

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pentilin 100 mg/5 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 20 mg pentoxifylinu.

5 ml injekčního/infuzního roztoku (jedna ampulka) obsahuje 100 mg pentoxifylinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

5 ml injekčního/infuzního roztoku (jedna ampulka) obsahuje 24,4 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Pentilin 100 mg /5 ml injekční/infuzní roztok: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pentilin se používá při onemocněních periferní arteriální cirkulace (makro- a mikrocirkulace) způsobené arteriosklerózou, diabetem a vaskulárními křečemi (claudicatio intermittens, diabetická makro- a mikroangiopatie, Reynaudův syndrom).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka závisí na závažnosti onemocnění.

Aby se stanovila citlivost pacienta na pentoxifylin, má být na počátku podáno 50 mg pentoxifylinu (polovina jedné ampulky) naředěného 10 ml fyziologického roztoku (0,9% NaCl).

Způsob podání

Intraarteriální podání pentoxifylinu se doporučuje pouze v naléhavých případech a pouze u pacientů s těžce ohroženými končetinami, u nichž jiná léčba selhala. Injekční léčba: 1 ampule (100 mg) denně je pomalu injikována (přibližně 5 minut) pacientovi, který si lehne intravenózně nebo intraarteriálně.

Dávkování pro infuzní terapii:

Počáteční dávka	Udržovací dávka	Celková denní dávka	Trvání infuze
Intraarteriální infuze			
100 mg v 100 ml fyziologického roztoku	100–400 mg v 100 ml fyziologického roztoku	1200 mg	10–30 minut
Intravenózní infuze			
100 mg v 250 ml fyziologického roztoku	30–50 mg/hod	800–1200 mg	90–180 minut

Nepřetržitá intravenózní infuze			
	0,6 mg/kg/hod	1200 mg	24 hod

Když se klinický stav zlepšuje, je parenterální léčba nahrazena perorální terapií tabletami Pentilinu.

Poškození funkce ledvin

Při clearance kreatininu pod 10 ml/min (0,16 ml/s) se dávky snižují na 50–70 % normální dávky.

Poškození funkce jater

U pacientů s jaterní cirhózou, je biologická dostupnost a koncentrace pentoxifylinu a jeho metabolitů v séru jsou zvýšeny, poločas výrazně prodloužen a plazmatická clearance je snížena. Někteří pacienti s onemocněním jater však nevyžadují úpravu dávky, protože je možný extrahepatický metabolismus.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost pentoxifylinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a na deriváty xanthinu, jako je theofylin, kofein, cholin teofylinát, aminofylin nebo theobromin.

Pentilin by neměli užívat pacienti s akutním srdečním infarktem, masivním krvácením, krvácením sítnice nebo stavy spojenými s vysokým rizikem krvácení.

Relativní kontraindikace pro parenterální léčbu jsou těžká koronární nebo cerebrální ateroskleróza s hypertenzí a těžkou arytmií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pentoxifylin by měl být používán s opatrností u pacientů se srdečním selháním kvůli možnosti arteriální hypotenze.

Opatrné použití je také nutné u pacientů s diabetem, protože vysoké intravenózní dávky pentoxifylinu mohou potencovat účinek inzulínu nebo perorálních hypoglykemických látek.

Poškození funkce jater nebo ledvin

Opatrnost je také nutná u pacientů se závažným poškozením funkce jater nebo ledvin.

U pacientů s hypotenzí nebo nestabilním krevním tlakem by měla být dávka snížena kvůli možnosti hypotenze a anginy pectoris.

Při pokročilé ateroskleróze by se pentoxifylin neměl aplikovat do postižené tepny.

U pacientů s pooperačními stavy a stavy doprovázenými krvácením (stav po chirurgických zákrocích, peptické vředy) se doporučuje častější sledování protrombinového času (INR), hematokritu a hemoglobinu.

Pediatrická populace

Bezpečnost použití u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena.

Zvláštní upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 24,4 mg sodíku v jedné dávce. To je třeba mít na paměti u pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání pentoxifylinu a antihypertenziv zesiluje účinek pentoxifylinu, a proto vyžaduje úpravu dávky.

