

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pentilin, 20 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 20 mg pentoksüfülliini.

5 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab 100 mg pentoksüfülliini.

15 ml süstelahust (1 ampull) sisaldab 300 mg pentoksüfülliini.

INN. Pentoxifyllinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Perifeersed arteriaalse vereringe häired.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus sõltub haiguse raskusastmest.

Patsiendi tundlikkuse kindlakstegemiseks pentoksüfülliini suhtes manustatakse intravenoosselt 50 mg pentoksüfülliini lahustatuna 10 ml füsioloogilises lahuses (0,9% NaCl lahus).

Intraarteriaalset pentoksüfülliinravi soovitatakse kasutada erandjuhtudel ning ainult sellistel patsientidel, kelle jäse(med) on tõsiselt ohustatud ning kellel muud ravivõimalused on osutunud ebaefektiivseks.

Veeninfusioon: PENTILIN'i ööpäevane algannus on 100 mg (üks 5 ml ampull). See kogus lahustatakse 250 või 500 ml-s infusioonilahuses (nt 0,9% naatriumkloriidi-, 5 % glükoosilahus). Saadud lahus manustatakse aeglaselt veeni 90...180 min jooksul.

Edaspidi annust suurendatakse iga päev 50 mg (1/2 ampulli) kaupa kuni 300 mg ühe infusiooni kohta. Raskete vereringehäirete puhul võib PENTILIN'i infusioonina manustada kaks korda ööpäevas (hommikul ning õhtul).

Intraarteriaalne infusioon: Lubatud on ka intraarteriaalne PENTILIN'i manustamine annuses 100...300 mg, mis on lahustatud 20...50 ml 0,9% naatriumkloriidilahuses. Manustatakse aeglaselt 10...30 min jooksul.

Injektsioon: Üks 5 ml ampull (100 mg) manustatakse aeglaselt intravenoosselt või intraarteriaalselt (patsient peab süstimise ajal lamama). Manustamise kestus on üle 5 minuti. Progresseeruva ateroskleroosi puhul ei tohi PENTILIN'i manustada *a. carotisesse*.

Patsiendi kliinilise seisundi paranemisel minnakse parenteraalselt ravilt üle Pentilin'i tablettidele.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kui kreatiniini kliirens on <10 ml/min (0,16 ml/s), soovitatakse manustada 50...70% tavalisest annusest.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksatsirroosiga patsientidel on pentoksüfülliini ja tema metaboliitide biosaadavus ja kontsentratsioon vereseerumis suurenenud, poolväärtusaeg oluliselt pikem ning plasmakliirens vähenenud. Ravim metaboliseerub ka ekstrahepaatiliselt, seetõttu tuleb annust vajadusel vähendada sõltuvalt individuaalsest taluvusest. *Madala või labiilse vererõhuga* patsientidel ning patsientidel, kellel vererõhu langus on ohtlik (nt südame pärgarterite haigestumise või ajuarterite väljendunud skleroosi puhul), peab ravi alustama väikeste annustega ja annust peab suurendama järk-järgult.

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust korrigeerida.

Lapsed

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ravi kogemus puudub.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes või ülitundlikkus ksantiini derivaatide (teofülliin, kofeiin, koliinteofüllinaat, aminofülliin või teobromiin) suhtes.

Pentoksüfülliin on vastunäidustatud ägeda müokardiinfarkti, ulatusliku verejooksu, silmavõrkkesta verejooksu ning suure veritsusohuga kulgevate haiguste korral.

Suhtelised vastunäidustused parenteraalseks raviks on raske koronaarne või tserebraalne ateroskleroos koos hüpertensiooniga ning rasked südame rütmihäired.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensiooniohu tõttu manustakse Pentilin'i ettevaatusega südamepuudulikkusega patsientidele. Ettevaatlik tuleb olla ka ravimi kasutamisel suhkruhaiguse korral, kuna suured intravenoossed pentoksüfülliini annused võivad potentseerida insuliini ja suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite toimet.

Ettevaatlik tuleb olla ka pentoksüfülliini manustamisel raskema maksa- või neerupuudulikkusega patsientidele.

Hüpotensiooni- ja stenokardiaohu tõttu vähendatakse annust patsientidel, kellel on madal või ebastabiilne vererõhk.

Raske ateroskleroosi korral ei tohiks pentoksüfülliini manustada kahjustatud arterisse.

Muude haiguste ja veritsusega kulgevate seisundite korral (operatsioonijärgne seisund, haavandtõbi) peab jälgima protrombiiniaega, hematokriti ja hemoglobiini kontsentratsiooni.

