

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dartelin 400 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg pentoksifilina.

Pomožna snov: saharoza. 1 tableta vsebuje 8,083 mg saharoze.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem.

Filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem so rdeče-rjave barve, podolgovate in bikonveksne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba zdravila Dartelin je indicirana za zdravljenje bolnikov z:

- **motnjami perifernega krvnega obtoka zaradi ateroskleroze ali sladkorne bolezni,**
- **motnjami možganskega krvnega obtoka** (ishemični napad, prehodni ishemični napadi (TIA), omotica, motnje spanja),
- **motnjami krvnega obtoka v očeh in srednjem ušesu.**

Uporaba zdravila Dartelin je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

Običajen priporočen peroralni odmerek zdravila Dartelin je 400 mg trikrat na dan po jedi. Učinkovitost zdravljenja se lahko ugotovi šele po najmanj osmih tednih uporabe zdravila. Med zdravljenjem z večjimi odmerki zdravila so lahko prebavne motnje pogostejše. Če se pri bolniku pojavijo hujši neželeni učinki, je treba odmerek zdravila Dartelin zmanjšati na 400 mg dvakrat na dan.

Izpuščeni odmerek je treba zaužiti čim prej, naslednji odmerek pa zaradi tega ne sme biti dvojen.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov kar zadeva varnost in učinkovitost, zdravila Dartelin ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila Dartelin pri otrocih in mladostnikih starih pod 18 let nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Posebne skupine bolnikov

Ledvični bolniki

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min (0,5 ml/s)) je treba odmerek prilagoditi, odvisno od tega, kako posamezen bolnik to prenaša.

Pri znatno zmanjšanem delovanju ledvic (očistek kreatinina pod 10 ml/min (0,17 ml/s)), je treba odmerek prilagoditi (na 50 do 70 % običajnega odmerka).

Jetrni bolniki

Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter, je potrebno zmanjšanje odmerka, ki ga mora določiti zdravnik pri vsakem posamezniku posebej, v odvisnosti od stopnje izraženosti obolenja in tega, kako bolnik zdravilo prenaša.

Starejši

Ni nobenih posebnih zahtev kar zadeva odmerjanje.

Druge populacije

Pri bolnikih, ki imajo nizke vrednosti krvnega tlaka ali jim vrednosti krvnega tlaka nihajo, bo verjetno na začetku zdravljenja potrebno znižati odmerek zdravila.

Način jemanja zdravila

Zdravilo Dartelin se vzame med ali takoj po jedi. Tableto je potrebno zaužiti celo z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Dartelin se ne sme jemati pri

- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino (pentoksifilin), druge metilksantine (kofein, teofilin, aminofilin, teobromin) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutni fazi miokardnega infarkta,
- intracerebralni krvavitvi ali drugih klinično pomembnih krvavitvah,
- želodčnih in/ali črevesnih razjedah,
- nagnjenosti h krvavitvam (hemoragični diatezi),

- krvavitvah na mrežnici: Če med zdravljenjem s pentoksifilinom pride do krvavitve na mrežnici, je treba z dajanjem zdravila takoj prenehati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Še posebno skrben zdravniški nadzor je potreben pri bolnikih z aritmijami, arterijsko hipotenzijo, koronarno sklerozo, cerebralno sklerozo, po miokardnem infarktu, ali pooperativno po kirurških posegih.

Opozorila

Pri zmanjšanem delovanju ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min (0,5 ml/s)) ali pri močno zmanjšanem delovanju jeter je izločanje pentoksifilina lahko upočasnjeno. V takih primerih je potrebno zmanjšanje odmerka in ustrezen nadzor (glejte tudi poglavje 4.2).

Pri sočasnem dajanju zdravila Dartelin skupaj s peroralnimi antikoagulansi je zaradi tveganja, da pride do krvavitve, potreben skrben nadzor in pogosto spremljanje koagulacijskih parametrov (INR).

Zaradi nevarnosti pojava aplastične anemije med zdravljenjem z zdravilom Dartelin je treba v rednih časovnih presledkih preverjati krvno sliko.

V primeru, da je prehod preko prebavil pospešen (odvajala, driska, operativno skrajšanje črevesja), lahko v posameznih primerih pride do izločanja ostankov tablet. Če do prehitrega izločanja prihaja le občasno, to nima nikakršnega pomena.

Druge populacije:

Pri bolnikih, ki imajo nizke vrednosti krvnega tlaka ali jim vrednosti krvnega tlaka nihajo, bo verjetno na začetku zdravljenja potrebno znižati odmerek zdravila.