U pacientů, kteří dostávají souběžně pentoxifylin s antikoagulanty nebo antiagregačními přípravky, existuje zvýšené riziko krvácení, proto je nutné častěji sledovat protrombinový čas (INR).

Vysoké intravenózní dávky pentoxifylinu mohou zesílit účinek inzulínu nebo perorálních hypoglykemických látek, a proto by měla být upravena dávka těchto léčivých přípravků. Sérové koncentrace pentoxifylinu se při současném podávání s cimetidinem významně zvýšily. U pacientů by měla být věnována pozornost předávkování pentoxifylinem. Ostatní antagonisté H₂ receptorů (famotidin, ranitidin a nizatidin) mají nižší účinek na metabolismus pentoxifylinu. Současné podávání pentoxifylinu a theofylinu může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace theofylinu, a proto je nutné monitorování, pokud je snížena dávka theofylinu. Současné podávání pentoxifylinu a ketorolaku může vést k prodloužení protrombinového času a ke zvýšení rizika krvácení. Riziko krvácení může být také zvýšeno při současném podávání pentoxifylinu a meloxicamu. Současná léčba těmito léčivými přípravky se nedoporučuje. Ciprofloxacin snižuje metabolismus pentoxifylinu v játrech. Proto současné podávání pentoxifylinu a ciprofloxacinu může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím pentoxifylinu. Pokud nelze současně podávání pentoxifylinu a ciprofloxacinu zabránit, měla by se dávka pentoxifylinu snížit na polovinu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou hlášeny žádné možné anomálie u dětí, jejichž matky během těhotenství užívaly pentoxifylin. Vzhledem k absenci kontrolovaných studií teratogenity u lidí se nedoporučuje léčba pentoxifylinem u těhotných žen, pokud to lékař nepovažuje za nutné.

Kojení

Pentoxifylin se vylučuje do mateřského mléka v koncentracích mírně nižších než koncentrace v mateřské plazmě (poměr plazmatické koncentrace v mateřském mléce je 0,87). U kojenců je detekovatelná pouze 0,5% podané jediné perorální dávky, a proto se kojení považuje za bezpečné. Nejsou známy žádné vedlejší účinky v důsledku dlouhodobého kojení.

Ve studiích na potkaních byl benigní fibroadenom prsu nejčastěji pozorován po podání dávek 19násobku maximální dávky pro člověka.

Vzhledem k tumorigennímu účinku pentoxifylinu v jednotlivých případech by mělo být zváženo, zda přerušit kojení nebo léčbu s ohledem na potřebu kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebylo hlášeno, že by pentoxifylin ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie, leukopenie, prodloužený protrombinový čas nebo zvýšená INR.	
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce (svědění, zarudnutí, kopřivka, angioedém, šok)
Poruchy metabolismu a výživy	hypoglykémie	

Psychiatrické poruchy	neklid	
Poruchy nervového systému		bolesti hlavy, závratě, nespavost, třes
Oční poruchy	krvácení do sítnice	
Srdeční poruchy		palpitace, bolest na hrudi
Cévní poruchy	hypotenze	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	nevolnost, zvracení, průjem, cholestáza, zvýšená aktivita jaterních enzymů	

Většina nežádoucích účinků závisí na dávce. Při snižování dávky se nežádoucí účinky zeslabují nebo úplně vymizí.

Pokud se vyskytnou závažné vedlejší účinky, je třeba léčbu přerušit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Při předávkování se mohou objevit následující příznaky: zarudnutí, ospalost, hypotenze, ztráta vědomí, nevolnost, zvracení, horečka, úzkost, záchvaty.

Léčba

Podávání léčivého přípravku má být okamžitě zastaveno a v případě potřeby je zachována symptomatická léčba: udržování krevního tlaku a dýchání a léčba záchvatů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: periferní vazodilatancia, deriváty purinů

ATC kód: C04AD03

Mechanismus účinku

Příznivý hemorologický účinek pentoxifylinu je způsoben zejména snížením viskozity krve a zlepšením deformovatelnosti erytrocytů. Mechanismus, kterým pentoxifylin působí na zlepšení reologických vlastností krve, zahrnuje zvýšení koncentrací ATP, AMP a dalších cyklických nukleotidů v červených krvinkách.

