

PentoHEXAL® 600

Prolonged-release Tablets

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:

PentoHEXAL® 600

/ПентоХЕКСАЛ® 600/

2. Количествен и качествен състав:

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 600 mg pentoxifylline.

За помощни вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма:

Таблетки с удължено освобождаване

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Хронична периферна артериална оклузивна болест във II b стадий по *Fontaine* (claudicatio intermittens), при което се удължава разстоянието при ходене, ако са невъзможни или противопоказани други терапевтични мерки като упражняване на походката, отваряне на съдовия лумен и/или възстановителни процедури.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Обичайната дозировка е 1 таблетка с удължено освобождаване сутрин и вечер.

При пациенти с ниско или нестабилно кръвно налягане могат да бъдат необходими специални препоръки при дозиране.

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 ml/min) дозата трябва да се определя според индивидуалната поносимост.

При пациенти с тежка чернодробна дисфункция се налага понижаване на дозата, което се определя от лекаря индивидуално в зависимост от тежестта на заболяването и поносимостта.

Начин и продължителност на приложение:

Таблетките с удължено освобождаване се приемат цели, без да се сдъвкват и с повече течност след хранене. Продължителността на приложение се определя в зависимост от индивидуалната клинична картина и от лекуващия лекар.



4.3. Противопоказания:

PentoHEXAL® 600 не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към пентоксифилин, други метилксантини или към някое от помощните вещества
- остър миокарден инфаркт
- интрацеребрална хеморагия или други клинически значими хеморагии
- язва на стомаха или червата
- хеморагична диатеза
- хеморагии на ретината

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба:

Приложението на продукта трябва да бъде прекъснато, ако се появят хеморагии на ретината по време на лечение с пентоксифилин.

Особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с аритмия, артериална хипотония, коронарна склероза, след инфаркт на миокарда или след хирургическа намеса.

Забележки:

При нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс под 30 mg/min) или при тежка чернодробна дисфункция екскрецията на пентоксифилин може да бъде забавена. При тези случаи е необходимо понижаване на дозата и внимателно мониториране (виж още т. 4.2 "Дозировка и начин на приложение").

При едновременно приложение на PentoHEXAL® 600 и перорални антикоагуланти се налага внимателно проследяване и често мониториране на коагулационния статус (INR) поради риск от кръвоизливи.

По време на лечение с PentoHEXAL® 600 е необходимо мониториране броя на кръвните клетки, поради риск от апластична анемия.

Ако гастроинтестиналният пасаж е ускорен (лаксативи, диария, оперативно скъсяване на червата), в отделни случаи може да се наблюдава екскреция на остатъци от таблетката. Ако преждевременната екскреция се наблюдава рядко, това няма голямо значение.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Антихипертензивни продукти

PentoHEXAL® 600 може да потенцира ефекта на антихипертензивните продукти и да предизвика хипотония.

Антикоагуланти

PentoHEXAL® 600 може да потенцира ефекта на антикоагулантите. При пациенти с повишена хеморагична диатеза в резултат на едновременното приложение на антикоагуланти, е необходимо особено внимателно мониториране (напр. редовно проследяване на INR), тъй като е възможно интензифициране на хеморагиите.

Инсулин, перорални антидиабетни продукти

Възможно е да възникне засилено понижаване на концентрацията на кръвната захар и да се появят хипогликемични реакции. Регулирането на кръвната захар трябва да бъде проследявано индивидуално през определени интервали.

Теофилин

Възможно е повишаване на плазмената концентрация на теофилин, при което по време на лечение на респираторни заболявания могат да се засилят нежеланите лекарствени реакции на теофилин.

Циметидин

Възможни са повишаване на плазмените концентрации на пентоксифилин и потенциране на ефекта на PentoHEXAL® 600.