Otroci in mladostniki:

Zaradi pomanjkanja podatkov kar zadeva varnost in učinkovitost, zdravila Dartelin ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Saharoza

Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki zmanjšujejo krvni tlak (antihipertenzivi)

Zdravilo Dartelin lahko okrepi učinek antihipertenzivov, lahko pride do izrazitejše hipotenzije.

Antikoagulansi, antiagregacijska zdravila, nesteroidni antirevmatiki

Zdravilo Dartelin lahko okrepi učinek antikoagulantov (varfarin), antiagregacijskih zdravil (dipiridamol) in nesteroidnih antirevmatikov (ketorolak, acetilsalicilna kislina). Pri bolnikih s povečanim nagnjenjem h krvavitvam, zaradi npr. sočasnega jemanja zgoraj navedenih zdravil, je potreben še posebno skrben nadzor (npr. redno spremljanje INR), saj so krvavitve, ki bi se morebiti pojavile, lahko močnejše.

Insulin, peroralni antidiabetiki

Možno je povečano zmanjšanje ravni sladkorja v krvi, tako da bi lahko prišlo do pojava hipoglikemičnih reakcij. Uravnavanje koncentracije sladkorja v krvi je treba preverjati v časovnih presledkih, ki se določijo za vsakega posameznega bolnika posebej.

Teofilin

Možna so povečanja ravni teofilina v krvi, tako da lahko med zdravljenjem obolenj dihal v povečanem obsegu prihaja do pojava neželenih učinkov teofilina.

Cimetidin in ranitidin

Možne so povečane ravni pentoksifilina v plazmi in okrepljen učinek zdravila Dartelin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravila Dartelin se med nosečnostjo ne sme uporabljati, ker ni na razpolago dovolj izkušenj kar zadeva njegovo uporabo pri nosečnicah (glejte tudi poglavje 5.3).

Pentoksifilin prehaja v materino mleko med obdobjem dojenja, vendar pa otrok prejme le izredno majhne količine snovi, tako da pri otroku ni mogoče pričakovati nikakršnih učinkov. Kljub temu pa mora biti zaradi pomanjkanja izkušenj uporaba Zdravila Dartelin med obdobjem dojenja omejena le na upravičene primere.

O vplivu na plodnost pri človeku še ni bilo izvedenih študij. Pri študijah na živalih ni dokazov o vplivu na njihovo plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Dartelin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vseeno pa je potrebna previdnost, saj so poročali o vrtoglavici, ki pa se je pojavljala redko.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po naslednjih pogostostih pojavljanja:

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Srčne bolezni

Redko: aritmija (kot na primer tahikardija), hipotenzija, angina pectoris.

Zelo redko: hipertenzija.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redko: krvavitve iz kože in sluznic, krvavitve v želodcu, črevesju, urogenitalnem traktu, intrakranialne krvavitve in krvavitve na mrežnici; trombocitopenija s trombocitopenično purpuro, aplastična anemija.

Bolezni živčevja

Občasno: tremor, glavobol, vrtoglavica.

Neznana: vznemirjenost, motnje spanja, parestezije, konvulzije.

Očesne bolezni

Občasno: disopija, konjunktivitis.

Zelo redko: krvavitve na mrežnici.

Neznana: odstop mrežnice.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastalnega prostora

Redko: dispneja.

Bolezni prebavil

Pogosto: navzeja, bruhanje, občutek napolnjenosti, pritisk v trebuhu, driska.

Bolezni kože in podkožja

Redko: srbenje, eritem, koprivnica, periferni edemi/angioedem.

Neznana: povečano znojenje, epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasno: povišana telesna temperatura.

Žilne bolezni

Neznana: oblivi vročine (rdečica obraza z občutkom vročine).

Bolezni imunskega sistema

Zelo redko: V posameznih primerih so poročali o zelo hudih preobčutljivostnih reakcijah (angionevrotski edem, spazem bronhialnih mišic, anafilaktični šok), do

katerih je prišlo v nekaj minutah po dajanju zdravila. V primeru pojava prvih znakov preobčutljivostne reakcije je treba z dajanjem zdravila takoj prenehati in o tem obvestiti zdravnika.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redko: zastoj žolča (intrahepatična holestaza), povečanje ravni jetrnih encimov (transaminaze, alkalna fosfataza).

