

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-4220/18.10.03

612/25.09.01

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RENTILIN®(Пентилин) таблетки с удължено освобождаване 400 mg

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа: активна съставка Pentoxifylline 400 mg.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

Пентоксифилин е показан при нарушения на периферната артериална 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 мозъчно-съдовата 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), както и при ангионевропатии.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

##### Препоръки за дозиране

Дозировката зависи от тежестта на заболяването.

Препоръчителната начална доза пентоксифилин за перорално приложение е по 1 таблетка от 400 mg 3 пъти дневно. Дневните дози, надвишаващи 1200 mg нямат по-благоприятен лечебен ефект.

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

Веднага щом се подобри състоянието на пациента, дневната доза може да се



понижи до 2 таблетки от 400 mg . В по-леки случаи може да се започне с 2 таблетки от 400 mg на ден. 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.

**Дозировка при бъбречна недостатъчност:** При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност се наблюдава значително повишение на плазмената концентрация на пентоксифилин. Въпреки, че много малко количество пентоксифилин се елиминира в непроменен вид в урината, се налага дозировката при пациенти с бъбречна недостатъчност, да бъде адаптирана, според степента на функционалното бъбречно нарушение, тъй като по-голямата част от метаболитите (95%) се елиминират в урината чрез бъбреците. При пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min (0.16 ml/s) се прилага 50 до 70% от обичайната доза.

**Дозировка при чернодробна недостатъчност:** Бионаличността на плазмени концентрации на пентоксифилин и метаболитите му се повишават при пациенти с чернодробна цироза. Времето на полуелиминиране на пентоксифилин значително 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 напреднала възраст също не се налага адаптиране на дозите.

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

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Пентоксифилин е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството, анамнестични данни за алергични реакции към пентоксифилин или други лекарства или вещества от групата на ксантиновите производни, например теофилин, кофеин, холинов теофилинат, аминофилин или теобромин. Пентоксифилин не трябва да се прилага при пациенти с остър сърдечен инфаркт, порфирия, масивни кръвоизливи или състояния с висок риск от кръвоизливи.



#### **4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ**

При пациенти с хипотония или нестабилно кръвно налягане дозата трябва да се понижи.

Пентоксифилин трябва да се прилага внимателно при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, както и при тези с увреждания на бъбречната и чернодробната функция.

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

#### **4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Приемът на храна забавя резорбцията на пентоксифилин, но не и степента на резорбция (максималните плазмени концентрации са по-ниски). Нежеланите реакции са с по-малка честота, когато лекарството се приема по време на хранене. Едновременното приложение на 400 mg пентоксифилин на 8 часа и циметидин на 6 часа предизвиква симултанно, значително, време-зависимо увеличение на плазмената концентрация на пентоксифилин (+ 27%) и AUC (+26%). Плазменият клирънс на пентоксифилин се понижава с 21.5% при едновременна употреба на циметидин. Това най-вероятно е резултат от намаления метаболизъм в черния дроб. Възможно е също H<sub>2</sub>-рецепторните антагонисти (циметидин, фамотидин, низатидин и ранитидин), които повишават рН на стомашното съдържимо, по този начин да увеличават резорбцията на пентоксифилин .

Едновременната употреба на пентоксифилин и теофилин предизвиква значително повишение на плазмената концентрация на теофилин (средно с 30%). Пациентите, при които е достигнато равновесно състояние с известна доза теофилин, и чиято серумна концентрация на теофилин е близка до горната терапевтична граница, трябва да бъдат проследявани стриктно след въвеждането на пентоксифилин, тъй като той може да повиши серумната концентрация на теофилин и дори токсичния му ефект. Пациентите получаващи извънредно високи дози пентоксифилин



(с плазмени концентрации над 2000 ng/ml) едновременно с теофилин могат при ЕМТ лабораторната проба за определяне концентрацията на теофилин в серума да покажат фалшиви, по-високи резултати. Обичайните дози пентоксифилин 400 mg на 8 часа обикновено дават по-ниски плазмени концентрации между 100 и 200 ng/ml.

Често трябва да се извършват проби за кръвосъсирване, например протромбиново време при пациенти, които едновременно приемат варфарин и пентоксифилин.

Съобщава се за случаи на увеличена поява на кръвоизливи при едновременна употреба на пентоксифилин и ацетилсалицилова киселина.