4.6. Бременност и кърмене:

PentoHEXAL® 600 не трябва да се прилага по време на бременност, тъй като липсват достатъчно данни по отношение на приложението при бременни жени (виж т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Пентоксифилин преминава в майчиното мляко по време на кърмене, но детето приема само много малки количества от субстанцията и не се очакват ефекти при новороденото. Поради липса на достатъчно опит приложението на PentoHEXAL® 600 по



време на лактация трябва да се ограничава само в случаите, в които то е наложително.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Не се наблюдават.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Стомах, черва, черен дроб, жлъчни пътища

Често могат да възникнат стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, усещане за подуване и тежест в стомаха или диария.

Може да възникне интрахепатална холестаза, както и повишаване на чернодробните ензими (трансаминази, алкална фосфатаза).

Сърдечно-съдова система

Рядко могат да възникнат изчервяване (зачервяване на лицето с усещане за затопляне), по-рядко - аритмия (като тахикардия), хипотония и ангина пекторис, диспнея или периферен едем/ангиоедем. Също така в отделни случаи може да възникне хипертония.

Реакции на свръхчувствителност

Рядко могат да възникнат реакции на свръхчувствителност като пруритус, еритем, уртикария (мехурчета с пруритус).

В отделни случаи са били съобщени много тежки реакции на свръхчувствителност (ангионевротична едема, спазъм на бронхиалната мускулатура, анафилактичен шок), които се появяват в рамките на минути след приложението на продукта. При поява на първи симптоми на реакции на свръхчувствителност е необходимо незабавно прекъсване приложението на продукта и информирание на лекуващия лекар.

Кръв и кръвни клетки

По време на лечение с PentoHEXAL®600 много рядко са били докладвани случаи на хеморагии (напр. кожа и лигавици, стомах, черва, пикочо-полова система), интракраниални хеморагии и хеморагии на ретината, както и отделни случаи на отлепване на ретината.



Необходимо е да се прекъсне лечението с продукта, ако се появят хеморагии на ретината

В отделни случаи е докладвана поява на тромбоцитопения (понижаване броя на тромбоцитите) с тромбоцитопенична пурпура и вероятност от фатална апластична анемия (понижено или липсващо образуване на кръвни клетки, панцитопения). Поради тази причина броят на кръвните клетки трябва да бъде мониториран през регулярни интервали.

Други

В отделни случаи могат да възникнат вертиго, тремор, главоболие, треска.

В отделни случаи са били наблюдавани възбуда, нарушения на съня, повишена перспирация, парестезия, дисопия, конюнктивит, конвулсии, епидермална некроза, както и синдром на Stevens-Johnson.

4.9. Предозиране:

Симптоми на предозиране

Вертиго, повръщане, спад на кръвното налягане, тахикардия, изчервяване, безсъзнание, треска, възбуда, арефлексия, тонично-клонични гърчове, повръщане, предизвикано от кафе, както и аритмия.

Терапевтични мерки при предозиране

Ако предозирането е станало скоро, може да се направи стомашна промивка и да се приложи активен въглен, за да се забави абсорбцията на активната субстанция.

Не е известен специфичен антидот, поради това терапията е симптоматична. За да се избегнат усложнения, възможно е да се наложи проследяване в реанимация.

Незабавни мерки при тежки реакции на свръхчувствителност (шок)

Ако се появят първи признаци (напр. кожни реакции като уртикария, изчервяване, възбуда, главоболие, пристъп на изпотяване, гадене), необходимо е осигуряване на венозен достъп.

Освен стандартните методи за спешна помощ като поставяне в полулегнало положение, освобождаване на дихателните пътища



и приложение на кислород, се прилагат спешни мерки като интравенозна обемна субституция, епинефрин (адреналин) i.v., глюкокортикоиди (напр. 250-1000 mg метилпреднизолон i.v.), както и антагонисти на хистаминовите рецептори.

