

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pentilin, 400 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 400 mg pentoksüfülliini.

INN. *Pentoxifyllinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Tabletid on valged, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Perifeersed arteriaalse vereringe häired.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus sõltub haiguse raskusest, vereringehäirete tüübist ja individuaalsest ravimitaluvusest. Pentoksüfülliini suukaudne algannus on üks 400 mg tablett kolm korda ööpäevas. 1200 mg ületavad ööpäevased annused ei paranda terapeutilist toimet.

Kuigi ravitoime saabub juba 2...4 nädala pärast, peab ravi efektiivsuse hindamiseks kestma vähemalt 8 nädalat. Seisundi paranedes võib ööpäevast annust vähendada kahe 400 mg tabletini ööpäevas. Kergemate haigusvormide puhul võib piisavaks ööpäevaseks annuseks olla kaks 400 mg tabletti juba alates ravi algusest. Annusest sõltuvate seedetrakti ja kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete tekkimisel tuleb pentoksüfülliini ööpäevast annust vähendada. Kui kõrvaltoimed pärast annuse vähendamist ei kao, tuleb ravi pentoksüfülliiniga lõpetada.

Eakad

Eakatel ei ole annuste kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on täheldatud pentoksüfülliini kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmas. Kuigi muutumatul kujul pentoksüfülliini eritub uriiniga ainult väga väikeses koguses, tuleb neerupuudulikkusega patsientidel annust vastavalt nende neerufunktsioonile siiski kohandada, kuna suurem osa metaboliitidest (95%) eritub uriiniga. Patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on alla 10 ml/min (0,16 ml/s), manustatakse 50...70% tavalisest annusest.

Maksakahjustus

Maksatsirroosiga patsientidel on pentoksüfülliini ja tema metaboliitide biosaadavus ja kontsentratsioon vereplasmas suurenenud. Pentoksüfülliini poolväärtusaeg pikeneb oluliselt ja tema

plasmakliirens väheneb. Raskekujulise maksatalitluse häirega patsientidel on vajalik annust vähendada sõltuvalt individuaalsest taluvusest.

Hemodialüüsiiga patsiendid

Hemodialüüsi saavatel patsientidel alustatakse ravi 400 mg ööpäevase annusega, annust suurendatakse järk-järgult vähemalt 4-päevaste intervallidega kuni tavalise soovitud annuseni.

Madala või labiilse vererõhuga patsiendid

Madala või labiilse vererõhuga patsientidel ning patsientidel, kes on eriti ohustatud vererõhu langusel (nt südame pärgarterite haigestumise või ajuarterite väljendunud skleroosi puhul), peab ravi alustama väikeste annustega ja annust peab suurendama järk-järgult.

Lapsed

Pentoksüfülliini ei tohi manustada ravimi ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu alla 18-aastastele lastele.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- anamneesis allergilised reaktsioonid pentoksüfülliini või teiste ksantiini derivaatide (teofülliin, kofeiin, koliinteofüllinaat, aminofülliin või teobromiin) suhtes;
- äge müokardiinfarkt;
- porfüüria;
- massiivne verejooks;
- olukorrad, kus esineb suur verejooksu tekkerisk;
- silma võrkkesta massiivne verejooks (oht verejooksu ägenemisele).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensiooni ja ebastabiilse vererõhuga patsientidel tuleb annust vähendada.

Ettevaatlik tuleb olla ravimi manustamisel südame paispuudulikkusega ja halvenenud maksa- või neerufunktsiooniga patsientidele.

Eriti hoolikat jälgimist ravi jooksul vajavad:

- raskete südame rütmihäiretega patsiendid;
- ägeda müokardiinfarktiga patsiendid;
- südamepuudulikkusega patsiendid;
- hüpotensiivsed patsiendid;
- neerupuudulikkusega patsiendid (kreatiini kliirens alla 30 ml/min);
- raskekujulise maksatalitluse häirega patsiendid;
- patsiendid kalduvusega veritsustele nt antikoagulantravi või verehüübivushäirete tõttu (vt lõik 4.3);
- suhkurtõvega patsiendid.

Lapsed

Pentoksüfülliini ei tohi manustada ravimi ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu alla 18-aastastel lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toidu tarvitamine aeglustab pentoksüfülliini imendumist, kuid ei mõjuta imenduvat kogust

(maksimaalne kontsentratsioon plasmas on madalam). Kui ravimit manustatakse koos toiduga, esineb kõrvaltoimeid harvem.

