвоизливи.

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

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки

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

Внимателно приложение се изисква и при пациентите с диабет, тъй като високите интравенозни дози pentoxifylline могат да засилят действието на инсулина или на оралните хипогликемични средства.

Внимание се изисква и при пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане.

При пациенти с хипотония или нестабилно кръвно налягане, дозата трябва да се понижи поради възможност от възникване на хипотония и стенокардия.

При напреднала атеросклероза, pentoxifylline 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.

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





4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

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

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

Високите интравенозни дози pentoxifylline може да засилят действието на инсулин или оралните хипогликемични средства, поради което трябва да се адаптира дозировката на тези лекарствени продукти.

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

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

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

Едновременното приложение на pentoxifylline 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 pentoxifylline и мелоксикам. Едновременно лечение с тези лекарствени продукти не се препоръчва.

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

4.6 Бременност и кърмене

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

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

Pentoxifylline 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 pentoxifylline в индивидуалните случаи, трябва да се прецени, дали да се прекрати кърменето или лечението, с оглед необходимостта от лечение на кърмачката.





4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Може да се появи зачервяване на лицето, главоболие, замаяност, безсъние, тремор, болка в гърдите и палпитации. Възможни са също и реакции на свръхчувствителност (пруритус, зачервяване на кожата, уртикария, ангиоедем, шок).

Много рядко може да се появи артериална хипотония, възбуда, гадене, повръщане, диария, холестаза, повишение активността на чернодробните ензими, хипогликемия, тромбоцитопения, левкопения, удължаване на протромбиновото време или INR или кръвоизлив в ретината.

Болшинството от нежеланите реакции са дозозависими. Ако дозата на Pentilin се понижи, те отслабват или дори изчезват. В редки случаи се налага спиране на лечението.

4.9 Предозиране

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

Лечение на предозиране

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

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Според АТС класификацията, pentoxifylline се класифицира в групата на периферните вазодилатори (C04AD03).

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

Освен това pentoxifylline инхибира мембранно свързаната фосфодиестераза (при което се увеличава концентрацията на ц-АМФ), както и синтеза на тромбосани и по този начин pentoxifylline силно потиска спонтанната и стимулирана агрегация на тромбоцити *in vitro* и *in vivo* и стимулира синтеза на простаглицлин (простагландин I₂). По време на лечението с pentoxifylline и периферното и мозъчното кръвообръщение се подобряват.

При няколко проучвания се наблюдава увеличение на тъканното парциално налягане на кислород в мускулите на исхемични долни крайници след перорално и интравенозно приложение на pentoxifylline. Подобреното 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

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

Според различни източници, обемът на разпределение, в рамките на който pentoxifylline се разпределя много бързо след абсорбция, варира от 168 ± 82.3 L до 376 ± 135 L. Пентоксифилин се свързва с еритроцитната мембрана и бързо се метаболизира. Засега няма данни за значително свързване с плазменния протеин.

Pentoxifylline се свързва с еритроцитната мембрана и бързо се метаболизира.

Не са установени случаи на значителна степен на свързване на pentoxifylline с плазмените протеини. Pentoxifylline 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 редукия (чрез алфа-кето редуктаза) до фармакологично активния метаболит 1 и чрез окисление до няколко метаболита, от което метаболит 5, който също е фармакологично активен. 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 по-високо от 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. При женските 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 pentoxifylline. 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 pentoxifylline 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 pentoxifylline. 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 pentoxifylline.

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

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Disodium edetate, sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, water for injections.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.





6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

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

6.6 Инструкции за употреба handling

Виж: Дозировка и начин на приложение.

Подходящи разтвори за инфузия са физиологичен разтвор (0.9% разтвор на NaCl) и 5% разтвор на глюкоза.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА.

17 февруари 2004 год.

