

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pentilin retard 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pentoxifilină 400 mg.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită de culoare albă, ovale, biconvexe, filmate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentilin retard este indicat adulților pentru tratamentul următoarelor afecțiuni:

- Tulburări ale circulației arteriale periferice (macro- și microcirculația), cauzate de ateroscleroză, diabet zaharat și spasme vasculare (claudicație intermitentă, macro - și microangiopatie diabetică, sindrom Raynaud).
- Tulburări ale circulației venoase (sindrom post-trombotic, ulcere ale gambei).
- Tulburări ale circulației cerebrale (atacuri ischemice tranzitorii, sechele ale accidentului vascular cerebral și insuficiență vasculară cerebrală cronică).
- Tulburări ale perfuziei oculare (stări acute și cronice asociate circulației inadecvate a sângelui la nivelul retinei)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozajul depinde de gravitatea bolii; prin urmare, doza exactă este întotdeauna determinată de un medic.

Doza uzuală obișnuită de pentoxifilină este de 1 comprimat de 400 mg de trei ori pe zi. Pentilin retard trebuie înghițit întreg în timpul sau după masă, cu puțin lichid.

Dozele zilnice peste 1200 mg nu prezintă avantaje terapeutice suplimentare.

După ameliorarea stării clinice a pacientului, doza zilnică poate fi redusă la 1 comprimat 400 mg de două ori pe zi. În forme ușoare ale maladiilor este suficientă doza de 1 comprimat 400 mg de două ori pe zi de la inițierea tratamentului. Deși efectele benefice ale tratamentului pot fi așteptate deja după 2-4 săptămâni, tratamentul trebuie să dureze cel puțin 8 săptămâni pentru o evaluare adecvată a eficacității.

Copii și adolescenți

Pentilin retard nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, în lipsa datelor privind inofensivitatea și eficacitatea.

Regimul de dozare în insuficiență renală

Dacă clearance-ul creatininei este sub 10 ml/min (0,16 ml/s), trebuie administrate 50-70% din doza uzuală recomandată.

Pentru pacienții hemodializați doza zilnică inițială recomandată este de 400 mg, care trebuie majorată treptat, la intervale nu mai mici de 4 zile, până la doza uzuală recomandată.

Regimul de dozare în insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică biodisponibilitatea și nivelurile serice ale pentoxifilinei și metaboliților săi sunt crescute, timpul de înjumătățire este prelungit în mod semnificativ, iar clearance-ul plasmatic este redus. Cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece există posibilitatea metabolizării extrahepatice.

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1,
- hipersensibilitate la medicamente similare, adică substanțe din grupul de derivați de xantină, cum ar fi teofilină, cofeină, teofilinat de colină, aminofilină sau teobromină,
- infarct miocardic acut,
- sângerare masivă,
- sângerare retiniană,
- condiții asociate cu un risc crescut de sângerare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentoxifilina se va administra cu prudență pacienților cu insuficiență cardiacă, tulburări de ritm cardiac, ateroscleroză cardiovasculară și cerebrovasculară severă, deoarece pot apărea angină pectorală, hipotensiune arterială și aritmii.

La pacienții cu tensiune arterială redusă sau instabilă se recomandă reducerea dozei, deoarece poate apare hipotensiune arterială și angină pectorală. La pacienții cu alte maladii și stări însoțite de hemoragii (stări după proceduri chirurgicale, ulcer peptic) se vor monitoriza timpul protrombinic (INR), valoarea hematocritului și hemoglobinei.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța pentoxifilinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă de pentoxifilină și medicamente antihipertensive potențează acțiunea agenților antihipertensivi; prin urmare, doza lor trebuie ajustată corespunzător.

Anticoagulante și antiagregante

Administrarea concomitentă a pentoxifilinei cu anticoagulante sau antiagregante poate crește riscul de hemoragie, prin urmare, este necesară o monitorizare mai frecventă a timpului protrombinic (INR).

