

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пентилин 400 mg таблетки с удължено освобождаване
Pentilin 400 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 400 mg пентоксифилин (*pentoxifylline*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Таблетките са бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Нарушения на периферната артериална циркулация (макро- и микроциркулация), дължащи се на артеросклероза, диабет и съдови спазми (*claudicatio intermittens*, диабетна макро- и микроангиопатия, синдром на Reynaud);
- Нарушения на венозната циркулация (пост-тромботичен синдром, язви на краката);
- Смущения на мозъчната циркулация (преходни, исхемични кризи, последици от инсулт, хронична мозъчно-съдова недостатъчност);
- Нарушения на очната циркулация (остри и хронични състояния, дължащи се на недостатъчно кръвооросяване на ретината),

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от тежестта на заболяването, затова точната дозировка се определя винаги от лекар.

Препоръчителната начална доза пентоксифилин е по 1 таблетка от 400 mg 3 пъти дневно.

Дневните дози, надвишаващи 1200 mg нямат по-благоприятен лечебен ефект.

След подобряване на клиничното състояние, дневната дозировка може да се намали до 1 таблетка от 400 mg двукратно дневно. В по-леки случаи 1 таблетка от 400 mg два пъти дневно е достатъчно за начало на лечението. При поява на нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт или ЦНС, дневната доза пентоксифилин трябва да се понижи, ако и след това те персистират, лечението с пентоксифилин трябва да се прекрати.

Въпреки, че благоприятното действие се наблюдава още през 2 до 4 седмици на лечението, то трябва да продължи поне 8 седмици, за да се прецени ефективността.

Бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min (0,16 ml/s) се прилага 50 до 70% от обичайната доза.

При пациенти на хемодиализа, лечението започва с 400 mg пентоксифилин дневно, постепенно, в интервали не по-малки от 4 дни, дозата се повишава до обичайната.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна цироза, бионаличността и плазмените концентрации на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20011021
Разрешение №	BG/MA/MP-49687
Одобрение №	24-07-2020



пентоксифилин и метаболитите му се повишават, полу-животът на пентоксифилин се удължава, плазменият клирънс намалява. Все пак изглежда, че при пациенти с функционална чернодробна недостатъчност не се налага адаптиране на дозата, тъй като пентоксифилин се метаболизира не само в черния дроб.

При пациенти в старческа възраст също не се налага адаптиране на дозите

Педиатрична популация

Пентоксифилин не е подходящ за употреба при деца. Безопасност на пентоксифилин при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена.

4.3. Противопоказания

Пентилин е противопоказан при следните случаи:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- свръхчувствителност към подобни лекарствени продукти, субстанции от групата на ксантиновите производни като теофилин, кофеин, холинов теофилинат, аминофилин или теобромин,
- при пациенти с остър сърдечен инфаркт и тежки сърдечни аритмии,
- интрацеребрално кървене или друго клинично значимо кървене,
- хеморагична диатеза,
- кръвоизлив в ретината,
- болестни състояния (язва в стомаха и / или в областта на червата) с висок риск от кръвоизливи.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пентоксифилин трябва да се прилага внимателно при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, ритъмни нарушения, тежка сърдечносъдова и мозъчносъдова атеросклероза поради възможност от развитие на стенокардия, артериална хипотония и аритмии.

До сега не са проведени изследвания за установяване ефективността и безопасността на употребата на пентоксифилин при пациенти на възраст под 18 години.

Дозировката трябва да се редуцира при пациенти с ниско или нестабилно кръвно налягане поради възможност от поява на хипотония и в изолирани случаи може да доведе до намаляване на перфузията на коронарната артерия (стенокардия). При пациенти с други заболявания и състояния, свързани с кървене (състояния след хирургична интервенция, пептична язва), трябва да бъдат проследявани протромбиновото време (INR), хематокрита и хемоглобина.

Бъбречна недостатъчност

Необходимо е внимателно наблюдение при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml / min може да се наложи да се редуцира дневната доза пентоксифилин 400 mg до една или две таблетки, за да се избегне акумулиране.

Чернодробно увреждане

При пациенти със силно нарушена чернодробна функция може да се наложи дозирането да бъде редуцирано.

Необходимо е внимателно наблюдение

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и антивитами К или инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (вж. също точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и антидиабетни средства (вж. също точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и ципрофлоксацин (вж. също точка 4.5).

При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и теофилин (вж. също точка 4.5).

Необходимо е редовно лекарско наблюдение.



Педиатрична популация

Безопасността на пентоксифилин при деца и юноши под 18 годишна възраст не са доказани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на пентоксифилин и антихипертензивни лекарствени продукти засилва действието на антихипертензивните средства затова тяхната дозировка трябва да се коригира.

