

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pentilin 100 mg/5 ml pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține 20 mg pentoxifilină.

5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă (1 fiolă) conține 100 mg pentoxifilină.

Excipienți cu efect cunoscut: 4,71 ml soluție conține 1 mmol/ml (23 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție transparentă, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tulburări avansate ale circulației arteriale periferice (macro- și microcirculației) cauzate de ateroscleroză, diabet zaharat și vasospasm (claudicație intermitentă, macro- și microangiopatie diabetică, sindromul Raynaud).

Tratamentul trebuie administrat doar dacă alte forme de terapie (de ex., antrenamentul la mers, măsuri de terapie fizică) nu pot fi efectuate sau nu sunt indicate.

Tulburări ale funcției urechii interne din cauze circulatorii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este determinată în funcție de severitatea maladiei.

Sensibilitatea pacientului la pentoxifilina se stabilește prin administrarea intravenoasă a 50 mg pentoxifilina diluată cu 10 ml soluție salină fiziologică (soluție clorură de sodiu 9 mg/ml).

Doza pentru injecție intravenoasă

1 fiolă (100 mg) pe zi se injectează lent (mai mult de 5 minute) intravenos pacientului culcat pe spate; doză, care se crește în continuare în următoarele zile până la 300 mg pe zi.

Tulburările circulatorii severe pot necesita o doză de 2 x 300 mg pentoxifilină.

Doza pentru perfuzia intravenoasă

Doza inițială	Doza de întreținere	Doza zilnică totală	Durata perfuziei
Perfuzie intravenoasă			
100 mg în 250 ml soluție salină	30-50 mg pe oră	800-1200 mg	90-180 minute

fiziologică			
Perfuzie intravenoasă continuă			
	0,6 mg/kg greutate corporală pe oră	1200 mg	24 ore

După ce starea clinică s-a ameliorat, tratamentul parenteral este schimbat cu terapie orală cu Pentilin comprimate. Doza zilnică totală (parenterală și orală) nu trebuie să depășească 1200 mg pentoxifilină.

Doze în insuficiență renală

Dacă clearance-ul creatininei este mai mic de 30 ml/min (0,5 ml/s), trebuie administrate 50-70% din doza uzuală recomandată.

Doze în insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică biodisponibilitatea și concentrațiile serice ale pentoxifilinei și ale metabolizilor săi sunt crescute, timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit în mod semnificativ, iar clearance-ul plasmatic - redus. Cu toate acestea, se pare că la pacienții individuali cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei, deoarece există o posibilitate a metabolizării extrahepatice.

Pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Pentilin nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

4.3 Contraindicații

Pentilin este contraindicat la pacienții cu următoarele stări:

- Hipersensibilitate la pentoxifilină sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1,
- hipersensibilitate la medicamente similare, adică substanțe din grupul derivaților xantinici, cum ar fi teofilina, cafeina, teofilinatul de colină, aminofilina sau teobromina,
- infarct miocardic acut și aritmii cardiace severe,
- hemoragie masivă,
- hemoragie retiniană,
- stări (ulcere gastrice și/sau intestinale) asociate cu risc crescut de hemoragie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentoxifinilina trebuie administrată cu precauție pacienților cu insuficiență cardiacă, deoarece poate să apară hipotensiune arterială.

La pacienții cu hipotensiune arterială și tulburări circulatorii, terapia trebuie inițiată cu doze mici, deoarece o scădere suplimentară a tensiunii arteriale reprezintă un risc crescut de tendință de colaps și acuze stenocardice izolate.

Administrarea parenterală a pentoxifilinei necesită o supraveghere medicală deosebit de atentă la pacienții care prezintă un risc special de scădere a tensiunii arteriale, cum ar fi pacienții cu boală arterială coronariană severă sau stenoza relevantă a vaselor sanguine care alimentează creierul. La pacienții cu insuficiență cardiacă, aceasta trebuie tratată cu succes înainte de inițierea terapiei cu pentoxifilină.

Din cauza riscului de apariție a anemiei aplastice în timpul terapiei cu pentoxifilină, se recomandă monitorizarea periodică a tabloului sanguin.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală este necesară o monitorizare deosebit de atentă. La pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, poate fi necesară reducerea dozei zilnice de pentoxifilină pentru a evita acumularea.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozei.

Este necesară o monitorizare atentă în special:

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și anti-vitamina K sau inhibitori ai agregării plachetare (vezi și pct. 4.5).

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și medicamente antidiabetice (vezi și pct. 4.5).

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și ciprofloxacina (vezi și pct. 4.5).

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și teofilină (vezi și pct. 4.5).

Este necesară supraveghere medicală regulată.

Trebuie luat în considerare faptul că dozele de 4,71 ml sau mai mari conțin 1 mmol sodiu sau mai mult. Se va lua în considerare la pacienții cu o dietă de sodiu controlată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a pentoxifilinei cu medicamente antihipertensive potențează acțiunea antihipertensivelor. Prin urmare, doza acestora trebuie ajustată în mod corespunzător.