Пентоксифилин понякога може да потенцира ефекта на антихипертензивните средства, което налага известно адаптиране на дозировката им.

#### **4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

Не съществуват епидемиологични проучвания за възможните вродени аномалии при деца, чийто майки са приемали пентоксифилин по време на бременност.

Поради липсата на контролирани изследвания за тератогенност при човека, употребата на пентоксифилин от бременни жени не се препоръчва, освен ако лекуващият лекар не сметне, че тя е жизнено важна.

Пентоксифилин преминава в кърмата, където концентрацията му е малко по-ниска от тази в серума на майката (съотношението кърма/плазма е 0.87). При бебето е установена 0.5% от единичната перорална доза, поради което се счита, че употребата на пентоксифилин по време на кърмене е безопасна. Не са известни и нежелани реакции при хронично лечение по време на кърмене. С оглед на терапевтичното значение на медикамента за кърмачката, решението дали да се преустанови приема му или кърменето се взема въз основа на индивидуалния случай.

#### **4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ**

Няма.

#### **4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**



Повечето пациенти с периферни съдови заболявания, включени в контролирани с плацебо клинични изпитвания понасят добре пентоксифилин, както стандартната перорална форма, така и таблетките с удължено освобождаване. Нежеланите лекарствени реакции са значително по-чести при пациенти, приемащи стандартна лекарствена форма на пентоксифилин. Стомашно-чревните нежелани реакции са най-чести (около 3%), на не по-чести от тези отбелязани в групата с плацебо. Другите нежелани реакции (сърдечно-съдови, от страна на ЦНС) също не са по-чести. Няма статистически достоверна разлика между групите с пентоксифилин и плацебо. В едно отворено, многоцентрово изпитване, включващо повече от 10 000 пациенти с мозъчно-съдови заболявания, които са приемали пентоксифилин в стандартна таблетна форма в доза 300 до 600 mg са наблюдавани нежелани реакции при 2.7%. Преобладават стомашно-чревните (2.6%), а сърдечно-съдови, психични или неврологични, чернодробни и кожни реакции са отбелязани при по-малко от 0.25% от пациентите. В две други обширни изпитвания, в които са участвали 14 800 и 3 100 пациенти, медикаментът се понася добре съответно от 90% и 93% от пациентите, независимо, че са приемали и други лекарствени средства.

#### Преглед на нежеланите реакции по системи

**КРЪВ:** При по-малко от 0.1% от пациентите, лекувани с пентоксифилин, се наблюдава левкопения. Съобщава се за единични случаи на панцитопения, тромбоцитопения и пурпура. Съобщава се за 2 жени приемали пентоксифилин в дози 800 до 1200 mg дневно, в продължение на 3 до 10 седмици, съответно преди да се появи панцитопения, починали вследствие на апластична анемия.

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВА СИСТЕМА:** При 0.3% от пациентите, приемали таблетки пентоксифилин с удължено освобождаване се наблюдава ангина пекторис и болка в гърдите. По-малко от 0.1% от пациентите се оплакват от едем или хипотония.

Сърдечната аритмия е много рядка. Много пациенти са получили лека хипотония, поради съдоразширяващия ефект на пентоксифилин, но пероралното лечение не влияе значително върху кръвното налягане.

**ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА:** Замаяност, главоболие и тремор са отбелязани съответно при 1.9%, 1.2% и 0.3% от пациентите. При по-малко от 0.1% е наблюдавано гадене, безпокойство и обърканост. Нежеланите реакции от страна на



ЦНС са дозозависими и могат да се сведат до минимум или да се отстранят чрез понижаване на дозата. Съобщава се за безсъние с непрекъснато усещане на пробуждане, при което лечението е преустановено. Обикновено замайването по време на лечение с пентоксифилин е преходно.

**ЕНДОКРИННА СИСТЕМА И МЕТАБОЛИЗЪМ:** Европейските производители препоръчват особено внимание при употребата на пентоксифилин от диабетици, зависими от инсулин. Lenti и сътрудници не са установили влияние върху освобождаването на инсулин след интравенозно приложение на пентоксифилин в доза от 200 до 300 mg. Клиничното значение на неблагоприятния ефект на пентоксифилин върху глюкозния толеранс още не е доказано.

