

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20040111

Разрешение № BG/HM/Hp-52860

04.01.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пентоксифилин-Чайкафарма 400 mg таблетки с удължено освобождаване
Pentoxifyllin-Tchaikapharma 400 mg prolonged-release tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 400 mg пентоксифилин (*pentoxifylline*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Пентоксифилин е показан при:

- нарушения на периферната артериална циркулация (макро- и микроциркулация), дължащи се на атеросклероза, 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 мозъчната циркулация (преходни исхемични кризи, последици от инсулт, хронична мозъчно-съдова недостатъчност);
- нарушения на очната циркулация (остри и хронични състояния, дължащи се на недостатъчно кръвоснабдяване на ретината).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Дозировката зависи от тежестта на заболяването.

Препоръчителната начална доза пентоксифилин е по 1 таблетка от 400 mg 3 пъти дневно. Дневните дози, надвишаващи 1200 mg нямат по-благоприятен лечебен ефект. След подобряване на клиничното състояние, дневната дозировка може да се намали до 1 таблетка от 400 mg два пъти дневно.

В по-леки случаи може да се започне с 1 таблетка от 400 mg два пъти 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.

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

Бъбречно увреждане:

При пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min (0.16 ml/s) се прилага 50 до 70% от обичайната доза.

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

Чернодробно увреждане:

При пациенти с чернодробна цирроза, бионаличността и плазмените концентрации на пентоксифилин и метаболитите му се повишават, полу-животът на пентоксифилин 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 старческа възраст също не се налага адаптиране на дозите.

Педиатрична популация

Пентоксифилин не е подходящ за употреба при деца. Безопасността на пентоксифилин при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена.

4.3. Противопоказания

Пентоксифилин е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1;
- свръхчувствителност към подобни лекарствени продукти, субстрати от групата на ксантиновите производни, например теофилин, кофеин, холинов теофилинат, аминофилин или теобромин;
- при пациенти с остър инфаркт на миокарда и тежки сърдечни аритмии;
- Интрацеребрално кървене или друго значимо кървене;
- Хеморагична диатеза;
- Кръвоизлив в ретината;
- Болестни състояния (язва в стомаха и/или в областта на червата) с висок риск от кръвоизливи.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пентоксифилин трябва да се прилага внимателно при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, ритъмни нарушения, тежка сърдечносъдова и мозъчносъдова атеросклероза поради възможност от развитие на стенокардия, артериална хипотония и аритмии.

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

Дозировката трябва да се редуцира при пациенти с ниско или нестабилно кръвно налягане поради възможност от поява на хипотония и в изолирани случаи може да доведе до намаляване на перфузията на коронарната артерия (стенокардия). При пациенти с други заболявания и състояния, свързани с кървене (състояния след хирургична интервенция, пептична язва), трябва да бъдат проследявани протромбиновото време (INR), хематокрита и хемоглобина.

Бъбречна недостатъчност

Необходимо е внимателно наблюдение при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min може да се наложи да се редуцира дневната доза пентоксифилин 400 mg от една или две таблетки, за да се избегне акумулиране.

Чернодробно увреждане

При пациенти със силно нарушена чернодробна функция може да се наложи дозирането да бъде редуцирано.

Необходимо е внимателно наблюдение:

- При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и анти-витамин К или инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (вж. също точка 4.5).
- При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и антидиабетни средства (вж. също точка 4.5).
- При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и ципрофлоксацин (вж. също точка 4.5).



- При пациенти, лекувани едновременно с пентоксифилин и теофилин (вж. също точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността на пентоксифилин при деца и юноши под 18 годишна възраст не са доказани.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на пентоксифилин и антихипертензивни лекарствени продукти засилва действието на антихипертензивните средства затова тяхната дозировка трябва да се коригира.

Антикоагуланти, антиагреганти

Едновременното приложение на пентоксифилин и антикоагуланти или антиагреганти може да повиши риска от хеморагии, затова се изисква по-често проследяване на протромбиновото време (INR).

Потенциален адитивен ефект с инхибитори на тромбоцитната агрегация: поради повишен риск от кървене, при едновременното приложение на инхибитори на агрегацията на тромбоцитите (като клопидогрел, епitifибатид, тирофибан, епопростенол, илопрост, абцикцимаб, анагрелид, НСПВС, различни от селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилати (ASA/LAS), тиклопидин и дипиридамо) с пентоксифилин е необходимо повишено внимание.

