

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Pentilin 400 mg tableta s produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produženim oslobađanjem sadrži 400 mg pentoksifilina.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem.

Tablete s produženim oslobađanjem su bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pentilin je indiciran kod odraslih za:

- poremećaje perifernog arterijskog krvotoka (makrocirkulacije i mikrocirkulacije) kod bolesnika s očuvanom rezervom krvnog protoka zbog ateroskleroze, šećerne bolesti i vazospazama (intermitentna klaudikacija, dijabetična makroangiopatija i mikroangiopatija, Raynaudov sindrom).
- poremećaje venske cirkulacije (posttrombotski sindrom, potkoljenični čir).
- poremećaje moždane cirkulacije (prolazni ishemijski napadi, posljedica moždanog udara i hronične cerebrovaskularne insuficijencije).
- očne perfuzijske poremećaje (akutni i hronični kao posljedica neadekvatne cirkulacije krvi u retini).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o težini bolesti i o podnošenju lijeka, stoga tačno doziranje uvijek određuje ljekar.

Uobičajena početna doza pentoksifilina je 1 tableta od 400 mg tri puta dnevno. Pentilin tablete treba progutati cijele tokom ili nakon obroka, uz mnogo tekućine.

Dnevne doze iznad 1200 mg nemaju dodatnih terapijskih prednosti.

Nakon poboljšanja kliničkog stanja dnevna doza se može sniziti na 1 tabletu od 400 mg dva puta dnevno. U blažim oblicima bolesti, 1 tableta od 400 mg dva puta dnevno je dovoljna od početka liječenja. Iako se pozitivni učinci liječenja mogu očekivati već nakon 2 do 4 sedmice, liječenje treba trajati najmanje 8 sedmica za odgovarajuću ocjenu efikasnosti.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Doziranje kod starijih bolesnika

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih bolesnika.

Doziranje kod oštećene funkcije bubrega

Ako je klirens kreatinina manji od 30 ml/min treba primjeniti 50 do 70% od uobičajeno preporučene doze, ovisno o individualnoj podnošljivosti lijeka.

Kod bolesnika na hemodijalizi, preporučena početna dnevna doza je 400 mg, koja bi se trebala postepeno povećavati, u intervalima ne kraćim od 4 dana, dok se ne dostigne uobičajena preporučena doza.

Doziranje kod oštećene funkcije jetre

Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.

Bioraspoloživost pentoksifilina i njegovih metabolita je kod bolesnika s cirozom jetre povećana, poluvrijeme eliminacije je značajno produženo, a klirens u plazmi smanjen. Ipak se čini da kod pojedinih bolesnika sa zatajenjem jetre prilagođavanje doze nije potrebno jer postoji mogućnost metabolizma pentoksifilina izvan jetre. Može biti potrebno smanjiti dnevnu dozu kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ovisno o individualnoj podnošljivosti lijeka.

Doziranje kod pedijatrijske populacije

Pentilin se ne primjenjuje kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1,
- preosjetljivost na slične lijekove, na primjer sustance iz skupine derivata ksantina, kao što su teofilin, kofein, kolinteofilin, aminofilin ili teobromin,
- akutni srčani infarkt, i teške srčane aritmije,
- intracerebralno krvarenje ili drugo klinički relevantno krvarenje,
- hemoragijska diateza,
- krvarenje retine,
- stanja (ulkusi u želucu i/ili u području crijeva) povezana s visokim rizikom od krvarenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod prvih znakova anafilakse potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i pružiti ljekarsku pomoć. Pentoksifilin treba davati s oprezom bolesnicima sa zatajenjem srca, poremećajima srčanog ritma, teškom kardiovaskularnom i cerebrovaskularnom aterosklerozom jer se može javiti stenokardija, hipotenzija i aritmija.