Антикоагуланти, антиагреганти

Едновременното приложение на пентоксифилин и антикоагуланти или антиагреганти може да повиши риска от хеморагии, затова се изисква по-често проследяване на протромбиновото време (INR).

Потенциален адитивен ефект с инхибитори на тромбоцитната агрегация: поради повишен риск от кръвене, при едновременното приложение на инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (като клопидогрел, епitifибатид, тирофибан, епопростенол, илопрост, абциксимаб, анагрелид, НСПВС, различни от селективните COX-2 инхибитори, ацетилсалицилати (ASA / LAS), тиклопидин и дипиридабол) с пентоксифилин е необходимо повишено внимание.

Циметидин

Серумните концентрации на пентоксифилин значително се повишават при едновременно приложение с циметидин. Трябва да се обърне внимание на признаците на предозиране с пентоксифилин при пациенти. Другите H₂-рецепторни антагонисти (фамотидин, ранитидин и низатадин) имат слаб ефект върху метаболизма на пентоксифилин.

Теофилин

Едновременното приложение на пентоксифилин и теофилин може да доведе до повишаване на серумните нива на теофилин. Затова серумните нива на теофилин трябва да се мониторира и дозировката му съответно да се намали, ако е необходимо.

Кеторолак, мелоксикам

Едновременното приложение на пентоксифилин и кеторолак може да доведе до удължаване на протромбиновото време и да повиши риска от хеморагии. Повишаване на риска от хеморагии може да се получи и при едновременното приложение на пентоксифилин и мелоксикам. Едновременно лечение с тези лекарствени продукти не се препоръчва.

Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин потиска метаболизма на пентоксифилин в черния дроб и затова едновременното приложение на пентоксифилин и ципрофлоксацин може да доведе до повишаването на серумните концентрации на пентоксифилин. Ако не може да се избегне едновременното приложение на пентоксифилин и ципрофлоксацин, дозировката на пентоксифилин трябва да се намали на половина.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти

Пентилин може да повлияе хипогликемичния ефект на инсулина и пероралните антидиабетни лекарствени продукти, затова пациентите с диабет трябва да бъдат проследявани.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на пентоксифилин по време на бременност и кърмене не е доказана. Той не се препоръчва за употреба по време на бременност.



Кърмене

Пентоксифилин се екскретира в майчината кърма в малки количества, затова потенциалната полза за майката и потенциалният риск за кърмачето трябва да бъдат преценени, преди да се даде пентоксифилин на кърмеща майка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пентилин има незначителен или няма ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пентоксифилин може да причини замайване при индивидуални пациенти и така индиректно да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Докато пациентите не установят как отговарят на лечението, те не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани реакции

- Много чести: $>1/10$,
- Чести: $>1/100$ до $<1/10$,
- Нечести: $>1/1000$ до $<1/100$,
- Редки: $>1/10\,000$ до $<1/1000$,
- Много редки: $<1/10\,000$, включително единични случаи.
- С неизвестна честота (не могат да се предвидят от наличните данни)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения, с тромбоцитопенич на пурпура, левкопения / неутропения, удължаване на протромбиновото време, кръвоизлив в ретината
Нарушения на имунната система					Анафилактични реакции (сърбеж, еритема, уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, шок), токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия	
Психични нарушения		Възбуда, нарушения на съня			
Нарушения на нервната система		Главобол, виене на свят,	Изпотяване, парестезия, конвулсии,		



		тремор	вътречерепен кръвоизлив		
Нарушения на очите		Зрителни наруше- ния, конюнкти- вит			Отделяне на ретината, кръвоизлив в ретината (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения		Аритмия, тахикардия	Стенокардия		
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипотония	Кръвоизлив **
Стомашно- чревни нарушения	Стомашно- чревно раз- стройство (гадене, повръщане, диария метеоризъм, епигастрична болка)			Стомашно- чревен кръвоизлив	Констипация, хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения					интрахепатална холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, еритема, уртикария	Кожни и подкожни кръвоизливи		Обрив
Бъбречни и пикочни нарушения					Урогенитално кървене
Общи нарушения и състояние на мястото на приложени- е		Треска			
Изследвания				Повишена активност на черно- дробните ензими	

* Съобщенията за асептичен менингит са били предимно при пациенти с основни нарушения на съединителната тъкан

** Съобщавани са няколко много редки събития на кървене (напр. кожа, лигавица) при пациенти, лекувани с пентоксифилин с и без антикоагуланти или инхибитори на агрегацията на



тромбоцитите. Сериозните случаи са концентрирани предимно при големи стомашно-чревни, пикочно-полови и хирургични рани и са свързани с рискови фактори на кървене. Причинна връзка между терапията с пентоксифилин и кървенето не е установена. Тромбоцитопения е възникнала в изолирани случаи.