Cimetidina

Concentrațiile pentoxifilinei serice sunt semnificativ mai mari la administrarea concomitentă cu cimetidină. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de supradozaj a pentoxifilinei. Alți antagoniști ai receptorilor H₂-histaminergici (famotidina, ranitidina și nizatadina) au un efect mai redus asupra metabolismului pentoxifilinei.

Teofilina

Administrarea concomitentă a pentoxifilinei cu teofilină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale teofilinei. Prin urmare, nivelurile serice ale teofilinei trebuie monitorizate, iar doza de teofilină redusă, în funcție de necesitate.

Ketorolac, meloxicam

Administrarea concomitentă a pentoxifilinei cu ketorolac poate duce la prelungirea timpului protrombinic și risc crescut de hemoragie. Riscul de hemoragie poate fi de asemenea crescut în timpul administrării concomitente a pentoxifilinei cu meloxicam. Tratamentul concomitent cu aceste medicamente nu se recomandă.

Ciprofloxacină

Ciprofloxacină inhibă metabolizarea hepatică a pentoxifilinei, prin urmare, administrarea concomitentă a pentoxifilinei cu ciprofloxacină poate determina concentrații crescute a pentoxifilinei serice. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de pentoxifilină trebuie redusă la jumătate.

Insulina și antidiabeticele orale

Pentilin retard poate afecta efectul hipoglicemiant al insulinei și antidiabeticelor orale, prin urmare, pacienții cu diabet zaharat ar trebui să fie monitorizați.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate doar la adulți .

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Siguranța pentoxifilinei în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilită.

Sarcina

Nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii.

Perioada de alăptare

Pentoxifilina este excretată în laptele matern în cantități mici, prin urmare, înainte de a administra medicamentul mamelor care alăptează se va evalua raportul dintre beneficiul scontat pentru mamă și riscul potențial pentru sugar.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul pentoxifilinei asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pentilin retard nu influențează sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pentoxifilina poate provoca amețeli la unii pacienți, și, astfel, poate afecta în mod indirect capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Până nu se va stabili modul, în care pacientul răspunde la tratament, se recomandă evitarea conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu pentoxifilină sunt clasificate în următoarele grupuri în ordinea frecvenței :

- foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$),

- mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ la $< 1/100$),
- rare ($\geq 1/10,000$ la $< 1/1,000$),
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată, reeșind din datele disponibile).

Frecvența reacțiilor adverse este enumerată pe sisteme individuale de organe:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>					trombocitopenie leucopenie, prelungirea timpului de protrombină (sau creșterea INR), sângerare retiniană	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					reacții anafilactice (prurit, eritem, urticarie, angioedem, șoc)	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>					hipoglicemie.	
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>				cefalee, amețeli	tremurături sau agitare a mâinilor (tremor), insomnie	
<i>Tulburări cardiace</i>				tahicardie	dureri toracice atipice	
			hiperemia feței		hypotensiune	
<i>Tulburări gastrointestinal e:</i>			greață, vomă, flatulență, durere epigastrică			

Majoritatea reacțiilor adverse sunt dependente de doză. La reducerea dozei acestea scad în intensitate sau dispar complet.

La apariția reacțiilor adverse severe tratamentul se va suspenda.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și

Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9 Supradozaj

Semne

Ca rezultat al supradozajului, pot apărea înroșirea feței, hipotensiune, somnolență, pierderea conștienței, vărsături, febră, agitație și convulsii.

Tratamentul supradozajului

Dacă pacientul este conștient după ce a luat o cantitate mai mare de medicament, încercați să provocați vărsături și contactați imediat un medic. Dacă este necesar, medicul poate lua în considerare lavajul gastric și tratamentul simptomatic: întreținerea sau reglarea tensiunii arteriale, întreținerea respirației și tratamentul convulsiilor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasodilatatoare periferice, derivați de purină, codul ATC: C04AD03.

