ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНТОКСИФІЛІН

(PENTOXIFYLLINE)

Склад:

діюча речовина: пентоксифілін;

1 мл розчину містить 20 мг пентоксифіліну;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин, стерильний, вільний від бактеріальних ендотоксинів.

Фармакотерапевтична група. Периферичні вазодилататори. Похідні пурину.

Код АТХ С04А D03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пентоксифілін — похідна метилксантину. Механізм дії пентоксифіліну пов’язують з пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладкої мускулатури судин, клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Властивості лейкоцитів, які мають гемореологічне значення, були модифіковані в дослідженнях на тваринах та *in vitro* на людях. Було показано, що пентоксифілін підвищує деформаційність лейкоцитів і пригнічує адгезію та активацію нейтрофілів. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в’язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Внаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше — в кінцівках, центральній нервовій системі, помірно — у нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини.

Фармакокінетика.

Головний фармакологічно активний метаболіт 1-(5-гідроксигексил)-3,7-диметилксантин (метаболіт I) визначається у плазмі крові у концентрації, що у 2 рази перевищує концентрацію незміненої речовини і перебуває з ним у стані зворотної біохімічної рівноваги. У зв’язку з цим пентоксифілін та його метаболіт слід розглядати як активне ціле. Період напіввиведення пентоксифіліну становить 1,6 години.

Пентоксифілін метаболізується повністю, понад 90 % виводиться нирками у вигляді некон’югованих водорозчинних полярних метаболітів. Менше 4 % введеної дози виводиться з калом. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок екскреція метаболітів уповільнена. У пацієнтів із порушеною функцією печінки відзначено подовження періоду напіввиведення пентоксифіліну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (у т. ч. діабетичною ангіопатією), запаленням; трофічні розлади у тканинах, пов’язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартеріїт; ангіонейропатії (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до пентоксифіліну, інших метилксантинів або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу Пентоксифілін;

- масивна кровотеча (ризик посилення кровотечі);

- обширний крововилив у сітківку ока, крововиливи у мозок (ризик посилення кровотечі). Якщо під час лікування пентоксифіліном відбувається крововилив у сітківку ока, застосування лікарського засобу слід одразу припинити;

- гострий період інфаркту міокарда;

- тяжкі серцеві аритмії;

- виразка шлунка та/або кишкові виразки;

- геморагічний діатез.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному призначенні із зазначеними нижче препаратами слід враховувати можливість лікарських взаємодій.

Пероральні протидіабетичні препарати, інсулін.

Високі дози ін’єкцій пентоксифіліну в рідких випадках демонструють ефект зниження рівня цукру у крові, властивий інсуліну або пероральним протидіабетичним засобам, який може посилюватися та призводити до гіпоглікемічних реакцій. Тому пацієнти, які отримують медикаментозне лікування при цукровому діабеті, мають перебувати під ретельним спостереженням.

Антагоністи вітаміну К.

У постмаркетинговий період застосування пентоксифіліну повідомлялося про випадки підвищення антикоагулянтної активності у пацієнтів, які одночасно отримували пентоксифілін і антивітамін К. У разі призначення або зміни дозування пентоксифіліну рекомендується здійснювати моніторинг антикоагулянтної активності у пацієнтів.

Засоби, що знижують артеріальний тиск.

Пентоксифілін може посилювати гіпотензивну дію антигіпертензивних лікарських засобів (зокрема інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту), що може спричиняти зниження артеріального тиску, тому необхідне відповідне коригування доз гіпотензивних лікарських засобів.

Теофілін.

Супутнє застосування пентоксифіліну і теофіліну у деяких пацієнтів може призводити до зростання рівня теофіліну у крові. Тому можливе збільшення частоти та посилення проявів побічних ефектів теофіліну під час лікування захворювань дихального тракту.

Ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин гальмує метаболізм пентоксифіліну у печінці, тому одночасне застосування пентоксифіліну і ципрофлоксацину може призвести до підвищення концентрації пентоксифіліну в сироватці крові. Як наслідок, може зростати частота і вираженість побічних реакцій, пов’язаних з одночасним застосуванням препаратів.

Потенційний адитивний ефект антикоагулянтів, інгібіторів агрегації тромбоцитів.

