

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Пентилін

(Pentilin®)

Склад:

діюча речовина: пентоксифілін;

1 таблетка пролонгованої дії містить 400 мг пентоксифіліну;

допоміжні речовини: гіпромелоза, макрогол 6000, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (E 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, білого кольору двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Периферичні вазодилататори. Код АТХ С04А D03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії пентоксифіліну пов'язують із пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ у клітинах гладкої мускулатури судин, клітинах крові, а також в інших тканинах і органах. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та посилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Внаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, центральній нервовій системі (ЦНС), помірно – в нирках. Препарат незначно розширює коронарні судини.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

При пероральному застосуванні пентоксифілін швидко та повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Пік концентрації у плазмі крові відзначається через 2-4 години.

Розподіл.

Після застосування препарату пентоксифілін повільно вивільняється впродовж 10-12 годин, тому постійний рівень у плазмі крові підтримується приблизно протягом 12 годин.

Згідно з різними джерелами, об'єм розподілу, за яким пентоксифілін розподіляється дуже швидко після абсорбції, має діапазон від $168 \pm 82,3$ л до 376 ± 135 л. Пентоксифілін зв'язується з мембранами еритроцитів та швидко метаболізується. На даний момент не було повідомлено про жодне значне зв'язування пентоксифіліну з білками плазми крові.

Метаболізм.

Головним чином, пентоксифілін метаболізується у печінці та меншою мірою - в еритроцитах. Після повного поглинання пентоксифілін зазнає першопрохідного метаболізму. Абсолютна біологічна доступність пентоксифіліну становить 20-30 %. У процесі редукції (за допомогою а-кеторедуктази) пентоксифілін розпадається на фармакологічно активний метаболіт 1, а шляхом окиснення - на декілька інших метаболітів, серед яких важливе значення має фармакологічно активний метаболіт 5. Вміст головного активного метаболіту (1-(5-гідроксигексил)-3,7-диметилксантин) удвічі перевищує концентрації пентоксифіліну, обидві речовини взаємно біохімічно збалансовані. Тому як пентоксифілін, так і його метаболіт вважаються активною одиницею, і біологічна доступність метаболіту помітно вища, ніж у пентоксифіліну.

Виведення.

Період напіввиведення пентоксифіліну становить майже 1,8 години і метаболітів 1-1,6 години.

Пентоксифілін повністю метаболізується, і понад 90 % застосованої дози виводиться через нирки у формі некон'югованих, розчинних у воді полярних метаболітів. Приблизно 94 % та 4 % пентоксифіліну виділяються у вигляді метаболітів відповідно з сечею та калом. Приблизно 2 % застосованої дози виділяється у вигляді незміненого пентоксифіліну. Виділення метаболітів відбувається із затримкою у пацієнтів із серйозними порушеннями функції нирок.

Період напіввиведення та абсолютна біологічна доступність пентоксифіліну може підвищуватися при порушенні функцій печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Подовження дистанції безбольової ходи у пацієнтів з хронічним оклюзійним ураженням периферичних артерій на стадії ІІb за Фонтеном (переміжна кульгавість), коли інші заходи, такі як тренування ходи, ангіопластика та/або відновлювальні процедури не можуть бути проведені або не показані.

Дисфункція внутрішнього вуха, спричинена розладами кровообігу (включаючи туговухість і раптову втрату слуху).

Протипоказання.

Пентилін протипоказаний у наступних випадках:

- підвищена чутливість до пентоксифіліну та будь-якого інгредієнта препарату;
- підвищена чутливість до подібних препаратів, сполук із групи похідних ксантину (теофіліну, кофеїну, холіну теофілілату, амінофіліну або теоброміну);
- гострий інфаркт міокарда;
- значні крововиливи, зокрема крововилив у сітківку;
- порфірія;
- стани захворювань із підвищеним ризиком кровотечі;
- геморагічний інсульт;
- період вагітності або годування груддю;
- тяжка аритмія;
- виразки шлунка та/або кишечника;
- геморагічний діатез.

Якщо в ході лікування пентоксифіліном відбувається крововилив у сітківку ока, застосування лікарського засобу слід одразу припинити.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Споживання їжі не впливає на ефективність таблеток; навпаки, це може зменшити частоту прояву побічних реакцій при лікуванні.

