

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Pentilin – Пентилин 400 mg филм-обложени таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета со продолжено ослободување содржи 400 mg пентоксифилин.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета со продолжено ослободување.

Филм-обложените таблети се бели, овални, биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Пентилин се употребува кај возрасни при:

- Нарушувања на периферниот артериски крвоток (макроциркулација и микроциркулација) како резултат на атеросклероза, дијабетес и вазоспазми (интермитентна клаудикација, макроангиопатија и микроангиопатија при дијабетес, Raynaud-ов синдром).
- Нарушувања на венската циркулација (пост-тромботичен синдром, улкуси на нозете).
- Нарушувања на церебралната циркулација (транзиторни исхемични напади, последици од мозочен удар и хронична церебрална инсуфициенција).
- Нарушувања на очната перфузија (акутни и хронични состојби поради несоодветна циркулација на крв во ретината).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозирањето зависи од тежината на болеста, па затоа точната доза секогаш ја одредува лекар. Вообичаена почетна доза на пентоксифилин е 1 таблета од 400 mg три пати дневно. Таблетите Пентилин треба да се голтаат цели со течност, за време или по оброкот.

Дневните дози повисоки од 1200 mg немаат дополнителни терапевтски предности.

Откако клиничката состојба ќе се подобри, дневната доза може да се намали на 1 таблета од 400 mg два пати дневно. При поблаги форми на болеста, доволна е 1 таблета од 400 mg два пати дневно од почетокот на терапијата.

Иако корисните дејства од терапијата можат да се очекуваат веќе по 2 до 4 недели, терапијата треба да трае најмалку 8 недели за да се направи соодветна проценка на ефикасноста.

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на Пентилин кај деца и адолесценти до 18 годишна возраст поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.



[Handwritten signature]

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Дозирање кај ренални нарушувања

Кај пациенти со нарушена ренална функција (креатинин клиренс под < 30 ml/min) дозата треба да биде прилагодена на 50–70% од нормалната доза, во зависност од индивидуалната толеранција.

Кај пациенти кои се на хемодијализа, препорачана почетна дневна доза е 400 mg и треба постепено да се зголемува на интервали не пократки од 4 дена се до постигнување на вообичаено препорачаната доза.

Дозирање кај хепатални нарушувања

Кај пациенти со цироза на хепарот, биорасположивоста и нивоата на пентоксифилин и неговите метаболити во серумот се зголемени, полу-животот е значајно подолг и намален е клиренсот од плазмата. Сепак, се смета дека не се потребни прилагодувања на дозирањето кај поединечни пациенти со слабост на хепарот затоа што постои можност за екстрахепатален метаболизам.

Постари пациенти

Не се потребни прилагодувања на дозирањето кај постари пациенти.

4.3 Контраиндикации

- хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципинесите
- хиперсензитивност на слични лекови, односно супстанции од групата на деривати на ксантин, како што се теофилин, кофеин, холин теофилинат, аминофилин или теобромин
- акутен срцев инфаркт
- тешка форма на кардијална аритмија,
- интрацеребрално крварење или друго клинички релевантно крварење
- крварење од ретината
- состојби поврзани со висок ризик за крварење
- гастрични и/или интестинални улцери.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При првите знаци на анафилактичка /анафилactoидна реакција, терапијата со пентоксифилин мора веднаш да се прекине, а лекарот треба да биде информиран.

Потребна е претпазливост при давање на пентоксифилин кај пациенти со срцева слабост, нарушувања на срцевиот ритам, тешка кардиоваскуларна и цереброваскуларна атеросклероза затоа што може да се појави стенокардија, хипотензија и аритмии.

Кај пациентите со низок или нестабилен крвен притисок дозата треба да се намали затоа што може да настане хипотензија и стенокардија. Кај пациенти со други заболувања и состојби придружени со крварење (хируршки процедури, пептичен улкус), потребно е следење на протромбинското време (INR), хематокритот и концентрациите на хемоглобин.

Пациенти со нарушена ренална или хепатална функција

Потребно е посебно претпазливо следење кај пациенти со нарушена ренална функција. Кај пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min може да има потреба од намалување на дневната доза на пентоксифилин на една или две таблети за да се избегне акумулација.

Кај пациенти третирани истовремено со пентоксифилин и антагонист на витамин К или инхибитори на агрегација на крвни плочки (погледнете исто така во точка 4.5).

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

Кај пациентите третираны истовремено со пентоксифилин и антидијабетици (погледнете исто така во точка 4.5).

Кај пациенти третираны истовремено со пентоксифилин и ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.5).

Кај пациенти третираны истовремено со пентоксифилин и теофилин (погледнете исто така во делот 4.5).

Педијатриска популација

Не беше утврдена безбедноста на пентоксифилин кај деца и адолесценти до 18 годишна возраст.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Беа пријавени пост-маркетиншки случаи на зголемена анти-коагулантна активност кај пациенти кои беа истовремено третираны со пентоксифилин и антагонист на витамин К. Се препорачува следење на анти-коагулантната активност кај овие пациенти кога пентоксифилин се воведува во терапијата или кога дозата се менува.