Через підвищений ризик виникнення кровотечі одночасне застосування інгібіторів агрегації тромбоцитів (наприклад клопідогрелю, ептифібатиду, тирофібану, епопростенолу, ілопросту, абциксимабу, анагреліду, нестероїдних протизапальних препаратів, крім селективних інгібіторів ЦОГ-2, ацетилсаліцилатів [АСК/ЛАС], тиклопідину, дипіридамолу) з пентоксифіліном слід проводити з обережністю.

Антикоагулянти.

Пентоксифілін може посилювати вплив антикоагулянтів. Пацієнтам із підвищеною схильністю до розвитку кровотеч, наприклад тим, хто отримує супутнє лікування антикоагулянтами, потрібен ретельний моніторинг (зокрема, регулярний контроль міжнародного нормалізованого співвідношення), оскільки існує ризик розвитку більш тяжких кровотеч.

Кеторолак, мелоксикам.

Пентоксифілін не слід застосовувати одночасно з кеторолаком, оскільки існує підвищений

ризик кровотечі та/або подовження протромбінового часу. Ризик кровотечі також збільшується при супутньому застосуванні пентоксифіліну і мелоксикаму. Тому одночасне лікування цими препаратами не рекомендується.

Циметидин.

Одночасне застосування з циметидином може підвищувати концентрацію пентоксифіліну та його активного метаболіту лізофіліну у сироватці крові. Необхідно уважно стежити за виникненням ознак передозування пентоксифіліну. Інші антагоністи H_2-рецепторів (фамотидин, ранітидин і нізатидин) значно менше впливають на метаболізм пентоксифіліну.

Еритроміцин.

Немає даних про взаємодію пентоксифіліну та еритроміцину. Однак при сумісному застосуванні пентоксифіліну і еритроміцину відзначається підвищення плазмового рівня теофіліну з проявами токсичних реакцій.

Нітрати.

Пентоксифілін посилює дію нітратів.

Особливості застосування.

При перших ознаках розвитку анафілактичної/анафілактоїдної реакції під час застосування Пентоксифіліну слід негайно припинити інфузію та звернутися за допомогою до лікаря.

Пацієнтам із гіпотензією чи вираженою хронічною серцевою недостатністю Пентоксифілін слід застосовувати з обережністю, оскільки можливий транзиторний гіпотензивний ефект, що в окремих випадках може призвести до зниження перфузії коронарних артерій. У разі застосування лікарського засобу Пентоксифілін попередньо слід досягти фази компенсації кровообігу. Необхідно уникати інфузійного введення великих об’ємів рідин. За таких умов великою перевагою є використання інфузійного насоса.

У хворих на цукровий діабет, які отримують лікування інсуліном або пероральними протидіабетичними засобами, при застосуванні високих доз пентоксифіліну можливе посилення впливу цих препаратів на рівень цукру у крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках слід зменшити дозу інсуліну або пероральних протидіабетичних засобів і особливо ретельно доглядати за пацієнтом.

Хворим на системний червоний вовчак (СЧВ) або на інші захворювання сполучної тканини пентоксифілін можна призначати тільки після ґрунтовного аналізу можливих ризиків і користі.

Оскільки під час лікування пентоксифіліном існує ризик розвитку апластичної анемії, потрібне регулярне проведення загального аналізу крові.

У пацієнтів із тяжкою дисфункцією печінки виведення пентоксифіліну може бути уповільнене. Потрібен належний моніторинг.

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або тяжкою дисфункцією печінки виведення пентоксифіліну може бути уповільнене, тому може бути потрібним зменшення добової дози для уникнення накопичення.

Особливо уважне спостереження необхідне для:

- пацієнтів із інфарктом міокарда;

- пацієнтів з артеріальною гіпотензією або нестабільною функцією кровообігу: інфузії слід розпочинати з введення низької дози препарату та поступово підвищувати дозу, оскільки введення будь-якого вазодилататора може спричинити транзиторне зниження артеріального тиску зі схильністю до колапсу, а у деяких випадках — з розвитком симптомів стенокардії;

- пацієнтів, для яких зниження артеріального тиску становить високий ризик (наприклад для пацієнтів з тяжкою ішемічною хворобою серця або стенозом судин, які постачають кров до мозку);

- пацієнтів із вираженим атеросклерозом церебральних та коронарних судин, особливо при супутній артеріальній гіпертензії та порушеннях серцевого ритму. У цих пацієнтів при прийомі препарату можливі напади стенокардії, аритмії та артеріальна гіпертензія;

- пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв): може бути потрібне зниження дози препарату приблизно на 30–50 % із врахуванням індивідуальної переносимості лікування;

- пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю: може сповільнюватися виведення пентоксифіліну, тому у таких випадках необхідне зниження дози препарату і моніторинг стану пацієнта;

- пацієнтів із високою схильністю до кровотеч, зумовленою, наприклад, лікуванням антикоагулянтами або порушеннями згортання крові: необхідно здійснювати ретельний моніторинг та контроль показників згортання крові; щодо кровотеч — див. розділ «Протипоказання»;

- пацієнтів, які нещодавно перенесли оперативне лікування (підвищений ризик виникнення кровотечі, у зв’язку з чим потрібен систематичний контроль рівня гемоглобіну та гематокриту);

- пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном і антивітамінами К або інгібіторами агрегації тромбоцитів: необхідне ретельне моніторування стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном та протидіабетичними засобами: може знижуватися рівень цукру в крові, тому необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів, які отримують протидіабетичні препарати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном і ципрофлоксацином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном і теофіліном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- пацієнтів із системним червоним вовчаком або змішаними колагеновими захворюваннями: пентоксифілін можна призначати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Лікарський засіб Пентоксифілін містить 0,086 ммоль (або 1,967 мг) натрію в 1 мл; 2,58 ммоль (або 59,01 мг) натрію в 30 мл. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Досвід застосування лікарського засобу вагітним жінкам недостатній, але ніяких побічних ефектів в дослідженнях на тваринах виявлено не було. Призначати Пентоксифілін у період вагітності не рекомендується.

Годування груддю

Пентоксифілін у незначних кількостях проникає у грудне молоко. Через недостатній досвід у разі призначення лікарського засобу Пентоксифілін матерям-годувальницям необхідно зважити можливі ризики і користь.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати за допомогою внутрішньовенних інфузій і повільних внутрішньовенних ін’єкцій.

Внутрішньовенні інфузії є найбільш ефективними формами парентерального введення препарату, які краще переносяться. Режим дозування визначається лікарем і залежить від ступеня тяжкості циркуляторних порушень, маси тіла і переносимості лікування.

Дорослим рекомендовані такі схеми лікування:

1. Внутрішньовенна інфузія 100–600 мг пентоксифіліну у 100–500 мл лактатного розчину Рінгера, 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози 1–2 рази на добу. Тривалість внутрішньовенної краплинної інфузії становить 60–360 хвилин, тобто введення 100 мг пентоксифіліну має тривати щонайменше 60 хвилин. Інфузію можна доповнити пероральним прийомом пентоксифіліну (400 мг) з розрахунку, що максимальна добова доза (інфузійна і пероральна) становить 1200 мг.

2. При тяжкому стані пацієнта (особливо при постійному болю, при гангрені або трофічних виразках) можливе проведення інфузії лікарського засобу Пентоксифілін протягом 24 годин. За умови такої схеми введення дозу слід визначати із розрахунку 0,6 мг/кг/год. Розрахована таким чином добова доза для пацієнта з масою тіла 70 кг становить 1000 мг, для пацієнта з масою тіла 80 кг — 1150 мг. Незалежно від маси тіла пацієнта максимальна добова доза становить 1200 мг. Об’єм інфузійного розчину розраховується індивідуально з урахуванням супутніх

захворювань, стану пацієнта і становить у середньому 1–1,5 л на добу.

3. В окремих випадках препарат можна застосовувати шляхом внутрішньовенної ін’єкції по 5 мл (100 мг). Ін’єкцію слід виконувати повільно, протягом 5 хвилин, положення пацієнта — лежачи.

Тривалість парентерального курсу визначає лікар, який проводить лікування. Після поліпшення стану пацієнта рекомендовано продовжити лікування, застосовуючи таблетовану форму пентоксифіліну.

Діти.

Досвід застосування лікарського засобу Пентоксифілін дітям відсутній.

Передозування.

Початковими симптомами гострого передозування пентоксифіліну є нудота, запаморочення, підвищення або зниження артеріального тиску. Крім того, можуть розвиватися такі симптоми, як гарячка, збудження, відчуття жару (припливи), тахікардія, втрата свідомості, арефлексія, аритмія, тоніко-клонічні судоми та блювота кольору кавової гущі як ознака шлунково-кишкової кровотечі.

Лікування передозування.

З метою лікування гострого передозування і попередження виникнення ускладнень необхідне загальне і специфічне інтенсивне медичне спостереження, проведення терапевтичних заходів, особливо щодо серцево-судинної системи.