H₂-retseptorite antagonistid

400 mg pentoksüfülliini (iga 8 tunni järel) ja 300 mg tsimetidiini (iga 6 tunni järel) samaaegsel kasutamisel esines statistiliselt oluline ajast sõltuv pentoksüfülliini plasmataseme tõus (+27%) ja AUC väärtuse tõus (+26%). Pentoksüfülliini plasmakliirens vähenes tsimetidiini samaaegsel kasutamisel 21,5% võrra. Kõige tõenäolisemalt on see ravimi maksas toimuva metabolismi vähenemise tulemus. Samuti on võimalik, et suurendades pH-d, suurendavad H₂-retseptorite antagonistid (tsimetidiin, famotidiin, nizatidiin ja ranitidiin) ka pentoksüfülliini imendumist.

Teofülliin

Pentoksüfülliini ja teofüllini samaaegsel kasutamisel esines teofüllini plasmakontsentratsiooni oluline suurenemine (keskmiselt 30%). Patsiente, kellel on teatud teofüllini annuse manustamisel saavutatud püsiseisundi kontsentratsioonid ja kellel teofüllini kontsentratsioon vereseerumis on lähedal terapeutilise kontsentratsiooni ülemisele piirile, tuleb pentoksüfülliinravi alustamisel teofüllini kontsentratsiooni vereseerumis hoolikalt jälgida, kuna võib esineda selle suurenemist ja isegi toksiliste toimete avaldumist. Patsientidel, kes kasutavad pentoksüfülliini äärmuslikult suuri annuseid (mille tulemusena ületavad kontsentratsioonid plasmas väärtust 2000 ng/ml) samaaegselt teofülliniga, võib teofüllini seerumikontsentratsiooni määramiseks kasutatavates EMIT laboratoorsetes testides esineda vale vastusena oluliselt suurenenud teofüllini kontsentratsioon. Pentoksüfülliini tavalised annused (400 mg iga 8 tunni järel) annavad tavaliselt oluliselt madalama kontsentratsiooni vereplasmas (vahemikus 100 ja 200 ng/ml).

Varfariin

Samaaegselt varfariini ja pentoksüfülliini kasutataval patsientidel tuleb sageli jälgida koagulatsiooniteste tulemusi, näiteks protrombiini aega.

Magneesium

10 minutit pärast rohkem kui 2 tundi kestnud pentoksüfülliini intravenoosset infusiooni esines magneesiumi vereseerumi taseme oluline vähenemine.

Atsetüülsalitsüülhape

Pentoksüfülliini ja atsetüülsalitsüülhappe samaaegsel kasutamisel on mõningail juhtudel teatatud hemorraagia esinemisest.

Antihüpertensiivsed ravimid

Pentoksüfülliin võib mõnikord tugevdada antihüpertensiivsete ravimite toimet. Sellisel juhul on vajalik annuse kohandamine.

Antidiabeetilised ravimid

On teateid, et pentoksüfülliini suurte annuste parenteraalne manustamine võib suurendada insuliini ja suukaudsete antidiabeetikumide hüpopglükeemilist toimet. Seetõttu tuleb annuseid vähendada ning antidiabeetilist ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Võimalike kaasasündinud väärarengute kohta lastel, kelle emad on raseduse ajal kasutanud pentoksüfülliini, epidemioloogilised uuringud puuduvad. Kuna puuduvad ka kontrollitud teratogeensusuuringud inimestel, ei soovitata pentoksüfülliini raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui arsti hinnangul on kasutamine mõõdapääsmatu.

Imetamine

Pentoksüfülliin eritub rinnapiima, kus tema kontsentratsioon on veidi madalam kui tase ema vereseerumis (suhe rinnapiim/vereplasma on 0,87). Vastsündinu organismi jõuab ühekordsest suukaudsest annusest 0,5%.