Истовремената администрација на пентоксифилин и антихипертензивни лекови го потенцира дејството на антихипертензивните лекови, па затоа потребно е соодветно прилагодување на нивното дозирање.

Антикоагуланси, антиагрегациски лекови

Истовремената администрација на пентоксифилин и антикоагуланси (како што е клопидогрел, ептифибатид, тирофибан, епопростенол, илопорост, абциксимаб, анагрелид, НСАИЛ различни од селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилати (ASA/LAS), тиклопидин, дипиридамомл) може да го зголеми ризи-кот за хеморагија, па затоа се препорачува почесто следење на протромбинското време (INR).

Циметидин

Концентрацијата на пентоксифилин во серумот (вклучувајќи го и активниот метаболит, лизофилин) е повисока при истовремена администрација со циметидин. Се препорачува следење на пациентите заради знаци на предозирање. Другите H₂-рецепторни антагонисти (фамотидин, ранитидин и низатидин) имаат помало дејство врз метаболизмот на пентоксифилин.

Теофилин

Истовремената администрација на пентоксифилин и теофилин може да доведе до зголемување на нивото на теофилин во серумот. Затоа, се препорачува следење на нивото на теофилин во серумот и ако е потребно, намалување на дозата на теофилин.

Кеторолак, мелоксикам

Истовремената администрација на пентоксифилин и кеторолак може да доведе до продолжување на протромбинското време и зголемување на ризикот за хеморагија. Ризикот за хеморагија може да се зголеми и при истовремена употреба на пентоксифилин и мелоксикам. Не се препорачува истовремена терапија со овие лекови.

Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацинот го инхибира метаболизмот на пентоксифилин во црниот дроб, па затоа истовремената администрација на пентоксифилин и ципрофлоксацин може да доведе до зголемена концентрација на пентоксифилин во серумот. Ако истовремената употреба на пентоксифилин и ципрофлоксацин не може да се избегне, дозата на пентоксифилин треба да се



1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

преполови.

Инсулин и перорални антидијабетици

Пентилин може да има влијание врз хипогликемичните дејства на инсулинот и на пероралните антидијабетици. Сепак, по перорална администрација на пентоксифилин не е забележано влијание врз ослободувањето на инсулин. Се препорачува внимателно следење на пациентите кои се на терапија за дијабетес мелитус.

Педијатриска популација

Студии за испитување на интеракции беа спроведени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Не беше утврдена безбедноста на пентоксифилин за време на бременост и доење. Не беа забележани несакани дејства при студиите на животни.

Бременост

Не се препорачува употреба на лекот за време на бременоста.

Доење

Пентоксифилин се излучува во мајчиното млеко во мали количини, па затоа пред да се даде пентоксифилин кај мајки кои дојат, потребна е внимателна проценка на очекуваната корист за мајката наспроти ризикот за бебето.

Плодност

Нема податоци за дејството на пентоксифилин врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Пентилин нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, пентоксифилин може да предизвика зашеметеност кај одредени пациенти и на тој начин индиректно да ја наруши способноста за возење и ракување со машини. Се додека пациентите не откријат како лекот влијае на нив, не треба да возат или ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Пријавени се следниве несакани дејства во клиничките студии или во пост-маркетиншкиот период. Фреквенцијата е непозната.

Класа на системи на органи	Несакана реакција
испитувања	зголемени трансминази
кардијални нарушувања	аритмија, тахикардија, ангина пекторис
нарушувања на крвта и лимфниот систем	тромбоцитопенија, леукопенија/неутропенија
нарушувања на нервниот систем	зашеметеност, главоболка, асептичен менингитис*
гастроинтестинални нарушувања	гастроинтестинални нарушувања, епигастричен дискомфорт, абдоминална дистензија, гадење, повраќање, дијареа, запек, хиперсаливација
нарушувања на кожата и подкожното ткиво	пруритус, еритема, уртикарија, напливи на топлина, иониз



1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

васкуларни нарушувања	хеморагија**, хипотензија
нарушувања на имунолошкиот систем	анафилактична реакција, анафилактична реакција, ангиоедем
хепатобилијарни нарушувања	холестаза
психијатриски нарушувања	агитација, нарушен сон
респираторни нарушувања	бронхоспазам

Опис на селектираните несакани реакции

* Извештаи за асептичен менингитис беа преобладавајќи кај пациенти со постоечки нарушувања на сврзното ткиво

** многу ретки случаи на крварење (на пример на кожата, мукозата) се пријавени кај пациенти кои биле третирани со пентоксифилин заедно со или без антикоагуланти или инхибитори на агрегација на крвни плочки. Сериозните случаи се преобладавајќи концентрирани во гастроинтестиналниот тракт, генитоуринарниот тракт, мултипли локации и хируршки рани кои се асоцирани со ризик фактори за крварење. Не е утврдена причинска врска помеѓу терапијата со пентоксифилин и крварењето. Тромбоцитопенија настана во изолирани случаи.