Anticoagulante, antiagregante

Administrarea concomitentă de pentoxifilină cu anticoagulante sau antiagregante poate crește riscul de hemoragie. Administrarea concomitentă a unui inhibitor al agregării trombocitelor (cum ar fi clopidogrel, eptifibatidă, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelidă, AINS, altele decât inhibitorii selectivi COX-2, acetilsaliciilați (ASA/LAS), ticlopidină și dipiridamolină) cu pentoxifilină se va efectua cu prudență; prin urmare, este necesară o monitorizare mai frecventă a timpului protrombinic (INR).

Cimetidină

Concentrațiile serice de pentoxifilină sunt semnificativ mai mari la administrarea concomitentă cu cimetidină. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de supradozaj al pentoxifilinei. Alți antagoniști ai receptorilor H₂ (famotidina, ranitidina și nizatadina) au un efect mai mic asupra metabolismului pentoxifilinei.

Teofilină

Tratamentul concomitent cu pentoxifilină și teofilină poate duce la creșterea concentrațiilor serice de teofilină. Prin urmare, concentrațiile plasmatice de teofilină trebuie monitorizate, iar doza de teofilină trebuie redusă, dacă este necesar.

Ketorolac, meloxicam

Administrarea concomitentă de pentoxifilină cu ketorolac poate duce la prelungirea timpului protrombinic și un risc crescut de hemoragie. Riscul de hemoragie poate fi, de asemenea, crescut în timpul utilizării concomitente a pentoxifilinei cu meloxicam. Nu se recomandă tratamentul concomitent cu aceste medicamente.

Ciprofloxacina

Ciprofloxacina inhibă metabolizarea hepatică a pentoxifilinei. Prin urmare, administrarea concomitentă a pentoxifilinei cu ciprofloxacina poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice

ale pentoxifilinei. Dacă utilizarea concomitentă a pentoxifilinei cu ciprofloxacina nu poate fi evitată, doza de pentoxifilină trebuie redusă la jumătate.

Insulină și antidiabetice orale

Dozele intravenoase mari de pentoxifinilină pot potența efectul insulinei sau al antidiabeticelor orale. De aceea, doza de insulină sau de antidiabetice orale trebuie ajustată în mod corespunzător.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța pentoxifilinei în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilită. Pentoxifilina nu este recomandată pentru utilizare în timpul sarcinii.

Alăptarea

Pentoxifinilină se excretă în laptele matern în cantități mici. Prin urmare, trebuie evaluat atent raportul dintre beneficiul scontat pentru mamă și riscul pentru sugar înainte de administrarea pentoxifilinei mamelor care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul pentoxifilinei asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pentilin nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pentoxifilina poate provoca amețeli la unii pacienți și, prin urmare, poate afecta în mod indirect capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Până la stabilirea de către pacienți a modului în care răspund la tratament, aceștia nu ar trebui să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. Dacă doza este redusă, reacțiile adverse scad în intensitate sau dispar complet.

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Pentilin sunt clasificate în următoarele grupe, conform frecvenței:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descreșterii severității.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					Trombocitopenie, leucopenie/neutropenie,

					prelungirea timpului protrombinic (sau creșterea INR), hemoragie retiniană
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					Reacție alergică (reacție anafilactică, șoc, angioedem, bronhospasm, erupție cutanată tranzitorie)* necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				Hipoglicemie	
<i>Tulburări psihice</i>		Agitație, tulburări de somn			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee, amețeli, tremor	Transpirație excesivă, parestezie, convulsii, hemoragie intracraniană		Meningită aseptică**
<i>Tulburări oculare</i>		Tulburări vizuale, conjunctivită			
<i>Tulburări cardiace</i>		Aritmie, tahicardie	Angină pectorală		
<i>Tulburări vasculare</i>		Hiperemie facială		Hipotensiune arterială	Hemoragie***
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Tulburări gastrointestinale (de exemplu, greață, vărsături, disconfort abdominal, meteorism, diaree,				Constipație, hipersalivație

	dispepsie)				
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Colestază intrahepatică	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit, eritem, urticarie	Hemoragie cutanată și subcutanată		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Febră			
<i>Investigații diagnostice</i>				Creșterea enzimelor hepatice	

* Există rapoarte izolate privind reacții severe de hipersensibilitate care apar la câteva minute după administrare (angioedem, bronhospasm, șoc anafilactic).

La primele semne ale reacțiilor de hipersensibilitate, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul.

** Rapoarte de meningită aseptică au fost predominant de la pacienții cu tulburări ale țesutului conjunctiv subiacent.

*** Au fost raportate câteva evenimente foarte rare de sângerare (de exemplu, la nivelul teumentelor, mucoaselor) la pacienții tratați cu pentoxifilină cu și fără anticoagulante sau inhibitori ai agregării plachetare. Cazurile grave sunt concentrate în principal în zonele gastrointestinală, genito-urinară, zone multiple și regiunea plăgilor chirurgicale și sunt asociate cu factori de risc de sângerare. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între terapia cu pentoxifilină și sângerare. Trombocitopenia a apărut în cazuri izolate.

