

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Pentilin 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg pentoksifilina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tablete s podaljšanim sproščanjem so bele, ovalne, izbočene, prevlečene s filmom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pentilin je indicirano pri odraslih za:

- Motnje perifernega arterijskega obtoka (makro- in mikrocirkulacije) zaradi ateroskleroze, sladkorne bolezni in vazospazmov (intermitentna klavdikacija, diabetična makro- in mikroangiopatija, Reynaudov sindrom).
- Motnje v venskem krvnem obtoku (potrombotični sindrom, golenska razjeda).
- Motnje možganskega krvnega obtoka (prehodni ishemični napadi, posledice možganske kapi in kronična možganskožilna insuficienca).
- Prekrvavitvene motnje očesa (akutna in kronična stanja zaradi nezadostnega krvnega obtoka v mrežnici).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo odmerjamo glede na resnost obolenja, zato natančno odmerjanje vedno določi zdravnik.

Običajni začetni odmerek je 3-krat na dan 1 tableta po 400 mg pentoksifilina. Zdravilo Pentilin moramo pogoltniti celo med jedjo ali po jedi, s tekočino.

Dnevni odmerki, večji od 1200 mg, nimajo dodatnih zdravilnih prednosti.

Po izboljšanju kliničnega stanja lahko dnevni odmerek zmanjšamo na 1 tableto po 400 mg 2-krat na dan. Pri blažjih oblikah bolezni zadostuje 2-krat na dan 1 tableta po 400 mg že od začetka zdravljenja. Kljub temu, da je ugodne učinke mogoče pričakovati že po 2 do 4 tednih, mora zdravljenje trajati vsaj 8 tednov, da lahko ustrezno ovrednotimo učinkovitost.

Pediatrična populacija

Zdravljenje z zdravilom Pentilin ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Odmerjanje pri ledvični okvari

Pri kreatininskem očistku, manjšem od 10 ml/min (0,16 ml/s), zmanjšamo odmerke na 50 % – 70 % normalno priporočenega odmerka.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, je priporočljivo začeti s 400-miligramskim dnevnim odmerkom, in ga postopoma, v najmanj 4-dnevnih presledkih povečevati do običajno priporočenega

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

odmerka.

Odmerjanje pri jetrni okvari

Biološka uporabnost in serumske koncentracije pentoksifilina in njegovih presnovkov so pri bolnikih z jetrno cirozo povečane, razpolovna doba je značilno podaljšana, plazemski očistek pa zmanjšan.

Vendar se zdi, da pri posameznikih z jetrnim odpovedovanjem prilagajanje odmerkov ni potrebno, saj obstaja možnost zunaj jetrne presnove.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na podobna zdravila oziroma snovi iz skupine ksantinskih derivatov, kot so teofilin, kofein, holin teofilinat, aminofilin ali teobromin,
- ob akutnem srčnem infarktu,
- ob zelo močnih krvavitvah,
- ob krvavitvah v očesni mrežnici,
- ob bolezenskih stanjih z veliko nevarnostjo krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pentoksifilin dajemo previdno bolnikom s srčnim popuščanjem, motnjami srčnega ritma, hujšo srčnožilno in možganskožilno aterosklerozo, ker obstaja možnost stenokardije, hipotenzije in aritmij. Odmerek moramo zmanjšati pri bolnikih z nizkim ali nestabilnim krvnim tlakom, ker se lahko pojavita hipotenzija in stenokardija. Pri bolnikih z drugimi boleznimi in stanji, ki jih spremlja krvavitev (stanja po kirurških posegih, peptična razjeda), je treba spremljati protrombinski čas (INR), hematokrit in koncentracijo hemoglobina.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter

Previdnost je nujna tudi pri bolnikih s hujšim jetrnim ali z ledvičnim odpovedovanjem.

Pediatrična populacija

Varnost uporabe pentoksifilina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še ni ugotovljena.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med sočasnim jemanjem pentoksifilina in antihipertenzivov se delovanje antihipertenzivov okrepi, zato moramo ustrezno prilagoditi odmerek antihipertenzivnega zdravila.