Повеќето несакани дејства се дозно-зависни. Доколку дозата се намали, несаканите дејства ослабнуваат или целосно се повлекуваат.

Во случај на несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Знаци

Како резултат на предозирање, може да се појави црвенило на лицето, хипотензија, поспаност, губење на свеста, повраќање, покачена телесна температура, агитација и конвулзии.

Третман

Доколку по земањето на поголема количина од лекот пациентот е во свесна состојба, потрудете се да предизвикате повраќање и веднаш побарајте лекар. Доколку е потребно, лекарот може да направи гастрична лаважа и симптоматски третман: одржување или регулација на крвниот притисок, одржување на дишењето и третман на конвулзии.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: периферни вазодилататори, деривати на пурин, АТС код: C04AD03.

Пентоксифилинот има поволно хеморреолошко дејство претежно како резултат на намалувањето на вискозноста на крвта и зголемувањето на способноста на еритроцитите за промена на формата (деформација). Механизмот преку кој пентоксифилин ги подобрува реолошките својства на крвта вклучува зголемување на нивото на АТР, сАМР и други циклични нуклеотиди во еритроцитите. Дополнително, на тоа, преку инхибицијата на мембрански врзаната фосфодиестераза (што води до зголемени концентрации на сАМР) и

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

синтезата на тромбоксан, пентоксифилинот силно ја инхибира спонтаната и стимулираната агрегација на тромбоцити *in vitro* и *in vivo* и истовремено ја стимулира синтезата на простаглицин (простаглицин I₂).

За време на терапијата со пентоксифилин, се зголемуваат и периферниот и церебралниот крвоток. Во повеќе студии, по перорална и интравенска администрација на пентоксифилин, во мускулите на исхемичните долни екстремитети беше забележано зголемување на парцијалниот кислороден притисок во ткивата. Подобрувањето на оксигенацијата беше дозно-зависно. Во други студии, во церебралниот кортекс и церебралниот ликвор кај пациенти со цереброваскуларни заболувања беше забележано зголемување на парцијалниот кислороден притисок во ткивата предизвикано од пентоксифилин. Во артериската крв кај пациенти со атеросклероза и во ретиналното ткиво кај пациенти со ретинопатија беше измерено зголемување на парцијалниот кислороден притисок.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација, пентоксифилинот брзо и целосно се апсорбира. Максимална концентрација во серумот се постигнува за 2 до 3 часа.

Дистрибуција

Според различни извори, волуменот на дистрибуција, во кој пентоксифилинот се дистрибуира многу брзо по апсорпцијата, варира од $168 \pm 82,3$ l до 376 ± 135 l. Пентоксифилинот се врзува за мембраната на еритроцитите и брзо се метаболизира. До сега, не беше забележано значајно врзување на пентоксифилин за плазма протеините.

Метаболизам

Пентоксифилинот се метаболизира претежно во хепарот и до помал степен во еритроцитите. Подлегува на значаен и забележителен метаболизам на прв премин. Се метаболизира преку редукција (преку α -кето редуктаза) во фармаколошки активен метаболит 1 и преку оксидација во бројни други метаболити, помеѓу кои важен е фармаколошки активниот метаболит 5.

Елиминација

Метаболитите претежно се излучуваат во урината.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не покажаа посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторено дозирање, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност за репродукцијата и развојот.

Студиите за репродукција кај стаорци и зајаци при кои беа употребувани перорални дози на пентоксифилин до приближно 25 пати и до 10 пати соодветно поголеми од оние кај луѓето, не утврдија докази за фетална малформација. Фетална ресорпција беше забележана кај гравидни стаорци кои примаат перорално пентоксифилин во дози 25 пати поголеми од максималната доза за луѓето. Нема соодветни и контролирани студии за употреба на пентоксифилин кај бременни жени, па затоа лекот треба да се употребува за време на бременост само кога е навистина неопходно. Пентоксифилинот и неговите метаболити се излучуваат во млекото.

Не е познато дали пентоксифилинот има мутагено или канцерогено дејство кај луѓето. *In vitro* тестовите (Ames тест) се негативни. Поради канцерогениот потенцијал забележан кај стаорците, треба да се донесе одлука дали да се прекине досењето или да се прекине употребата на лекот земајќи ја во предвид важноста на лекот за жената.



1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Пентилин филм-обложени таблети со продолжено ослободување 400 mg

- *Јадро на таблетата:*

хипромелоза (E464)

макрогол 6000

магнезиум стеарат (E572)

колоидна безводна силика

- *Филм обвивка на таблетата:*

хипромелоза (E464)

макрогол 6000

титаниум диоксид (E171)

талк (E553b)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 20 филм-обложени таблети со продолжено ослободување од 400 mg (2 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Пентилин филм-обложени таблети со продолжено ослободување 400 mg: 15-10315/14



1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 29.12.1995

Датум на последната обнова: 28.04.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2021 година.