**СТОМАШНО-ЧРЕВНА СИСТЕМА:** Диспептични смущения, гадене и повръщане се наблюдават съответно при 2.8%, 2.2% и 1.2% от пациентите, лекувани с пентоксифилин. Съобщава се за метеоризъм, хълцане и оригване при 0.6% от пациентите. При 0.1% се наблюдава безапетитие, констипация, холецистит, сухота в устата, промяна на вкусовите усещания, увеличена саливация, болка в гърлото и жажда. Стомашно-чревните нежелани реакции, също са дозозависими и могат да се намалят или отстранят чрез адаптиране на дозата. Гаденето и повръщането са най-честите нежелани реакции на пентоксифилин, които най-често са причина за прекратяване на лечението. Съобщава се за възможна връзка между перорален прием на 400 mg пентоксифилин и появата на стомашен кръвоизлив при един пациент с дуоденална язва. Тъй като пентоксифилин потиска кръвосъсирването се препоръчва лечението на пациенти с анамнестични данни за стомашни кръвоизливи да се провежда внимателно.

**БЪБРЕЦИ, ПИКОЧО-ПОЛОВИ ПЪТИЩА:** При едно изпитване, включващо около 50 пациенти лекувани с пентоксифилин средно в продължение на 5 седмици (2-11 седмици) не са установени промени на BUN. Не е наблюдаван нефротоксичен ефект на пентоксифилин.

**ЧЕРЕН ДРОБ:** По време на лечението с пентоксифилин в много редки случаи е наблюдаван хепатит, жълтеница и увеличение стойностите на чернодробните ензими, но причинната връзка не може да се докаже напълно. В много изпитвания,



при които пентоксифилин е прилаган в продължение на 6 месеца не е установено влияние върху функционалните чернодробни проби.

**ДРУГИ ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ:** При по-малко от 1% от пациентите, лекувани с пентоксифилин, се наблюдава замъглено зрение, ретинит и временно стеснение на зрителното поле. При по-малко от 0.1% се съобщава за кръвоизлив от носа, болка в гърлото, набъбване на носната лигавица и задух. Много рядко може да се появи кожен обрив, пруритус, ангиоедем, чувливост на ноктите и уртикария (при по-малко от 0.1%). Възможна е и появата на грипоподобни симптоми и подуване на лимфните възли на шията (при по-малко от 0.1% от пациентите).

#### **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**

Първите симптоми на предозирание са: гадене, световъртеж, тахикардия и/или хипотония. Симптомите на интоксикация са: зачервяване на лицето, повръщане, сънливост, загуба на съзнание, треска, възбуда, арефлексия или гърчове. Лечението е симптоматично: промивка на стомаха, поддържане на кръвното налягане и дишането и противогърчово лечение. В литературата се съобщава за един случай на преднамерено предозирание. Главните симптоми след поглъщане на 4 до 6 g са били: екстремна брадикардия с AV блок, първа и след това втора степен. AV блокът втора степен се е повлиял от лечение с атропин, но AV блокът първа степен е продължил 16 часа. Няма съобщения за действие върху ЦНС или върху метаболитните процеси.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА**

Благоприятното хемореологично действие на пентоксифилин е главно в резултат на понижаване вискозитета на кръвта и плазмата (посредством намаляване концентрацията на фибриноген, чрез повишена фибринолитична активност или намаляване синтезата на фибриноген), потискане агрегацията на тромбоцитите и увеличена деформируемост на еритроцитите. Механизмът на действие на пентоксифилин, предизвикващ подобрене на реологичните свойства на кръвта,



включва и увеличение концентрацията на АТФ, ц-АТФ и други циклични нуклеотиди в еритроцитите.

По време на лечението с пентоксифилин се подобрява периферното и мозъчното кръвоснабдяване. Най-отчетливото подобрене се наблюдава в областите с най-тежка исхемия и състоянието се подобрява без никакви остатъчни явления. При перорално лечение в продължение на 3 до 6 месеца след парентерално лечение, се наблюдава значително увеличение притока на кръв в крайниците с тежки поражения. Обикновено при перорален прием, пентоксифилин не влияе върху кръвното налягане или сърдечната честота, тъй като притежава само слаб, индиректен съдоразширяващ ефект.

Наблюдава се увеличение на парциалното налягане на кислород в мускулните тъкани на долните крайници на пациенти с *claudicatio intermitens* 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. Увеличението на насищането с кислород е дозозависимо.