Doziranje treba sniziti kod bolesnika s niskim ili nestabilnim krvnim pritiskom jer se može pojaviti hipotenzija i te u izoliranim slučajevima može rezultirati redukcijom perfuzije koronarnih arterija. (može se pojaviti angina pectoris).

Kod bolesnika s drugim bolestima i stanjima praćenim krvarenjem (stanja nakon hirurških zahvata, peptički ulkus), treba pratiti protrombinsko vrijeme (PV), hematokrit i koncentraciju hemoglobina.

Oštećenje funkcije bubrega

Posebno pažljiv nadzor potreban je kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Kod bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml / min možda će biti potrebno smanjiti dnevnu dozu pentoksifilina od 400 mg na jednu ili dvije tablete kako bi se izbjegla akumulacija.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, doziranje možda treba smanjiti.

Potrebno je posebno pažljiv nadzor:

Bolesnika koji se istovremeno liječe pentoksifilinskim i anti-vitaminom K ili inhibitorima agregacije trombocita (vidjeti također dio 4.5).

Bolesnika koji se istovremeno liječe pentoksifilinskim i antidijabetičkim lijekovima (vidjeti također dio 4.5).

Bolesnika koji se istovremeno liječe pentoksifilinskim i ciprofloksacinom (vidjeti također dio 4.5).

Bolesnika koji se istodobno liječe pentoksifilinskim i teofilinom (vidjeti također dio 4.5).

Potrebno je redoviti ljekarski nadzor.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene pentoksifilina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tokom istovremenog uzimanja pentoksifilina i antihipertenziva učinak antihipertenziva može se pojačati pa dozu antihipertenzivnog lijeka moramo u odgovarajućoj mjeri prilagoditi.

Antikoagulansi, antiagregacijski lijekovi

Istovremena primjena pentoksifilina i antikoagulansa ili antiagregacijskih lijekova može povećati rizik od krvarenja; stoga je potrebno češće pratiti protrombinsko vrijeme (PV).

Cimetidin

Koncentracije pentoksifilina u serumu znatno su veće uz istovremenu primjenu cimetidina. Bolesnike treba pratiti na znakove predoziranja pentoksifilinom. Ostali antagonisti H₂- receptora (famotidin, ranitidin i nizatadin) imaju manji utjecaj na metabolizam pentoksifilina.

Teofilin

Istovremena primjena pentoksifilina i teofilina može dovesti do povećane koncentracije teofilina u serumu, te intenzivirati nuspojave njegove primjene. Stoga je potrebno pratiti koncentraciju teofilina u serumu te dozu teofilina, po potrebi, smanjiti.

Ketorolak, meloksikam

Tokom istovremene primjene pentoksifilina i ketorolaka može se produžiti protrombinsko vrijeme i povećati rizik od krvarenja. Rizik od krvarenja se može povećati i tokom istovremene primjene pentoksifilina i meloksikama. Ovi lijekovi ne smiju se istovremeno primijeniti.

Ciprofloksacin

Budući da ciprofloksacin inhibira metabolizam pentoksifilina u jetri, istovremena primjena pentoksifilina i ciprofloksacina može dovesti do povećanih koncentracija pentoksifilina u serumu. Ako se istovremena primjena pentoksifilina i ciprofloksacina ne može izbjeći, dozu pentoksifilina treba prepoloviti.

Inzulini i oralni antidiabetici

Pentilin može uticati na hipoglikemijske učinke inzulina i oralnih antidiabetika. Pojačano sniženje razine šećera u krvi je moguće, pa je zato potrebno nadzirati bolesnike sa šećernom bolesti.

Mogući dodatni učinak uz inhibitore agregacije trombocita

Zbog povećanog rizika od krvarenja, potreban je oprez kod istodobne primjene inhibitora agregacije trombocita (poput klopidozola, eptifibatida, tirofiban, epoprostenola, iloprost, abciximab, anagrelida, NSAR-a osim selektivnih inhibitora COX-2, acetilsalicilata (ASA / LAS), tiklopidina te dipiridamola) i pentoksifilina.