Antikoagulant, antiagregacijska zdravila

Pri hkratnem zdravljenju s pentoksifilinom in antikoagulant ali antiagregacijskimi zdravili se lahko poveča nevarnost krvavitev, zato je treba pogosteje spremljati protrombinski čas (INR).

Cimetidin

Serumske koncentracije pentoksifilina so značilno večje ob sočasnem jemanju cimetidina. Pri bolnikih je treba biti pozoren na znake čezmerne odmerjanja pentoksifilina. Drugi zaviralci receptorjev H₂ (famotidin, ranitidin in nizatadin) manj vplivajo na presnovo pentoksifilina.

Teofilin

Ob sočasnem jemanju pentoksifilina in teofilina se lahko poveča koncentracija teofilina v serumu, zato je treba spremljati koncentracijo teofilina v serumu in odmerek teofilina po potrebi zmanjšati.

Ketorolak, meloksikam

Med sočasnim jemanjem pentoksifilina in ketorolaka se lahko podaljša protrombinski čas in poveča tveganje za krvavitev. Tveganje za krvavitev se lahko poveča tudi med sočasnim jemanjem pentoksifilina in meloksikama. Sočasno zdravljenje s temi zdravili odsvetujemo.

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ciprofloksacin

Ciprofloksacin zavira presnovo pentoksifilina v jetrih, zato se ob sočasnem zdravljenju s pentoksifilinom in ciprofloksacinom lahko poveča koncentracija pentoksifilina v serumu. Če se sočasnemu dajanju pentoksifilina in ciprofloksacina ni mogoče izogniti, je treba odmerke pentoksifilina prepoloviti.

Insulin in peroralni antidiabetiki

Pentilin lahko vpliva na hipoglikemične učinke insulina in peroralnih antidiabetikov, zato je potrebno sladkorne bolnike nadzorovati.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnosti uporabe pentoksifilina med nosečnostjo in dojenjem niso ugotovili.

Nosečnost

Njegove uporabe med nosečnostjo ne priporočamo.

Dojenje

Pentoksifilin v manjših količinah prehaja v mleko, zato je potrebno skrbno pretehtati pričakovano korist za mater in tveganje za dojenčka, preden ga damo doječim materam.

Plodnost

Podatkov o vplivu pentoksifilina na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pentilin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pentoksifilin lahko pri posameznikih povzroči omotico ter tako posredno zmanjša psihofizično sposobnost za upravljanje vozil ali strojev. Dokler bolnik ne ugotovi, kako se odziva na zdravljenje, naj ne upravlja motornih vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s pentoksifilinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija, levkopenija, podaljšanje protrombinskega časa (ali zvečanje)	

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

					INR), krvavitve v očesni mrežnici	
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija (pruritus, eritem, urtikarija, angioedem, šok)	
Presnovne in prehranske motnje					hipoglikemija	
Bolezni živčevja				glavobol, omotica	drhtenje oziroma tresenje rok (tremor), nespečnost	
Srčne bolezni				tahikardija	neznačilna bolečina v prsni koši	
Žilne bolezni			rdečica obraza		hipotenzija	
Bolezni prebavil			navzea, bruhanje, napenjanje, tiščanje v žlički			

Večina neželenih učinkov je odvisna od velikosti odmerka. Če ga zmanjšamo, tudi neželeni učinki oslabijo ali popolnoma izginejo.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki

Pri prevelikem odmerku se lahko pojavijo: rdečica obraza, hipotenzija, zaspanost, izguba zavesti, bruhanje, povišana telesna temperatura, nemir in konvulzije.

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Če je bolnik zaužil večjo količino zdravila in je pri zavesti, poskušajte izzvati bruhanje in nemudoma pokličite zdravnika. Po potrebi se zdravnik odloči za izpiranje želodca in simptomatsko zdravljenje: vzdrževanje ali uravnavanje krvnega tlaka, vzdrževanje dihanja in zdravljenje konvulzij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: periferni vazodilatatorji, derivati purina, oznaka ATC: C04AD03.