В зависимост от тежестта на клиничната симптоматология може да се наложи изкуствено дишане и при циркулаторен блок – реанимация според стандартните препоръки.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Пентоксифилин подобрява кръвотока чрез понижаване на вискозитета на кръвта и притежава следните допълнителни фармакологични свойства:

- повишава нарушената еритроцитна еластичност чрез инхибиция на фосфодиестеразата, при което се повишават вътреклетъчните цАМФ и АТФ, както и чрез инхибиция на еритроцитната агрегация
- инхибиция на тромбоцитната агрегация
- понижаване на патологично повишената плазмена концентрация на фибриноген
- инхибиция на левкоцитната активация и адхезия върху съдовия ендотел

Не са проведени проучвания за ефекта на пентоксифилин върху сърдечносъдовата/мозъчносъдова заболяемост и/или смъртност.

5.2. Фармакокинетични свойства:

След перорално приложение освободеният пентоксифилин се абсорбира бързо и почти изцяло. Субстанцията има изразен first-pass ефект, при което системната бионаличност е само 20-30 %. Пентоксифилин се метаболизира почти изцяло в черния дроб. Активният метаболит 1-(5-хидрохексил)-3,7-диметилксантин (метаболит 1) се измерва в двукратно по-високи концентрации в кръвта в сравнение с изходната субстанция, с която се намира в обратим биохимичен баланс. Пентоксифилин е обект на двуфазно елиминиране; началният полуживот на изходната субстанция е 0,4-0,8 часа, а на метаболитите е 1-1,6 часа. Установено е, че крайният плазмен полуживот на пентоксифилин е приблизително 1,6 часа.



Екскретира се предимно през бъбреците и само 4 % се елиминират с фекалиите. Само следи от пентоксифилин се екскретират в непроменена форма.

При тежко увреждане на бъбречната или чернодробна функция елиминационният полуживот е удължен и абсолютната бионаличност е увеличена (виж също т. 4.3 "Противопоказания" и т.4.2 "Дозировка и начин на приложение")

Бионаличност

Проучване за бионаличност, проведено през 1993 година при 24 мъже доброволци, е показало следните резултати за PentoHEXAL® 600 и референтния продукт:

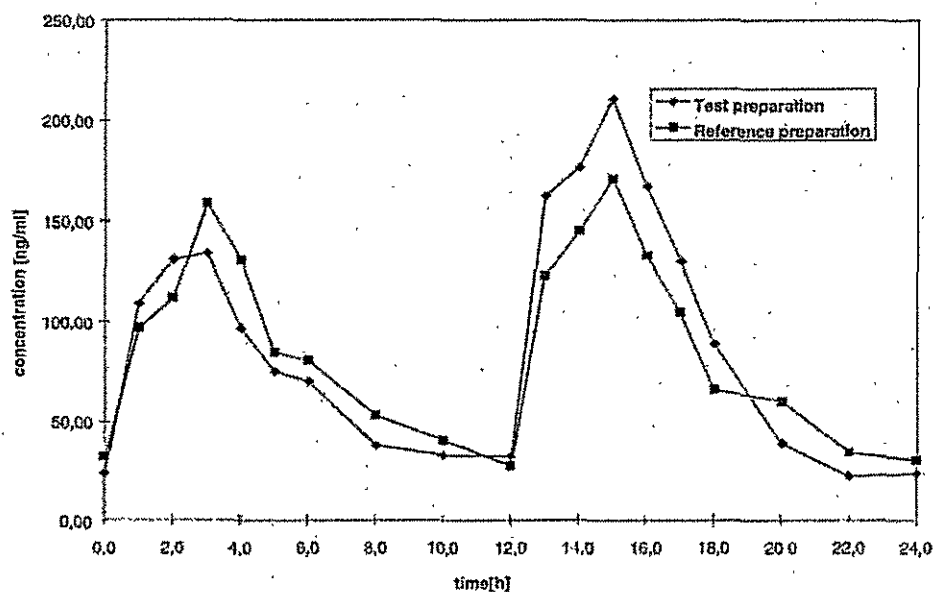
	тест продукт	референтен продукт
C_{max(0-12)} [ng/ml] Максимална плазмена концентрация	172.35 ± 120.52	191.26 ± 97.53
C_{max(12-24)} [ng/ml] Максимална плазмена концентрация	269.13 ± 130.42	229.23 ± 99.50
t_{max(0-12)} [h] Време за достигане на максимална плазмена концентрация	2.50 ± 1.14	2.96 ± 1.30
t_{max(12-24)} [h] Време за достигане на максимална плазмена концентрация	2.88 ± 1.00	3.42 ± 1.69
AUC₍₀₋₂₄₎ [ng*h/ml] Площ под кривата концентрация-време	1971.41 ± 987.37	1928.53 ± 74.84
PTF₍₀₋₁₂₎ [%] Peak-through флукуация	209.67 ± 55.72	205.27 ± 71.91
PTF₍₁₂₋₂₄₎ [%] Peak-through флукуация	253.27 ± 53.29	250.13 ± 75.52