Pedijatrijska populacija

Interakcijske studije su provedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Sigurnost primjene pentoksifilina za vrijeme trudnoće i dojenja nije ustanovljena.

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena lijeka tokom trudnoće, osim u situacijama kada ljekar procijeni da je to neophodno.

Dojenje

Pentoksifilin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Zbog nedovoljnog iskustva potrebno je pažljivo procijeniti očekivanu korist za majku i rizik za dijete prije propisivanja dojiljama.

Plodnost

Nema podataka o uticaju pentoksifilena na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Pentilin nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

Međutim, pentoksifilin može izazvati omaglicu kod pojedinih bolesnika, a time i posredno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Dok bolesnik ne ustanovi kako reagira na liječenje, ne bi trebao upravljati vozilima ili raditi sa mašinama.

4.8. Nuspojave

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema					trombocitopenija s trombocitopeničnom purpustom, aplastičnom anemijom (vidjeti dio 4.4) leukopenija/ neutropenija, produženje protrombinskog vremena (povećan PV), krvarenje u retini
Poremećaji imunološkog sistema					anafilaktička reakcija (pruritus, eritem, urtikarija, angioedem, , bronhospazam šok), toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji metabolizma i prehrane				hipoglikemija	
Psihijatrijski poremećaji		agitacija, poremećaj spavanja			
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, omaglica, tremor	znojenje, parestezija, konvulzije, intrakranijalno krvarenje	drhtanje ili tresenje ruku (tremor), nesanica	aseptični meningitis*
Poremećaji oka		smetnje vida, konjunktivitisi			odvajanje retine, krvarenje u retini (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji		aritmija, tahikardija	angina pectoris angina pectoris		
Vaskularni poremećaji		crvenilo		hipotenzija	hemoragija**
Poremećaji	gastrointestinal			gastrointestinal	konstipacija,

probavnog sistema	ni poremećaj (mučnina, povraćanje, proljev, flatulence, flatulencija epigastrična bol)			bleeding gastrointestinaln o krvarenje	pojačano lučenje sline
Hepatobilijar ni poremećaji					intrahepatalnaolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, eritem, urtikarija	krvarenje u koži i potkožnom tkivu		osip
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta					urogenitalno krvarenje
Opšti poremećaji stanje na mjestu primjene		vrućica			
Pretrage				povećanje aktivnosti jetrenih enzima	

*Prijavljivanja aseptičnog meningitisa odnosila su se uglavnom na bolesnike s osnovnim poremećajima vezivnog tkiva

** Prijavljeno je nekoliko vrlo rijetkih slučajeva krvarenja (npr. koža, sluznica) kod bolesnika liječenih pentoksifilinom s i bez antikoagulansa ili inhibitora agregacije trombocita. Ozbiljni slučajevi su uglavnom koncentrirani na gastrointestinalnom području, genitourinarnom području, na više mjesta i na područjima kirurških rana te su povezani s rizičnim čimbenicima krvarenja. Nije utvrđena uzročna veza između terapije pentoksifilinom i krvarenja. Trombocitopenija se pojavila u izoliranim slučajevima.

Većina neželjenih učinaka ovisi o dozi. Ako se doza snizi, nuspojave oslabe ili u potpunosti nestanu. Ako se jave teške nuspojave, liječenje treba prekinuti.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Znakovi

Kao posljedica predoziranja mogu se javiti crvenilo lica, hipotenzija, pospanost, gubitak svijesti, povraćanje, groznica, uznemirenosti i konvulzije.

Liječenje predoziranja

Ako je bolesnik pri svijesti nakon uzimanja veće količine lijeka, treba pokušati izazvati povraćanje i odmah pozvati ljekara. Ako je potrebno, ljekar može primijeniti ispiranje želuca i simptomatsko liječenje: održavanje ili regulacija krvnog pritiska, održavanje disanja i liječenje konvulzija.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.