Mehanizem delovanja

Ugodno hemoreološko delovanje pentoksifilina je prvenstveno posledica zmanjševanja viskoznosti krvi in povečevanja prožnosti (deformabilnosti) eritrocitov. Mehanizem, po katerem deluje pentoksifilin na izboljšanje reoloških lastnosti krvi, vključuje povečanje koncentracij ATP, cAMP in drugih cikličnih nukleotidov v eritrocitih. Pentoksifilin poleg tega, prek zavore na membrano vezane fosfodiesteraze (kar povzroči povečanje koncentracij cAMP) in sinteze tromboksana tudi močno zavira spontano in spodbujeno agregacijo trombocitov *in vitro* in *in vivo*, istočasno pa spodbuja sintezo prostaciklina (prostaglandina I₂).

Farmakodinamični učinki

Med zdravljenjem s pentoksifilinom se pri bolnikih povečata tako periferni pretok krvi kot pretok krvi v možganih. Ob peroralnem in intravenskem dajanju pentoksifilina so v številnih študijah opazovali povečanje tkivnega parcialnega tlaka kisika v mišicah ishemičnih spodnjih okončin. Izboljšanje oksigenacije je bilo odvisno od velikosti odmerka. V drugih študijah se je pri bolnikih z možganskožilnimi boleznimi po pentoksifilinu povečal parcialni tkivni tlak kisika v možganski skorji in možganskem likvorju. Pri bolnikih z aterosklerozo so izmerili povečanje parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi, pri bolnikih z retinopatijo pa v tkivu mrežnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se pentoksifilin hitro in popolnoma absorbira. Največjo koncentracijo v serumu doseže po 2 do 3 urah.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve, po katerem se pentoksifilin razporedi zelo naglo po absorpciji, je po različnih virih od $168 \pm 82,3$ l do 376 ± 135 l. Pentoksifilin se veže na membrano eritrocitov in se hitro presnavlja. Zaenkrat ni podatkov o pomembnejšem obsegu vezave pentoksifilina na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Pentoksifilin se večinoma presnavlja v jetrih, v manjši meri pa tudi v eritrocitih; značilen in izrazit je učinek presnove ob prvem prehodu skozi jetra. Presnavlja se v procesu redukcije (prek α -keto reduktaze) v farmakološko aktivni presnovek 1 in z oksidacijo v številne druge presnovke, med katerimi je pomemben presnovek 5, ki je tudi farmakološko aktiven.

Izločanje

Presnovki se večinoma izločajo s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V reprodukcijskih študijah po peroralnem dajanju podganam in kuncem niso opazili zmaličenih zarodkov. Podganam so dajali do približno 25-kratne humane odmerke, kuncem do približno 10-kratne. Resorpcijo zarodkov so opazili pri brejih podganah, ki so pentoksifilin prejemale peroralno v odmerkih, 25-krat večjih od najvišjega humanega odmerka. Ustreznih in nadzorovanih študij na nosečnicah ni, zato je jemanje pentoksifilina med nosečnostjo priporočljivo samo ob upravičeni indikaciji. Pentoksifilin in njegovi metaboliti se izločajo z materinim mlekom.

Ni znano, ali je pentoksifilin za ljudi mutagen ali kancerogen. *In vitro* (Ames test) testi so negativni. Zaradi tumorogenega potenciala pri podganah je treba dojenje ali jemanje zdravila prekiniti, upoštevajoč pomembnost zdravila za žensko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- *Jedro tablete:*

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

magnezijev stearat (E470b)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

- *Filmska obloga tablete:*

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

titanov dioksid (E171)

smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 20 tablet s podaljšanim sproščanjem (2 pretisna omota po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SmPCPIL122369_1	29.11.2018 – Updated: 29.11.2018	Page 6 of 7
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Pentoxifylline
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01238/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 18. 7. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 2. 2019