Резултатите са отразени като средни стойности и стандартно отклонение. По показателя C_{max} PentoHEXAL® 600 не влиза в общоприетите граници за биоеквивалентност.



Плазмените концентрации след 24 часа са измерени в steady-state на третия ден след насищане с pentoxifylline 600 mg таблетки с удължено освобождаване два пъти дневно.

Средните плазмени концентрации на пентоксифилин, сравнени с референтния продукт, са отразени на следната диаграма време/концентрация:



5.3. Предклинични данни за безопасност:

Остра токсичност

При хора дози от 80 mg/ kg телесно тегло р.о. показват симптоми, които са посочени в "Незабавни мерки, симптоми и антидот".

Тъканната съвместимост е добра след парантерално приложение.

Острата токсичност на пентоксифилин при мишки и плъхове в зависимост от начина на приложение е следната:

за i.v. инжекции 0.11 – 0.23 g/ kg, за i.p. инжекции 0.24 - 0.37 g/kg и за р.о. над 1.2 – 2.1 g/kg.



Хронична токсичност

Проучвания за хронична токсичност не са показали токсично органно увреждане при плъхове и кучета, които са приемали пентоксифилин за една година в дневни дози от 1000 mg/kg телесно тегло и съответно 100 mg/kg телесно тегло. Дневни дози от 320 mg/kg телесно тегло или над тази доза, прилагани над 1 година, са довели до нарушена координация, нарушена циркулация, хеморагии, белодробен едем или гигантски клетки в тестисите при отделни случаи при кучета.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Проведени са продължителни проучвания на канцерогенния потенциал при мишки и плъхове, които са получили дневни дози до 570 mg/kg телесно тегло за период над 18 месеца. Плъховете са били наблюдавани за 6 месечен follow-up период. Не е наблюдаван канцерогенен потенциал при мишки. При женските плъхове е наблюдавано много слабо увеличаване на доброкачествените фиброаденоми на гърдата. Все още не е уточнено значението на тази находка при хора, тъй като е с минимална статистическа значимост увеличената честота от по-често спонтанно възникващите тумори при възрастни плъхове. Мутагенни тестове (Ames тест, micronucleus тест, UDS тест) не са показали доказателства за мутагенен ефект.

Репродуктивна токсичност

Проучвания за репродуктивна токсичност са били проведени при плъхове, мишки, зайци и кучета. Няма данни за тератогенност, ембриотоксичност или влияние върху фертилността. Наблюдавана е повишена абсорбция при много високи дози. Пентоксифилин и неговите метаболити преминават в майчиното мляко.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Copovidone	60.0 mg
Hypromellose	78.0 mg
Talc	14.0 mg
Magnesium stearate	8.0 mg



6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 5 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковка

Оригинална опаковка, съдържаща 30, 50 и 100 таблетки с удължено освобождаване.

6.6. Препоръки за употреба:

Да се съхранява при температури под 25°C!

Да се съхранява на недостъпни за деца места!

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

HEXAL AG

Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0, Fax: +49-08024-908-1290

E-mail: medwiss@HEXAL.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

Март 2002