Farmakoterapijska skupina: periferni vazodilatatori; derivati purina, ATK oznaka: C04AD03

Mehanizam djelovanja

Povoljno hemoreološko djelovanje pentoksifilina prvenstveno je posljedica smanjenja viskoznosti krvi i povećanja elastičnosti (deformabilnosti) eritrocita. Mehanizam kojim pentoksifilin djeluje na poboljšanje reoloških svojstava krvi uključuje povećanje koncentracija ATP-a, cAMP-a i drugih cikličkih nukleotida u eritrocitima.

Pentoksifilin, osim toga, putem kočenja fosfodiesteraze vezane na membranu (što dovodi do povećanja koncentracije cAMP-a) i sinteze tromboksana, snažno koči spontanu i potaknutu agregaciju trombocita *in vitro* i *in vivo*, a istovremeno potiče sintezu prostaciklina (prostaglandina I₂).

Farmakodinamički učinci

Tokom liječenja pentoksifilinom kod bolesnika se pojačava periferni protok krvi i protok krvi u mozgu. Pri oralnom i intravenskom davanju pentoksifilina u brojnim je ispitivanjima zabilježeno povišenje tkivnog parcijalnog pritiska kisika u mišićima ishemičnih donjih ekstremiteta. Poboljšanje oksigenacije ovisilo je o dozi.

U drugim se ispitivanjima kod bolesnika s cerebrovaskularnim bolestima poslije pentoksifilina povisio parcijalni tkivni pritisak kisika u moždanoj kori i moždanom likvoru, dok je kod bolesnika s aterosklerozom izmjereno povišenje parcijalnog pritiska kisika u arterijskoj krvi, a kod bolesnika s retinopatijom u tkivu mrežnice.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene pentoksifilin se brzo i potpuno apsorbira. Najvišu koncentraciju u serumu postiže nakon 2 do 3 sata.

Raspodjela

Volumen raspodjele, koji je poslije apsorpcije vrlo brz, iznosi prema različitim izvorima od 168±82,3 l do 376±135 l. Pentoksifilin se veže na membranu eritrocita i brzo se razgrađuje. Zasad nema podataka o većem opsegu vezanja pentoksifilina na bjelančevine plazme.

Metabolizam

Pentoksifilin se uglavnom razgrađuje u jetri, a u manjoj mjeri u eritrocitima. Učinak prvoga prolaza kroz jetru je značajan i vrlo izražen. Razgrađuje se procesom redukcije (putem α -ketoreduktaze) na farmakološki aktivni metabolit 1 te oksidacijom na brojne druge metabolite, među kojima je važan metabolit 5 koji je također farmakološki aktivan.

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju uglavnom mokraćom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, nakon peroralnog davanja pentoksifilina štakorima i kunićima u dozi oko 25 odnosno oko 10 puta većoj od preporučene terapijske doze za ljude, nisu opažene malformacije fetusa. Resorpcija fetusa opažena je kod gravidnih ženki štakora koje su primale pentoksifilin peroralno u dozama 25 puta većim od najveće preporučene doze za ljude. Budući da nema odgovarajućih i kontroliranih ispitivanja kod trudnica, uzimanje pentoksifilina tokom trudnoće preporučljivo je samo kada je to izričito potrebno (vidjeti dio 4.6). Pentoksifilin i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko.

Nije poznato je li pentoksifilin za ljude mutagen ili kancerogen. *In vitro* testovi (Ames test) su negativni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra:

hipromeloza

makrogol 6000

magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

**Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.**

Film ovojnica:

hipromeloza
makrogol 6000
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister (Al/PVC): 20 tableta s produljenim oslobađanjem (2 blistera po 10 tableta s produljenim oslobađanjem), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-2895/20 od 21.12.2020. godine

**Odobreno
ALMBIH
21.12.2020.**