При здрави доброволци, както и при пациенти с периферно оклузивно заболяване или диабетици, пероралното и интравенозно приложение на пентоксифилин не предизвиква промени в концентрацията на кръвната захар, серумния инсулин и свободните мастни киселини.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Перорално приложенияят пентоксифилин бързо и пълно се резорбира в стомашно-чревния тракт с отчетлив ефект на първо преминаване. Бионаличността на пентоксифилин при таблетките с удължено освобождаване е около 20%.

Максимални плазмени концентрации се достигат 2 до 4 часа след прием на капсули или таблетки с удължено освобождаване. 30 min и 1 час след приема на единична доза 400 mg плазмените концентрации са съответно 947 и 490ng/ml. Приемът на храна забавя и удължава резорбцията, но не намалява степента ѝ. Когато пентоксифилин се приема по време на хранене, максималните плазмени концентрации са по-ниски.

Разпределя се много бързо. Обемът на разпределение е от  $168 \pm 82.3$  L до





376± 135 L. Пентоксифилин се свързва с еритроцитната мембрана и бързо се метаболизира. Той преминава в кърмата, където е установен в непроменена форма и под форма на метаболити 2 часа след прилагането му.

Пентоксифилин се метаболизира бързо, тъй като метаболитите му се откриват в плазмата и урината, кратко време след резорбцията.

Плазменият клирънс на пентоксифилин е висок, между 3000 и 6000 ml/min. Той се метаболизира главно в черния дроб, но в по-малка степен и в еритроцитите.

Метаболизмът му при първото преминаване е значителен. Първо начално се метаболизира чрез редукция (посредством алфа-кето редуктаза) до фармакологично активния метаболит 1 (1 (5-хидроксихексил)-3,7-диметилксантин) и чрез окисление до многобройни други метаболити, метаболитите 4 и 5 (1-(3-карбоксипропил)-3-7-диметилксантин) също до известна степен са фармакологично активни.

Времето на полуелиминиране пентоксифилин е 0.4 до 1.0 часа (0.84 часа) при здрави доброволци, след прием на 1 капсула от 400 mg и 3.43 часа, след прием на таблетка с удължено освобождаване. Времето на полуелиминиране на метаболити 1,4 и 5 са почти еднакви с тези на пентоксифилин.

Пентоксифилин се елиминира главно чрез бъбреците в урината (95%).

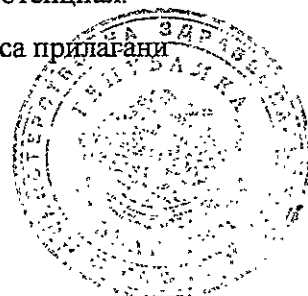
Елиминирането му се извършва бързо. Най-големите количества в урината са тези на метаболит 5 и до известна степен и на метаболит 4, а непроменен пентоксифилин и метаболит 1 са в толкова малки количества, че не могат да се открият. Около 4% от приложената доза може да се открие във фекалиите.

При пациентите с различна степен на бъбречна недостатъчност е установено, че при тези със значително понижен креатининов клирънс се наблюдава понижен плазмен клирънс на пентоксифилин. С цел да се избегне кумулирането в организма, пациентите с функционална бъбречна недостатъчност трябва да приемат по-ниски дози.

### **5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

Пентоксифилин, в концентрации от 4.0 до 5000 mg/l дава отрицателен резултат в теста на Ames, поради което не е вероятно да притежава мутагенен потенциал.

Изследванията, проведени с плъхове и мишки, при които перорално са прилагани



доза около 24 пъти от максималните дневни дози за човек, продължаващи до 18 месеца, не показват данни за канцерогенност. Туморогенно действие на пентоксифин (увеличена поява на доброкачествени фиброаденоми на гърдата) е наблюдавано при прилагане на високи дози при женски плъхове. При плъхове и зайци не са установени тератогенни ефекти или неблагоприятно влияние върху фертилитета в дози, приложени перорално съответно 25 пъти и 10 пъти по-високи от максималната дневна доза за човек.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, titanium dioxide.

### **6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са известни.

### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

5 години

### **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява при температура под 25<sup>0</sup>С.

### **6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА**

Блистери от алуминиево/PVC фолио по 20 таблетки от 400 mg.

### **6.6. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Няма специални указания.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ**

KRKA d.d., Novo mesto, Slovenia



**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА  
НА ПРОДУКТА.**

Април 1998 год.