Kromě toho pentoxifylin inhibuje fosfodiesterázu vázanou na membránu (která zvyšuje koncentraci AMP), jakož i syntézu tromboxanů, a tedy pentoxifylin silně inhibuje spontánní a stimulovanou agregaci trombocytů *in vitro* a *in vivo* a stimuluje syntézu prostacyklinu I_2).

Farmakodynamické účinky

Během léčby pentoxifylinem se zlepšuje periferní a mozková cirkulace.

Klinická účinnost a bezpečnost

V několika studiích bylo po perorálním a intravenózním podání pentoxifylinu pozorováno zvýšení parciálního tlaku kyslíku v ischemických svalech dolní končetiny. Zlepšení nasycení kyslíkem závisí

na dávce. V jiných studiích bylo pozorováno zvýšení tkáňového parciálního tlaku kyslíku v mozkové kůře a mozkomíšním moku u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním, u arteriální krve u pacientů s arteriosklerózou a v sítnici u pacientů s retinopatií bylo pozorováno zvýšení parciálního tlaku kyslíku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravínózní injekci pentoxifylinu je maximální koncentrace v séru dosaženo do 5 minut.

Distribuce

Podle různých zdrojů se distribuční objem, ve kterém se pentoxifylin po absorpci distribuuje velmi rychle, pohybuje od $168 \pm 82,3$ L do 376 ± 135 L.

Biotransformace

Pentoxifylin se váže na membránu erytrocytů a rychle metabolizuje. Nebyly identifikovány žádné případy významné vazby pentoxifylinu na proteiny. Pentoxifylin je metabolizován hlavně v játrech a v menší míře v červených krvinkách. Během prvního průchodu jater prochází rozsáhlým metabolismem. V redukčním procesu (prostřednictvím α -keto reduktázy) je metabolizován na farmakologicky aktivní metabolit 1 a oxidací na několik dalších metabolitů. Ten je důležitým farmakologicky aktivním metabolitem 5.

Eliminace

Metabolity se vylučují hlavně močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Samci potkanů měli orální LD_{50} 976 mg / kg a intravenózně 207 mg/kg. Samice potkanů měly hodnoty LD_{50} 824 mg/kg při orálním podání a 220 mg/kg při intraperitoneálním podání.

Po intravenózním podání byly hodnoty LD_{50} u samců i samic potkanů nad 200 mg/kg.

U samců myši byly hodnoty LD_{50} 794 mg/kg pro perorální podání, 370 mg/kg pro intraperitoneální podání a 129,9 mg/kg pro intravenózní podání. U samic myši byly hodnoty LD_{50} po perorálním podání 638 mg/kg, pro intraperitoneální podávání 325 mg/kg a pro intravenózní podání 134,9 mg/kg.

Krasy zemřely první den podávání pentoxifylinu. U samců potkanů způsobila nejnižší dávka intraperitoneální dávku 15–21. den ošetření na hubnutí.

Okamžitě po podání pentoxifylinu se u myši vyvinuly následující příznaky: agitace, třes, křeče, Straubův účinek a sedace před smrtí. K smrti došlo 15 minut po podání. Při vysokých dávkách byly výše uvedené klinické příznaky výraznější.

Po intravenózním podání se u myši vyvinuly potíže s dýcháním a křečemi. Zvířata zahynula 1 až 5 minut po podání pentoxifylinu. U potkanů, kteří zemřeli bezprostředně po podání pentoxifylinu, a u potkanů, kteří zemřeli 21 dní po podání pentoxifylinu, nebyly pozorovány žádné patomorfologické změny závislé na dávce.

Na základě těchto studií lze dojít k závěru, že pentoxifylin je středně toxický.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Edetát disodný, chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení <a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci>

Ampule: 5 ampulek po 5 ml injekčního/infuzního roztoku (100 mg/5 ml), karton, příbalová informace pro pacienta.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Viz: Dávkování a způsob podání.

Vhodnými infuzními roztoky jsou 0,9% roztok NaCl a 5% roztok glukózy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, dd, Novo mesto, Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

20011022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.10.2001

Datum posledního prodloužení registrace: 07.03.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Říjen 2016