Lapsed

Alla 18-aastastel patsientidel pole kasutamise ohutus kindlaks tehtud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pentoksüfülliini ja antihüpertensiivsete ravimite koosmanustamisel tugevneb viimaste toime, seetõttu tuleb vererõhku alandavate ravimite annuseid vastavalt korrigeerida.

Patsientidel, kellele manustatakse pentoksüfülliini antikoagulant- või agregatsioonivastase ravi foonil, võib olla suurem oht verejooksu tekkeks. Seetõttu tuleb pidevalt jälgida vere protrombiiniaega.

Pentoksüfülliini suured intravenoossed annused võivad tugevdada insuliini või suukaudsete veresuhkru taset alandavate ravimite toimet, mistõttu tuleb nende ravimite annuseid vastavalt korrigeerida.

Tsimetidiini samaaegsel manustamisel suureneb märgatavalt pentoksüfülliini kontsentratsioon vereseerumis. Nendel haigetel tuleb hoolikalt jälgida pentoksüfülliini üleannustamise sümptomeid. Teiste H₂-retseptorite antagonistide (famotidiini, ranitidiini ja nizatidiini) toime pentoksüfülliini metabolismile on oluliselt väiksem.

Pentoksüfülliini ja teofülliini samaaegsel manustamisel võib suurened teofülliini kontsentratsioon vereseerumis. Seetõttu tuleb jälgida seerumi teofülliinisaldust ning vajadusel teofülliini annust korrigeerida.

Pentoksüfülliini ja ketorolaki koosmanustamisel võib pikeneda seerumi protrombiiniaeg ning suurened verejooksu oht. Verejooksuohu võib suurened ka pentoksüfülliini ja meloksikaami koosmanustamisel. Nende ravimite koosmanustamine ei ole soovitatav.

Tsiprofloksatsiin pärsib pentoksüfülliini metabolismi maksas; seetõttu võib nende koosmanustamisel suurened pentoksüfülliini kontsentratsioon seerumis. Kui pentoksüfülliini ja tsiprofloksatsiini koosmanustamine on vältimatu, tuleb pentoksüfülliini annust poole võrra vähendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed võimalike kaasasündinud väärarengute kohta lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal pentoksüfülliini.

Kuna andmeid on ebapiisavalt ravimi teratogeense toime kohta, mis tuginevad kontrollitud kliinilistele uuringutele inimestel, ei soovitata Pentilin'i rasedatele manustada. Erandiks on juhud, kus arst peab ravimi kasutamist hädavajalikuks.

Imetamine

Pentoksüfülliin eritub rinnapiima kontsentratsioonides, mis on ainult veidi madalamad kontsentratsioonist ema vereplasmas (rinnapiima/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,87). Ühekordsel manustamisel avastati imikul ainult 0,5% manustatud annusest. Seetõttu peetakse ravimi kasutamist rinnaga toitvatel emadel ohutuks. Ebasoovitavad kõrvaltoimed ravimi pikaajalises manustamisel rinnaga toitmise ajal pole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Seniste andmete põhjal ei oma pentoksüfülliin toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kõrvaltoimena võib siiski esineda peapööritust, mistõttu sõidukite juhtimisel ja masinatega töötamisel tuleb olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamik kõrvaltoimetest on annusest sõltuvad. Pentilin'i annuse vähendamisel kõrvaltoimed vähenevad või kaovad. Kõrvaltoimete tõttu tuleb ravi katkestada harva.

Esineda võivad järgmised kõrvaltoimed: näopunetus, peavalu, peapööritus, unetus, treemor, valu rindkeres, palpitatsioonid. Võimalikud on ka ülitundlikkusreaktsioonid (sügelemine, naha punetus, urtikaaria, angioödeem, šokk).

Väga harva on esinenud trombotsütopeeniat, leukopeeniat, hüpotensiooni, erutust, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kolestaasi, maksaensüümide aktiivsuse tõusu, hüpoglükeemiat, protrombiiniaja pikenemist (või INR tõusu) või verejooksu silma võrkkesta.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks võivad olla näo punetus, somnolentsus, hüpotensioon, teadvuse kaotus, oksendamine, kehatemperatuuri tõus, rahutus ja krambid.

Ravi

Ravi tuleb viivitamatult katkestada ning vajadusel alustada sümptomaatilise raviga: vererõhu korrigeerimine, hingamise säilitamine ja krambivastane ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: perifeersed vasodilataatorid, ATC-kood: C04AD03.

Pentoksüfülliin on ksantiini derivaat, mis avaldab toimet vere vormelementidele, vere viskoossusele ja veresoone seinale silelihaskiududele (vasodilatsioon).