Pikaajalise imetamisega ravi korral esinevaid kõrvaltoimeid ei ole teada. Arvestades ravimi terapeutilist tähtsust imetavale emale, tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravimi kasutamine.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pentilin ei oma või omab kergelt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Pentoksüfülliini kasutamise ajal on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni ning esinemissageduse konventsiooni järgi:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>					aplastiline aneemia, leukopeenia	trombotsütopeenia ja pantsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>						anafülaktiline reaktsioon, angioödem
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>				janu	hüpoglükeemia.	
<i>Närvisüsteemi häired</i>				peavalu, pearinglus		aseptiline meningiit, käte treemor, unetus, segasusseisund, ärevusseisund
<i>Silma kahjustused</i>				ähmane nägemine, nägemisvälja ajutine vähenemine;	verejooks võrkkestast	
<i>Südame häired</i>			südame rütmihäired (tahhükardia);	<i>angina pectoris</i>	düspnoe	
<i>Vaskulaarsed häired</i>			näoõhetus		veritsus (nahal, limaskestadel), hüpotensioon, turse	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>				ninaverejooks, kurguvalu, nina limaskestade turse		
<i>Seedetrakti</i>			düspeptilised	anoreksia,	seedetrakti	

<i>häired</i>			häired, iiveldus, oksendamine, meteorism, luksumine, kõhupuhitus, rõhitised	kõhukinnisus, suukuivus, maitsmishäired, süljeerituse suurenemine	verejooks	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				koletsüstiit	hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>					nahalööve, sügelus, nõgestõbi, sõrmeküünte murdumine	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>					gripilaadsed sümptomid ja kaela lümfisõlmede suurenemine	

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise esmasteks sümptomiteks on iiveldus, vertiigo, tahhükardia ja/või hüpotensioon. Mürgistussümptomid on: veretulv näkku, oksendamine, somnolentsus, teadvusetus, palavik, rahutus, arefleksia ja krampid.

Ravi

Spetsiifiline antidoot puudub. Ravi on sümptomaatiline, seisnedes maoloputuses, vererõhu säilitamises, hingamise säilitamises ja krampide ravis. Kirjanduses on olemas teade ühest tahtlikust üleannustamisjuhust. 4...6 g ravimi manustamise järel tekkinud sümptomitest olid olulisemad raske bradükardia koos esimese, hiljem teise astme AV blokaadiga. AV blokaad reageeris atropiinravile, kuid esimese astme AV blokaad jäi püsima veel 16 tunniks. Toimeid kesknärvisüsteemile või metaboolsetele protsessidele ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: perifeersed vasodilataatorid, ATC kood: C04AD03

Toimemehhanism

Pentoksüfülliini toime vere reoloogilistele omadustele on ennekõike tingitud kogu täisvere viskoossuse ja plasma viskoossuse vähendamisest (selle aluseks on kas fibrinolüütilise aktiivsuse suurenemisest või fibrinogeeni sünteesi vähenemisest tingitud fibrinogeeni kontsentratsiooni vähendamine), trombotsüütide agregatsiooni pärssimisest ja erütrotsüütide deformeerumisvõime suurenemisest. Pentoksüfülliini vere reoloogilisi omadusi parandava toime mehhanism hõlmab erütrotsüütides leiduva ATP, cAMP ja teiste tsükliiliste nukleotiidide kontsentratsiooni suurenemist.

Farmakodünaamilised toimed

Pentoksüfülliinravi parandab perifeerse vereringe perfusiooni. Parenteraalne ravi suurendas perifeersete arterite oklusiivsete haigustega (II ja III staadium) patsientidel lihaskudede verevoolutust, peroraalsel manustamisel sellist toimet ei esinenud. Kui parenteraalsele ravile järgnes 3...6 kuuline peroraalne ravi, paranes verevarustus raskelt kahjustatud jäsemetes märkimisväärselt. Pentoksüfülliini peroraalne kasutamine ei mõjuta reeglina süsteemset vererõhku ega südame löögisagedust, kuna tema vasodilatoorne toime on nõrk ja ainult kaudne. Mõningate uuringute andmetel põhjustas pentoksüfülliini intravenoosne manustamine katseloomadel veresoonte toonuse vähenemise tagajärjel hüpotensiooni.

Pentoksüfülliini peroraalse ja intravenoosse manustamise järgselt suurenes klaudikatsiooni põdevatel patsientidel hapniku osarõhk jalalihastes. Hapnikuvastatuse paranemine oli annusest sõltuv.

Peroraalne ja intravenoosne pentoksüfülliinravi ei põhjustanud ei tervetel inimestel, perifeersete arterite oklusiivsete haigustega patsientidel ega diabeediga patsientidel muutusi veresuhkru, vereseerumi insuliini ja vabade rasvhapete kontsentratsioonides.

Intravenoosel manustamisel ei põhjustanud pentoksüfülliin ei tervetel inimestel ega diabeediga patsientidel muutusi TSH, kortisooli või testosterooni tasemes, kuid ta pärssis mõningaid insuliini sekretsiooni mõjutavate seedetrakti hormone.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub pentoksüfülliin seedetraktist kiiresti ja täielikult ning allub esmasel maksapassaazil ulatuslikule metabolismile.