Повечето от нежеланите лекарствени реакции са дозо-зависими. При намаляване на дозата, нежеланите реакции стават по-слаби или изчезват напълно.

При поява на тежки нежелани реакции, лечението трябва да се прекрати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

В резултат на предозиране, могат да се наблюдават: зачервяване на лицето, хипотония, сънливост, изпадане в безсъзнание, повръщане, повишаване на телесната температура, безпокойство или гърчове.

Поведение

При пациентите, които са приели голямо количество от лекарствения продукт и са в съзнание трябва да се предизвика повръщане и да се извика лекар веднага. При необходимост, лекарят ще приложи промивка на стомаха и симптоматично лечение: поддържане на кръвното налягане и дишането, и противогърчово лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периферни вазодилататори, АТС код: C04AD03

Механизъм на действие

Благоприятното хемореологично действие на пентоксифилин е главно в резултат на понижаване вискозитета на кръвта и увеличена деформируемост на еритроцитите. Механизмът на действие на пентоксифилин, предизвикващо подобрене на реологичните свойства на кръвта, включва и увеличение концентрацията на АТФ, ц-АМФ и други циклични нуклеотиди в еритроцитите.

Като допълнение, чрез потискане на мембранното свързване на фосфодиестеразата (което води до повишаване концентрациите на ц-АМФ) и тромбоксановия синтез, пентоксифилин силно потиска непосредствената и засилена тромбоцитна агрегация *in vitro* и *in vivo*, и едновременно стимулира синтеза на простагландин (prostaglandin I₂).

Фармакодинамични ефекти

По време на лечението с пентоксифилин, се засилват и периферното, и мозъчното кръвообращение.

Клинична ефикасност и безопасност

При редица проучвания се наблюдава увеличение на парциалното налягане на кислород в



мускулните тъкани на долните крайници на пациенти след перорално и интравенозно приложение на пентоксифилин.

Увеличението на насищането с кислород е дозозависимо.

При други проучвания, се наблюдава пентоксифилин-индуцирано увеличение на парциалното налягане на кислород в мозъчната кора и в ликвора на пациенти с мозъчно-съдово заболяване и в тъканта на ретината при един пациент с ретинопатия след перорално и интравенозно приложение на пентоксифилин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След орално приложение, пентоксифилин бързо и напълно се абсорбира. Пиковите серумни концентрации се достигат от 2 до 3 часа.

Разпределение

Според различни източници, обема на разпределение, който пентоксифилин достига много бързо след абсорбция варира от 168 ± 82.3 l до 376 ± 135 l. Пентоксифилин се свързва с еритроцитните мембрани и бързо се метаболизира. Няма данни за значително свързване на пентоксифилин с плазмените протеини.

Метаболизъм

Пентоксифилин се метаболизира основно в черния дроб и в по-слаба степен в еритроцитите. Метаболизмът му при първото преминаване е значителен. Първоначално се метаболизира чрез редукция (посредством алфа-кето редуктаза) до фармакологично активния метаболит 1 и чрез окисление до многобройни други метаболити, от които метаболит 5 е фармакологично активен.

Елиминиране

Метаболитите основно се екскретират чрез урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните, извън клиничните проучвания, не показват друго влияние върху човека извън тези данни, получени при конвенционалните проучвания за безопасна фармакология, повторна доза на токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност при репродукцията. Репродуктивните проучвания, проведени с плъхове и зайци, при които перорално са прилагани дози пентоксифилин около 25 пъти и повече от 10 пъти от максималните дневни дози за човек, не показват данни за малформации при плода.

Фетална резорбция е наблюдавана при бременни плъхове, получаващи перорални дози пентоксифилин, превишаващи 25 пъти максималната доза при човека. Няма адекватни и контролирани проучвания относно приложението на пентоксифилин при бременни жени, затова лекарственият продукт може да се използва по време на бременност само след преценка полза/риск. Пентоксифилин и неговите метаболити се екскретират в майчината кърма.

Не е известно пентоксифилин да има мутагенно или канцерогенно действие при хората. *In vitro* проучванията (Тест на Ames) са отрицателни. Поради туморогенния потенциал получен при плъхове, трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето и колко е важно лекарственият продукт да се приема от жената.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

хипромелоза

макрогол 6000

магнезиев стеарат



силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

хипромелоза

макрогол 6000

титанов диоксид (E171)

талк.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево/PVC фолио) по 20 таблетки с удължено действие от 400 mg. (2 блистера по 10 таблетки), в кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20011021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.10.1992

Дата на последно подновяване: 07.03.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