Циметидин

Серумните концентрации на пентоксифилин значително се повишават при едновременно приложение с циметидин. Трябва да се обърне внимание на признаците на предозиране с пентоксифилин при пациенти. Другите H₂-рецепторни антагонисти (фамотидин, ранитидин и низатидин) имат слаб ефект върху метаболизма на пентоксифилин.

Теофилин

Едновременното приложение на пентоксифилин и теофилин може да доведе до повишаване на серумните нива на теофилин. Затова серумните нива на теофилин трябва да се мониторира и дозировката му съответно да се намали, ако е необходимо.

Кеторолак, мелоксикам

Едновременното приложение на пентоксифилин и кеторолак може да доведе до удължаване на протромбиновото време и да повиши риска от хеморагии. Повишаване на риска от хеморагии може да се получи и при едновременното приложение на пентоксифилин и мелоксикам. Едновременно лечение с тези лекарствени продукти не се препоръчва.

Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин потиска метаболизма на пентоксифилин в черния дроб и затова едновременното приложение на пентоксифилин и ципрофлоксацин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на пентоксифилин. Ако не може да се избегне едновременното приложение на пентоксифилин и ципрофлоксацин, дозировката на пентоксифилин трябва да се намали на половина.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти

Пентоксифилин може да повлияе хипогликемичния ефект на инсулина и пероралните антидиабетни лекарствени продукти, затова пациентите с диабет трябва да бъдат проследявани.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Безопасността на пентоксифилин по време на бременност и кърмене не е доказана. Той не се препоръчва за употреба по време на бременност.

Кърмене

Пентоксифилин се екскретира в кърмата в малки количества, затова потенциалната полза за майката и потенциалният риск за кърмачето трябва да бъдат преценени, преди да се даде пентоксифилин на кърмеща майка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пентоксифилин има незначителен или няма ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пентоксифилин може да причини замаяване при индивидуални пациенти и така индиректно да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Докато пациентите не установят как отговарят на лечението, те не трябва да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В зависимост от честотата, нежеланите реакции могат да бъдат:

Много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 до <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000, включително единични случаи), с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка на честотата).

Преглед на нежеланите реакции по системи

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система					Тромбоцитопения, с тромбоцитопенична пурпура, левкопения/неутропения, удължаване на протромбиновото време, кръвоизлив в ретината
Нарушения на имунната система					Анафилактични реакции (сърбеж, еритема, уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, шок), токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипогликемия	
Психични нарушения		Възбуда, нарушение на съня			
Нарушения на нервната система		Главоболие, виене на свят, тремор	Изпотпяване, парестезия, конвулсии, вътречере		



			пен кръвоизлив		
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, конюнктивит			Отделяне на ретината, кръвоизлив в ретината (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения		Аритмия, тахикардия	Стенокардия		
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипотония	Кръвоизлив**
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревно разстройство (гадене, повръщане, диария, метеоризъм, епигастрална болка)			Стомашно-чревен кръвоизлив	Констипация, хиперсаливация
Хепатобилиарни нарушения					Интрахепатална холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, еритема, уртикария	Кожни и подкожни кръвоизливи		Обрив
Бъбречни и пикочни нарушения					Урогенитално кървене
Общи нарушения и състояние на мястото на приложение		Треска			
Изследвания				Повишена активност на чернодробните ензими	

*Съобщенията за асептичен менингит са били предимно при пациенти с основни нарушения на съединителната тъкан

**Съобщавани са няколко много редки събития на кървене (напр. кожа, лигавица) при пациенти, лекувани с пентоксифилин с и без антикоагуланти или инхибитори на агрегацията на тромбоцитите. Сериозните случаи са концентрирани предимно при големи стомашно-чревни, пикочо-полови и хирургични рани и са свързани с рискови фактори на кървене. Причинна връзка между терапията с пентоксифилин и кървенето не е установена. Тромбоцитопенията е възникнала в изолирани случаи.