Pentoksüfülliini toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide biosaadavus on 20%.

Kui pentoksüfülliini manustatakse kapslitena või toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena, saabub maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 2...4 tunniga.

400 mg suukaudse annuse ühekordsel manustamisel oli ravimi kontsentratsioon vereplasmas 30 minuti möödumisel 947 ng/ml ja 1 tunni pärast 490 ng/ml. Toidu tarvitamine aeglustab imendumist ja pikendab imendumisperioodi, kuid imenduv kogus ei vähene. Kui pentoksüfülliini manustatakse koos toiduga, on ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas madalam.

Jaotumine

Jaotumine toimub väga kiiresti. Jaotusruumala varieerub 168±82,3 l-st kuni 376±135 l-ni.

Pentoksüfülliin seondub erütrotsüüdi membraanile ja metaboliseerub kiiresti.

Pentoksüfülliin eritub kiiresti rinnapiima, kus ravimit ja tema metaboliite on võimalik määrata juba 2 tundi pärast ravimi manustamist.

Biotransformatsioon

Pentoksüfülliin metaboliseerub kiiresti ja tema metaboliite on plasmas ja uriinis võimalik määrata juba varakult pärast imendumist. Pentoksüfülliini plasmakliirens on kõrge, jäädes vahemikku 3000...6000 ml/min. Pentoksüfülliin metaboliseerub peamiselt maksas, vähemal määral ka erütrotsüütides. Ravim metaboliseerub ulatuslikult esmasel maksapassaazil. Peamiselt metaboliseerub ta reduktsiooni teel (α -keto-reduktaasi abil) farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks 1 (1-(5-hüdroksüheksüül)-3,7-dimetüülksantiiniks) ja oksüdatsiooni teel mitmeteks teisteks metaboliitideks, eriti metaboliitideks 4 ja 5: (1-(3-karboksüpropüül)-3,7-dimetüülksantiinideks), millel esineb samuti mõningane farmakoloogiline toime.

Tervetel inimestel oli pentoksüfülliini poolväärtusaeg 0,4...1,0 (0,84 tundi), kui neile manustati peroraalselt 400 mg kapslitena ja 3,43 tundi, kui ravimit manustati toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidena. Metaboliitide 1, 4 ja 5 poolväärtusajad olid praktiliselt samaväärsed toimeaine poolväärtusajaga. 200 mg pentoksüfülliini intravenoosel manustamisel on tema poolväärtusaeg 1,0...1,6 tundi.

Eritumine

Pentoksüfülliin elimineerub peamiselt neerude kaudu (umbes 95%) uriiniga. Eritumine toimub kiiresti. Peamiselt eritub ravim uriiniga metaboliit 5 kujul ja mingil määral ka metaboliit 4 kujul, seejuures

muundumata toimeainet ja metaboliit 1 ei ole uriinis leitud isegi jälgedena. Ligikaudu 4% manustatud annusest eritub väljaheitega.

Uuringutes erineva raskusastmega neerupuudulikkusega patsientidel leiti, et paralleelselt kreatiniini kliirensi langusega langes ka pentoksüfülliini plasmakliirens.

Ravimi kumuleerumise vältimiseks tuleb halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel annuseid vähendada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

Kontsentratsioonides 4,0...5000 mg/L andis pentoksüfülliin Ames'i testis negatiivse tulemuse. Seega on mutageense toime esinemine ebatõenäoline.

Kartsinogeensus

Kauem kui 18 kuud väldanud uuringutes rottidel ja hiirtel, kus kasutati peroraalseid annuseid, mis ületasid inimeste maksimaalseid ööpäevaseid annuseid umbes 24 korda, kartsinogeenset toimet ei täheldatud. Emastel rottidel on pentoksüfülliini suurte annuste manustamisel esinenud tumorogeenset toimet (rinnanäärme pahaloomulise fibroadenoomi tekkesageduse tõus).

Teratogeensus

Rottidel ja küülikutel, kellele manustati inimese maksimaalseid soovitatud ööpäevaseid annuseid vastavalt 25 ja 10 korda ületavaid peroraalseid annuseid, ei esinenud teratogeenset toimet ega ebasoodsat toimet viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Titaandioksiid (E171)

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/PVC fooliumist blisterpakend, 400 mg tabletid – 20 või 100 tabletti pakendis.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

148596

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.04.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2016