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie sistat.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Ca urmare a unui supradozaj pot apărea hiperemia feței, hipotensiune arterială, somnolență, pierderea cunoștinței, vărsături, febră, agitație și convulsii.

Tratament

Pentoxifinilina trebuie sistată imediat și, dacă este necesar, trebuie instituit tratament simptomatic: menținerea sau reglarea tensiunii arteriale, menținerea respirației și tratamentul convulsiilor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasodilatatoare periferice. Derivați purinici, cod ATC: C04AD03

Mecanism de acțiune

Efectele hemoreologice favorabile ale pentoxifilinei sunt, în primul rând, un rezultat al reducerii vâscozității sângelui și creșterii deformabilității eritrocitelor. Mecanismul prin care acționează pentoxifilina pentru a ameliora proprietățile reologice ale sângelui include o creștere a nivelului de ATP, cAMP și alte nucleotide ciclice în eritrocite. În plus, prin inhibarea fosfodiesterazei legată de membrană (ceea ce duce la creșterea concentrației cAMP) și a sintezei tromboxanului, pentoxifilina inhibă puternic agregarea spontană și stimulată a trombocitelor *in vitro* și *in vivo*, în același timp stimulând competitiv sinteza prostaciclinei (prostaglandina I₂).

Efecte farmacodinamice

În timpul tratamentului cu pentoxifilina, atât fluxul sanguin periferic, cât și fluxul sanguin cerebral sunt crescute. Într-o serie de studii s-a observat, că administrarea orală și intravenoasă a pentoxifilinei a crescut presiunea parțială a oxigenului în țesuturile mușchilor extremităților inferioare ischemice. Ameliorarea oxigenării a fost dependentă de doză. În alte studii, pentoxifilina a crescut presiunea parțială a oxigenului în țesuturile cortexului cerebral și în lichidul cerebral al pacienților cu maladii cerebrovasculare. Creșterea presiunii parțiale a oxigenului a fost determinată în sângele arterial al pacienților cu ateroscleroză și în țesutul retinian al pacienților cu retinopatie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

În urma injectării intravenoase a pentoxifilinei nivelurile serice maxime sunt atinse în decurs de 5 minute. Conform diverselor surse, volumul de distribuție variază de la $168 \pm 82,3$ l până la 376 ± 135 l. Pentoxifilina se leagă de membrana eritrocitelor și este metabolizată rapid. Până în prezent, nu fost raportat un grad semnificativ a legării pentoxifilinei de proteinele plasmatice.

Biotransformare

Pentoxifinilina este metabolizată în principal în ficat și, într-o măsură mai mică, în eritrocite. Este metabolizată prin reducerea (prin intermediul α -ceto reductazei) în metabolitul activ farmacologic 1 și prin oxidare în câțiva alți metaboliți, dintre care este important metabolitul 5 farmacologic activ.

Eliminare

Metaboliții sunt eliminați în principal prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea subcutanată a pentoxifilinei mai mult de 3 luni la șobolani în doze de 10-100 mg/kg a dus la apariția dependentă de doză a indurației și sângerării subdermice la locul injectării. La șobolani masculi administrarea subcutanată a pentoxifilinei în doze de 50 mg/kg și 100 mg/kg a dus la scăderea greutatei corporale și o ușoară reducere a consumului de alimente.

În studiile de reproducere la șobolani și iepuri, cu utilizarea dozelor orale de pentoxifilina de până la aproximativ 25 de ori și respectiv, de până la aproximativ 10 de ori mai mari decât doza la om, nu s-au evidențiat dovezi de malformații fetale. A fost observată resorbție fetală la femelele de șobolani gestante care au primit pentoxifinilina oral în doze de 25 de ori mai mari decât doza maximă la om. Nu există studii adecvate și controlate cu utilizarea pentoxifilinei la femeile gravide. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar. Pentoxifilina și metaboliții săi se excretă în lapte.

Nu se cunoaște dacă pentoxifinilina este mutagenă sau carcinogenă la om. Testele *in vitro* (testul Ames) sunt negative. Datorită potențialului tumorigen observat la șobolani, trebuie luată o decizie fie privind întreruperea alăptării, fie a medicamentului, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Clorură de sodiu

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Fosfat disodic dihidrat

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8 °C, cu excepția cazului când reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole (sticlă hidrolitică tip I) a câte 5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie nimicit în conformitate cu reglementările locale.

Vezi Doze și mod de administrare.

Soluții perfuzabile compatibile: soluție fiziologică NaCl.

Reconstituirea trebuie efectuată în condiții aseptice.

Nu utilizați Pentilin dacă fiola este deteriorată sau dacă observați orice semne vizibile de deteriorare.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28169

9. DATA AUTORIZĂRII

08.09.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>