Повечето от нежеланите лекарствени реакции са дозо-зависими. При намаляване на дозата, нежеланите реакции стават по-слаби или изчезват напълно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна Агенция по Лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

Тел.: + 359 2890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

В резултат на предозиране, могат да се наблюдават: зачервяване на лицето, хипотония, сънливост, загуба на съзнание, повръщане, треска, безпокойство или гърчове.

Лечение

При пациентите, които са приели голямо количество от лекарствения продукт и са в съзнание трябва да се предизвика повръщане и да се извика лекар веднага. При необходимост, лекарят ще приложи промивка на стомаха и симптоматично лечение: поддържане на кръвното налягане и дишането, и притивогърчово лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периферни вазодилатори, АТС код: C04AD03

Механизъм на действие

Благоприятното хемореологично действие на пентоксифилин е главно в резултат на понижаване вискозитета на кръвта и увеличена деформируемост на еритроцитите. Механизмът на действие на пентоксифилин, предизвикващ подобрене на реологичните свойства на кръвта, включва и увеличение концентрацията на АФТ, ц-АМФ и други циклични нуклеотиди в еритроцитите. Като допълнение, чрез потискане на мембранното свързване на фосфодиестеразата (което води до повишаване концентрацията на ц-АМФ) и тромбоксановия синтез, пентоксифилин силно потиска непосредствената и засилена тромбоцитна агрегация *in vitro* и *in vivo*, и едновременно стимулира синтеза на простагландин (prostaglandin I₂).

Фармакодинамични ефекти

По време на лечението с пентоксифилин, се засилват и периферното и мозъчното кръвоснабдяване.

Клинична ефикасност и безопасност

При редица проучвания се наблюдава увеличение на парциалното налягане на кислород в мускулните тъкани на долните крайници на пациенти перорално и интравенозно приложение на пентоксифилин. Увеличението на насищането с кислород е дозозависимо. При други проучвания, се наблюдава пентоксифилин-индуцирано увеличение на парциалното налягане на кислород 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, пентоксифилин бързо и напълно се абсорбира. Пиковите серумни концентрации се достигат от 2 до 3 часа.



Разпределение

Според различни източници, обема на разпределение, който пентоксифилин достига много бързо след абсорбция варира от $168 \pm 82,3$ l до 376 ± 135 l. Пентоксифилин се свързва с еритроцитните мембрани и бързо се метаболизира. Няма данни за значително свързване на пентоксифилин с плазмените протеини.

Метаболизъм

Пентоксифилин се метаболизира оновно в черния дроб и в по-слаба степен в еритроцитите. Метаболизмът му при първото преминаване е значителен. Първоначално се метаболизира чрез редукция (посредством алфа-кето редуктаза) до фармакологично активния метаболит 1 и чрез окисление до многобройно други метаболити, от които метаболит 5 е фармакологично активен.

Елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните, извън клиничните проучвания, не показват друго влияние върху човека извън тези данни, получени при конвенционалните проучвания за безопасна фармакология, повторна доза на токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност при репродукцията.

Репродуктивните проучвания, проведени с плъхове и зайци, при които перорално са прилагани дози пентоксифилин около 25 пъти и повече от 10 пъти от максималните дневни дози за човек, не показват данни за малформации при плода.

Фетална резорбция е наблюдавана при бременни плъхове, получаващи перорални дози пентоксифилин, превишаващи 25 пъти максималната доза при човек. Няма адекватни и контролирани проучвания относно приложението на пентоксифилин при бременни жени, затова лекарственият продукт може да се използва по време на бременност само след преценка полза/риск. Пентоксифилин и неговите метаболити се екскретират в майчината кърма. Не е известно пентоксифилин да има мутагенно или канцерогенно действие при хора. *In vitro* проучванията (тест на Ames) са отрицателни. Поради туморогенния потенциал получен при плъхове, трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето и колкото е важно лекарственият продукт да се приема от жената.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипермелоза
Полиетилен гликол
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Титанов диоксид
Талк

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистер с 10 таблетки, кутия 3 x 10, 2 x 10.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД,
бул. „Г.М.Димитров“ №1, гр.София 1172, България
Тел.: 02/962 54 54
Факс: 02/9603703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20040111

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17.03.2004 г.
Дата на последно подновяване: 31.03.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2020