Лікування має бути симптоматичним, оскільки специфічний антидот невідомий. Для того щоб запобігти ускладненням, може бути необхідне спостереження у відділенні інтенсивної терапії.

Невідкладні заходи у разі виникнення тяжких реакцій підвищеної чутливості (шоку). При перших ознаках (наприклад: шкірні реакції (кропив’янка), припливи, неспокій, головний біль, раптова пітливість, нудота) слід встановити венозний катетер. Разом зі звичайними заходами невідкладної допомоги, такими як розміщення хворого у лежачому положенні з припіднятими нижніми кінцівками, забезпечення прохідності дихальних шляхів і введення кисню, показане екстрене медикаментозне лікування, зокрема внутрішньовенне заміщення об’єму рідини, епінефрин (адреналін) внутрішньовенно, глюкокортикоїди (наприклад 250–1000 мг метилпреднізолону внутрішньовенно) і антагоністи гістамінових рецепторів.

Залежно від тяжкості клінічних симптомів може бути необхідне штучне дихання, а у разі зупинки кровообігу — відновлення життєвих функцій відповідно до звичайних рекомендацій.

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні реакції, що виникали під час клінічних досліджень та у постмаркетинговий період застосування пентоксифіліну.

Побічні реакції класифіковано за системами органів і за частотою їх виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки, частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Системи органів	Частота виникнення	Побічні реакції
Шлунково-кишкові розлади	Частота невідома	Відчуття тиску у шлунку, метеоризм, нудота, блювання, діарея, запор, гіперсалівація
Розлади гепатобіліарної системи	Частота невідома	Внутрішньопечінковий холестаз
Дослідження	Частота невідома	Підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, лужної фосфатази)
Судинні розлади	Часто	Почервоніння шкіри, відчуття жару (припливи)
	Рідко	Зниження артеріального тиску
	Дуже рідко	Підвищення артеріального тиску
Кардіальні порушення	Рідко	Аритмія, тахікардія, стенокардія, периферичні набряки
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Свербіж, почервоніння шкіри, кропив’янка, анафілактичні реакції[1], анафілактоїдні реакції
	Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Крововилив[2] (наприклад: на шкірі та слизових оболонках, у шлунку, кишківнику, сечостатевому тракті), внутрішньочерепні кровотечі, крововиливи у сітківку[3]; тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою та апластична анемія[4] (часткове або повне припинення утворення всіх клітин крові, подовження протромбінового часу, панцитопенія)
	Частота невідома	Лейкопенія/нейтропенія
Неврологічні розлади	Часто	Запаморочення, головний біль, тремор
	Дуже рідко	Парестезія, судоми, асептичний менінгіт[5]
Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини	Дуже рідко	Токсичний епідермальний некроліз і синдром Стівенса — Джонсона
	Частота невідома	Висипання
Психічні розлади	Дуже рідко	Збудження та порушення сну, безсоння
	Частота невідома	Галюцинації
Порушення з боку органів зору	Дуже рідко	Порушення зору, кон’юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки
Загальні розлади	Часто	Підвищення температури тіла
	Дуже рідко	Підвищена пітливість
	Частота невідома	Гіпоглікемія

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко	Задишка

[1] При перших ознаках анафілактичної реакції застосування лікарського засобу слід негайно зупинити і повідомити лікаря.

[2] Повідомляли про декілька дуже рідкісних випадків кровотечі (наприклад зі шкіри, слизової оболонки) у пацієнтів, при сумісному застосуванні разом з антикоагулянтами чи інгібіторами агрегації тромбоцитів або без такого. Серйозні випадки переважно стосувалися шлунково-кишкового, сечостатевого тракту, множинних ділянок хірургічних ран, що пов'язано з факторами ризику кровотечі. Причинно-наслідковий зв'язок між терапією пентоксифіліном і кровотечею не встановлено. Тромбоцитопенія спостерігалася в поодиноких випадках.

[3] Якщо під час лікування пентоксифіліном виникають крововиливи в сітківку ока, прийом препарату слід негайно припинити.

[4] Необхідне регулярне проведення загального аналізу крові.

[5] Повідомлення про асептичний менінгіт надходили переважно від пацієнтів з основними захворюваннями сполучної тканини.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це забезпечує моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через державну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб не слід змішувати з іншими розчинами в одній ємності, за винятком розчинів, зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 5 мл в ампулі скляній, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01.