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:

Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Interna klinika,
Center za zastrupitve,
Zaloška cesta 2,
SI-1000 Ljubljana,
Faks: + 386 (0)1 434 76 46,
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja

Vrtoglavica, bruhanje, zmanjšanje krvnega tlaka, tahikardija, oblivi vročine, nezavest, vročina, vznemirjenost, arefleksija, tonično-klonične konvulzije, mleti kavi podobna izbruhana vsebina, kot tudi aritmija.

Terapevtski ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Specifičen antidot ni znan, zato je zdravljenje simptomatsko. Da bi preprečili zaplete, bi lahko bilo potrebno zdravljenje na oddelku za intenzivno nego.

V primeru, da od zaužitja prevelikega odmerka ni minilo dolgo časa, se lahko izvede izpiranje želodca, ali pa se nadaljnjo absorpcijo zdravilne učinkovine lahko upočasni z dajanjem aktivnega oglja.

Takojšnji ukrepi pri hudih preobčutljivostnih reakcijah (šok)

V primeru pojava prvih znakov (npr. kožne reakcije kot na primer koprivnica, oblivi vročine, vznemirjenost, glavobol, napad znojenja, navzea), je treba narediti venski dostop.

Poleg običajnih nujnih ukrepov, kot je na primer položaj telesa, ko je glava in prsni koš nižje, je treba vzdrževati prehodnost dihalnih poti in dati kisik ter uporabiti medicinske nujne ukrepe kot so na primer intravensko nadomeščanje tekočine,

intravensko dani adrenalin, glukokortikoidi (npr. 250 do 1000 mg metilprednizolona intravensko), indicirani pa so tudi zaviralci histaminskih receptorjev.

Odkvisno od stopnje izraženosti klinične simptomatologije, bi utegnilo biti potrebno umetno dihanje, in - pri zastoju cirkulacije - oživljanje, skladno z običajnimi priporočili.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: periferni vazodilatatorji
ATC oznaka: C04AD03

V zadnjih 20 letih je bilo opravljenih veliko raziskav *in vitro*, poskusov na različnih živalskih vrstah in kliničnih raziskav, v katerih so ugotavljali farmakološke lastnosti pentoksifilina. Mehanizem njegovega delovanja je kompleksen in še ne popolnoma pojasnjen. Pentoksifilin deluje v nasprotju z drugimi ksantinskimi derivati hemoreološko.

Temeljni hemoreološki učinek pentoksifilina pri bolnikih z boleznijo perifernega ožilja je povečanje prožnosti eritrocitov in zmanjšanje viskoznosti krvi; oboje je povezano z zmanjšanjem sistemskega žilnega upora, izboljšanjem pretoka krvi (izboljšanje kapilarne perfuzije) in boljšo preskrbo tkiv s kisikom.

Izboljšanje perifernega krvnega obtoka zaradi uporabe pentoksifilina je bilo pri bolnikih s periferno žilno boleznijo objektivno dokazano z več različnimi preiskavami (očistkom radioaktivnega ksenona, reografijo, Dopplerjevim ultrazvokom, ergometrijo, oscilografskimi preiskavami idr.). Njihova sposobnost hoje se je klinično izboljšala. Pentoksifilin je izboljšal tudi krvni obtok v možganih, mrežnici, srednjem ušesu in jetrih.

Pri bolnikih z motnjami perifernega ožilja, sladkorno boleznijo, cerebrovaskularno boleznijo, pri tistih, pri katerih obstaja nevarnost pojava bolezni srca in ožilja, pri bolnikih z anemijo srpastih celic, talasemijo in mieloidno metaplazijo so eritrociti manj prožni. Natančen mehanizem pentoksifilinskega vpliva na povečanje prožnosti eritrocitov še ni dokončno ugotovljen. Zdi se, da zdravilo uravnava fosforilacijo membranskih beljakovin, ki vzdržujejo obliko eritrocitov. Pentoksifilin povečuje koncentraciji ATP in adenozin monofosfata (cAMP) v eritrocitih, kar je posledica zaviranja fosfodiesteraze. Poleg tega vpliva tudi na elektrolitsko ravnovesje (razmerje K^+/Na^+) eritrocitov, zaradi česar se lahko izboljša fiziološka prožnost rdečih krvnih celic. V dveh fazah vpliva na koncentracijo kalcija v eritrocitih in tako spremeni fosforilacijo membranskih beljakovin.