Mecanism de acțiune

Efectele hemo-reologice favorabile ale pentoxifilinei sunt în primul rând un rezultat al reducerii vâscozității sângelui și al deformării eritrocitare. Mecanismul prin care pentoxifilina îmbunătățește proprietățile reologice ale sângelui include creșterea nivelurilor de ATP, cAMP și a altor nucleotide ciclice în eritrocite.

În plus, prin inhibarea fosfodiesterazei legate de membrana (ce duce la creșterea concentrației cAMP) și a sintezei de tromboxan, pentoxifilina inhibă puternic agregarea spontană și stimulată a trombocitelor *in vitro* și *in vivo*, stimulează concomitent sinteza de prostaciclina (prostaglandina I₂).

Efecte farmacodinamice

În timpul tratamentului cu pentoxifilină, atât fluxul sanguin periferic, cât și fluxul sanguin cerebral sunt crescute. Într-o serie de studii, s-a observat că administrarea orală și intravenoasă a pentoxifilinei a crescut presiunea parțială a oxigenului în țesutul muscular al extremităților inferioare ischemice. Îmbunătățirea oxigenării a fost dependentă de doză. În alte studii, pentoxifilina a crescut presiunea parțială a oxigenului în cortexului cerebral și lichidul cerebral la pacienții cu boli cerebrovasculare. O creștere a presiunii parțiale a oxigenului a fost determinată în sângele arterial al pacienților aterosclerotici și în țesutul retinian al pacienților cu retinopatie.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, pentoxifilina este absorbită rapid și complet. Concentrațiile plasmatice maxime apar în 2 până la 3 ore.

Distribuție

Conform diverselor surse, volumul de distribuție, în care pentoxifilina este distribuită foarte rapid după absorbție, variază de la 168 ± 82.3 l, la 376 ± 135 l. Pentoxifilina se leagă de membrana eritrocitară și se metabolizează rapid. Până în prezent, nu a fost raportată nicio măsură semnificativă a legării pentoxifilinei de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Pentoxifilina este metabolizată în principal în ficat, și, într-o măsură mai mică, în eritrocite. Este supusă metabolizării semnificative și marcate la primul pasaj hepatic. Este metabolizată prin

reducere (prin intermediul α -ceto reductazei) într-un metabolit farmacologic activ și, prin oxidare, în alți metaboliți, dintre care este important metabolitul 5, farmacologic activ.

Eliminare

Metaboliții sunt preponderent excretați pe cale urinară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Studiile de reproducere la șobolani și iepuri utilizând doze orale de pentoxifilină de până la aproximativ 25 de ori și de până la aproximativ 10 ori mai mari decât doza la om nu au evidențiat dovezi de malformații fetale.

Resorbția fetală a fost observată la șobolanii gestați care au primit pentoxifilină orală la doze de 25 ori doza maximă la om. Nu există studii adecvate și controlate de utilizare a pentoxifilinei la femeile gravide; prin urmare, medicamentul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai atunci când este strict necesar. Pentoxifilina și metaboliții săi sunt excretați în lapte.

Nu se cunoaște dacă pentoxifilina este mutagenă sau cancerigenă la om. Testele in vitro (testul Ames) sunt negative. Datorită potențialului tumorigen expus la șobolani, trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau a medicamentului, luând în considerare importanța medicamentului pentru femeie.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- *Nucleul comprimatului:*

hipromeloză

macrogol 6000

stearat de magneziu (E470b)

siliciu coloidal anhidru

- *Film de acoperire:*

hipromeloză

macrogol 6000

dioxid de titan (E171)

talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Termen de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (folie din aluminiu, folie din PVC): 20 comprimate cu eliberare prelungită (2 blistere a câte 10 comprimate), într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu există cerințe speciale pentru eliminare.

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(-ELE) CERTIFICATULUI(-LOR) DE ÎNREGISTRARE

25603

9. DATA AUTORIZĂRII

21.06.2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>