Toimemehhanism

Pentoksüfülliini vere reoloogilisi omadusi parandava toime mehhanism hõlmab erütrotsüütides leiduva ATP, cAMP ja teiste tsükliliste nukleotiidide kontsentratsiooni suurenemist. Lisaks inhibeerib pentoksüfülliin läbi membraanseotud fosfodiesteraasi pärssimise (mis suurendab cAMP kontsentratsiooni) ja tromboksaani sünteesi pärssimise tugevalt spontaanset ja stimuleeritud trombotsüütide agregatsiooni *in vivo* ja *in vitro* ning stimuleerib prostaglandiini (prostaglandiin I₂) sünteesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pentoksüfülliinravi ajal suureneb nii perifeerne verevool kui verevool ajju. Mitmed uuringud on näidanud, et isheemilise alajäseme lihaskoes suureneb nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt hapniku osarõhk. Oksügenisatsiooni paranemine sõltub annusest. Mõnedes uuringutes on näidatud ka hapniku osarõhu tõusu ajukoos ning liikvoris tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel; ateroskleroosiga patsientidel suurenes hapniku osarõhk arteriaalses veres ning retinopaatia korral silma võrkkestas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Intravenoosel manustamisel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 5 minuti jooksul.

Jaotumine

Erinevate allikate alusel jaotub pentoksüfülliin pärast imendumist organismis kiiresti, jaotusruumala on vahemikus 168±82,3 l kuni 376±135 l. Pentoksüfülliin seondub erütrotsüütide membraaniga ning metaboliseerub kiiresti. Seni pole teada, et pentoksüfülliin seonduks olulisel määral plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Pentoksüfülliin metaboliseerub peamiselt maksas ning väiksemas ulatuses erütrotsüütides. Ta allub esmasel maksapassaažil ulatuslikule metabolismile. Reduktsiooniprotsessis (läbi α -keto reduktaasi) metaboliseeritakse ta farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks 1 ja läbi oksüdatsiooni mitmeteks teisteks metaboliitideks. Viimastest on oluline farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit 5.

Eritumine

Metaboliidid erituvad valdavalt uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Isastel rottidel oli suukaudsel manustamisel LD₅₀ 976 mg/kg ja intraperitoneaalsel manustamisel 207 mg/kg. Emastel rottidel olid LD₅₀ väärtused 824 mg/kg suukaudsel manustamisel ning 220 mg/kg intraperitoneaalsel manustamisel. Intravenoosel manustamisel olid LD₅₀ väärtused nii isastel kui emastel rottidel üle 200 mg/kg.

Isastel hiirtel olid LD₅₀ väärtused suukaudsel manustamisel 794 mg/kg, intraperitoneaalsel manustamisel 370 mg/kg ja intravenoosel manustamisel 129,9 mg/kg. Emastel hiirtel olid LD₅₀ väärtused pärast suukaudset manustamist 638 mg/kg, intraperitoneaalsel manustamisel 325 mg/kg ja intravenoosel manustamisel 134,9 mg/kg.

Rotid surid esimesel pentoksüfülliini manustamise päeval. Isastel rottidel põhjustas intraperitoneaalsel manustamisel vähim annus 15...21. ravipäeval kaalulangust.

Vahetult pärast pentoksüfülliini manustamist ilmnesid hiirtel järgmised sümptomid: erutus, treemor, krambid, Straubi efekt ning surmaeelselt sedatsioon. Surm saabus 15 minutit pärast manustamist. Suurte annuste kasutamisel olid eelpoolnimetatud kliinilised sümptomid tugevamalt väljendunud.

Intravenoosel manustamisel kujunesid hiirtel hingamisraskused ja krambid. Loomad surid 1...5 minutit pärast pentoksüfülliini manustamist. Rottidel, kes surid kohe pärast pentoksüfülliini manustamist ning rottidel, kes surid 21 päeva pärast pentoksüfülliini manustamist, annusest sõltuvaid patomorfoloogilisi muutusi ei täheldatud.

Rottidel läbiviidud uuringutes esines healoomulist fibroadenoomi rinnanäärmes sagedamini selliste annuste kasutamisel, mis ületasid 19 korda inimestele soovitatud annuseid. Pentoksüfülliini võimaliku tumorigeense toime tõttu tuleb imetava ema ravivajadus otsustada individuaalselt.

Uuringutele tuginedes võib järeldada, et pentoksüfülliin on mõõdukalt toksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat

Naatriumkloriid

Naatriumdiveisinikfosfaat (dihüdraadina)

Dinaatriumvesinikfosfaat (dihüdraadina)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ampulli 5 ml süstelahusega (100 mg/5 ml).

10 ampulli 15 ml süstelahusega (300 mg/15 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis.

Sobivad infusioonilahused on füsioloogiline naatriumkloriidilahus ja 5% glükoosi lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

254199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.04.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014