Pentoksifilin izboljšuje krvni obtok, in sicer tako, da zmanjšuje agregacijo eritrocitov, zavira agregacijo trombocitov (pri opicah so ugotovili, da je zaviranje agregacije trombocitov odvisno od odmerka zdravila), zmanjšuje koncentracijo fibrinogena in povečuje fibrinolitično dejavnost (povečuje koncentracijo plazminogenskega aktivatorja in zmanjšuje dejavnost antiplazmina). *In vitro*

spodbuja nastajanje in sproščanje prostaciklina iz sten krvnih žil, kar lahko pojasni njegovo učinkovanje na trombocite *in vivo*. V hiperkoagulacijskih stanjih deluje ugodno, saj povečuje vrednost plazmina in antitrombina III, zmanjšuje pa koncentracijo antitripsina α_1 in makroglobulina α_2 .

Po intravenozni uporabi pentoksifilina se krvni tlak prehodno zniža, to pa povzroči blago tahikardijo; med dolgotrajnim peroralnim jemanjem pentoksifilina se krvni tlak zniža le pri bolnikih s hipertenzijo.

Pentoksifilin pri zdravih ljudeh in tistih s sladkorno boleznijo ni bistveno spremenil vrednosti glukoze v krvi, čeprav se po njegovi uporabi prehodno poveča izločanje insulina.

V zadnjih letih so raziskovalci preučevali več njegovih imunomodulacijskih lastnosti. Ugotovili so, da zmanjšuje replikacijo HIV-1 v celični kulturi, ovira transkripcijo mRNA za tumorje nekrotizirajoči faktor (TNF), zavira nastajanje TNF v levkocitih, povečuje kemotakso ter zmanjšuje lepljenje levkocitov na endotelijske celice, degranulacijo polimorfonukleusnih celic in sproščanje superoksidnega radikala. Poleg tega slabi odziv levkocitov na interleukine in TNF ter zavira dejavnost limfocitov T in B. Izboljšuje tudi gibljivost semenčic.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pentoksifilin se po peroralni uporabi iz prebavil absorbira hitro in skoraj popolnoma (več kot 95-odstotno). Hrana na absorpcijo ne vpliva bistveno. V sistemski obtok prispe le 10 do 50 odstotkov uporabljenega odmerka, kajti zdravilo se obsežno presnovi v jetrih in eritrocitih.

Razpolovna doba pentoksifilina je največja približno uro po peroralnem zaužitju enkratnega 400-miligramskega odmerka, plazemska koncentracija glavnih in farmakološko aktivnih presnovkov pa je največja po dveh do štirih urah.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen pentoksifilina je med $168 \pm 82,3$ l in 376 ± 135 l. V raziskavah *in vitro* so ugotovili, da je vezan na membrane rdečih krvnih celic, kjer se hitro presnovi. Pentoksifilin in njegovi presnovki se izločajo v mleko. Podatkov o tem, ali pentoksifilin in njegovi presnovki prehajajo skozi placento, ni.

Presnova

Pentoksifilin se obsežno presnovi v jetrih in eritrocitih, in sicer z redukcijo, oksidacijo in demetilacijo. Njegova glavna presnovka sta 1-(3-karboksipropil)-3,7-dimetilksantin in 1-(5-hidroksiheksil)-3,7-dimetilksantin, ki sta oba farmakološko aktivna. Znanih je še več kot pet drugih presnovkov.

Izločanje

Po peroralni uporabi pentoksifilina se v 24 urah skozi ledvice izloči približno 95 odstotkov njegovega odmerka, v glavnem v obliki presnovkov. Razpolovna doba pentoksifilina je 0,4 do ena ura, razpolovna doba njegovih glavnih presnovkov pa traja uro do 1,6 ure. Z blatom se izloči manj kot štiri odstotke odmerka. V mleko

se lahko izloči nepomembna količina pentoksifilina. Pri bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina je lahko njegovo izločanje počasnejše.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke raziskave na živalih

V toksikoloških raziskavah na živalih niso ugotovili velike akutne in kronične toksičnosti pentoksifilina, prav tako ne teratogenega, mutagenega in karcinogenega delovanja. Dodatne raziskave o akutni toksičnosti so bile opravljene na zahtevo izdelovalca zdravila (Lek).

Neželeni farmakodinamični učinki pentoksifilina

Neželeni učinki pentoksifilina so lahko neposredni ali posredni (alergijski). Znaki neposredne toksičnosti so predvsem posledica vpliva na osrednje živčevje, srce in ožilje ter prebavila. Bolnik lahko izgubi zavest, pojavijo se lahko klonično-tonične konvulzije ali arefleksija. Zaradi vpliva na prebavila se lahko pojavijo bruhanje, flatulenca in jetrna okvara.

Toksični znaki letalnih odmerkov so tumor, dispneja in Straubov učinek. Živali, ki so intravenozno dobile letalni odmerek, so hitro poginile. Bistvenih razlik med spoloma ni bilo, prav tako ne med različnimi živalskimi vrstami. Ugotovitve Lekovih raziskav so v veliki meri enake kot tiste, ki so predstavljene v literaturi.

Lokalna toksičnost

Na mestu uporabe zdravila ni bilo opaziti znakov lokalne toksičnosti.

Akutna splošna toksičnost

Raziskave o peroralni toksičnosti so bile opravljene na miših, podganah, psih in kuncih. Pri miših je LD₅₀ pentoksifilina 1.385 mg/kg, pri podganah pa 1.772 mg/kg. Bolj občutljivi so psi: LD₅₀ pri njih znaša 380 mg/kg.

V Lekovih raziskavah o akutni toksičnosti je bilo ugotovljeno, da je peroralni letalni odmerek zdravila Dartelin (LD₅₀) pri mišjih samcih 1.139 mg/kg, pri podganjih samcih pa 1.125 mg/kg. Samice živali so bile manj občutljive kot samci.

LD₅₀ intravenozno danega pentoksifilina je bila pri miših 197 mg/kg, pri podganah 231 mg/kg, pri kuncih 120 mg/kg in pri psih 160 mg/kg. LD₅₀ intravenozno danega pentoksifilina je bila po podatkih iz Lekovih raziskav pri miših 155 mg/kg, pri podganah pa 184 mg/kg. Bistvenih razlik med spoloma ni bilo.

Toksičnost zaradi ponavljajočega se odmerjanja

Več kot enoletna podaljšana intravenozna uporaba dnevnih odmerkov pentoksifilina 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg in 100 do 150 mg/kg ni povzročila pomembnih kliničnih sprememb. Tudi podaljšana intravenozna uporaba pentoksifilina pri kuncih, ki so prejeli 4 do 20 mg/kg/dan, in psih, ki so dobivali dnevni odmerek 63 mg/kg, ni povzročila kliničnih sprememb. Pri psih, ki so med obdobjem podaljšane uporabe pentoksifilina dobivali odmerke, ki so presegli 320

do 400 mg/kg, so se pojavili nekoordiniranost gibov, slinjenje in vedenjske spremembe.

Toksični vpliv na plodnost

V raziskavah na živalih niso dokazali teratogenega delovanja pentoksifilina, kljub temu pa njegova uporaba med nosečnostjo ni priporočljiva. Raziskave o teratogenosti so bile opravljene na podganah in kuncih, ki so dobivali peroralne odmerke 25- oziroma 10-krat večje od priporočenih odmerkov za ljudi. Malformacij pri zarodku niso odkrili, vendar pa ustreznih podatkov o delovanju pentoksifilina na noseče ženske ni. Na podlagi raziskav o vplivu na reprodukcijsko sposobnost živali pa ni vedno možno napovedati, kakšen bo vpliv zdravila pri ljudeh, zato se sme zdravilo Dartelin med nosečnostjo uporabljati le, kadar je nujno potrebno.

Karcinogenost in mutagenost

Dokazov o karcinogenem ali mutagenem delovanju pentoksifilina ni. Učinkovina deluje zanemarljivo antigeno. Karcinogene lastnosti pentoksifilina so v dolgotrajnih raziskavah ugotavljali pri miših in podganah, ki so peroralno dobivale do 24-krat večji dnevni odmerek (570 mg/kg), kot je priporočen dnevni odmerek (24 mg/kg). Pri miših niso odkrili karcinogenega delovanja pentoksifilina, pri podganah pa se je pri tistih, ki so dobivale velike odmerke, pojavil benigni fibroadenom mlečnih žlez. Pogostejši je bil pri starejših podganah. Amesov test ni potrdil mutagenega delovanja pentoksifilina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

hipromeloza,
uprašena celuloza (E460),
povidon,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat.

Obloga:

hipromeloza,
rdeči železov oksid (E172),
titanov dioksid (E171),
makrogol 4000,
makrogol 400,
saharoza,
karnauba vosek (E903).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Dartelin je na voljo v škatli z 20 filmsko obloženimi tabletami s podaljšanim sproščanjem (2 pretisna omota (potiskana aluminijasta folija in prozorna PVC-folija) po 10 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/92/00445/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 22.08.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.04.2014