Одночасне застосування пентоксифіліну та гіпотензивних препаратів посилює дію останніх, тому потребує відповідного корегування доз гіпотензивних препаратів.

При одночасному застосуванні з адренергічними та гангліоблокаторами може спостерігатися значне зниження артеріального тиску. Одночасне застосування адренергічних речовин або ксантинів може призводити до збудження ЦНС.

Антикоагулянти, антиагреганти.

Пентоксифілін підвищує частоту ускладнень крововиливів у пацієнтів, яких одночасно лікують антикоагулянтами, антитромбоцитарними та тромболітичними речовинами. У пацієнтів, яких одночасно лікують антикоагулянтами, необхідно частіше вимірювати протромбіновий час.

У постмаркетинговому періоді повідомляли про випадки підвищення антикоагулянтної активності у пацієнтів, які одночасно отримували лікування пентоксифіліном та антагоністами вітаміну К. Коли призначається або змінюється дозування пентоксифіліну, рекомендується проводити контроль антикоагулянтної активності у цієї групи пацієнтів.

Циметидин.

При одночасному введенні циметидину відбувається значне підвищення концентрації пентоксифіліну у сироватці крові. Необхідно уважно стежити за можливою появою ознак передозування пентоксифіліну. Інші антагоністи H₂-рецепторів (фамотидин, ранітидин і нізатадин) значно менше впливають на метаболізм пентоксифіліну.

Теофілін.

Одночасне введення пентоксифіліну і теофіліну може призвести до збільшення концентрації теофіліну у сироватці крові. Тому необхідно стежити за концентрацією теофіліну в сироватці крові і у разі необхідності зменшувати його дозу.

Кеторолак, мелоксикам.

Паралельне застосування пентоксифіліну і кеторолаку може призвести до збільшення протромбінового часу і підвищити ризик кровотечі. Ризик кровотечі може також збільшуватися при супутньому застосуванні пентоксифіліну і мелоксикаму. Тому одночасне лікування цими препаратами не рекомендується.

Ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин гальмує метаболізм пентоксифіліну у печінці, тому одночасне застосування пентоксифіліну і ципрофлоксацину може призвести до збільшення концентрації пентоксифіліну в сироватці крові. При необхідності проведення одночасного лікування пентоксифіліном і ципрофлоксацином рекомендується вдвічі зменшити дозу пентоксифіліну.

Пероральні протидіабетичні препарати, інсулін.

Пентилін може вплинути на гіпоглікемічні ефекти інсуліну та пероральних протидіабетичних препаратів, тому слід контролювати стан пацієнтів із цукровим діабетом. Необхідно перевіряти рівень цукру в крові через проміжки часу, які встановлюються для кожного пацієнта індивідуально.

Особливості застосування.

Препарат необхідно застосовувати під регулярним лікарським наглядом.

При перших ознаках розвитку анафілактичної/анафілактоїдної реакції лікування пентоксифіліном слід припинити та звернутися за допомогою до лікаря.

Особливо ретельний медичний нагляд потрібен для пацієнтів із серцевими аритміями, артеріальною гіпотензією, коронарним склерозом і тих, хто переніс серцевий напад або хірургічне втручання.

У разі застосування пентоксифіліну пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю

попередньо слід досягти фази компенсації кровообігу.

Пацієнтам із системним червоним вовчаком (СЧВ) або змішаним захворюванням сполучної тканини пентоксифілін можна призначати тільки після ґрунтовного аналізу можливих ризиків і користі.

Через наявність ризику крововиливу при одночасному застосуванні пентоксифіліну та оральних антикоагулянтів необхідно проводити уважний нагляд і частий контроль показників зсідання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)).

Оскільки в ході лікування пентоксифіліном існує ризик розвитку апластичної анемії, потрібен регулярний контроль загального аналізу крові.

У пацієнтів, які страждають на діабет і які отримують лікування інсуліном або пероральними антидіабетичними засобами, при застосуванні високих доз пентоксифіліну можливе посилення впливу цих препаратів на рівень цукру в крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У цих випадках слід зменшити дозу інсуліну або пероральних антидіабетичних засобів і особливо ретельно доглядати за пацієнтом.

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або тяжкою дисфункцією печінки виведення пентоксифіліну може бути уповільнене. Потрібен належний моніторинг.

Пацієнти з нирковою недостатністю. У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) слід проводити титрування дози до 50-70 % від стандартної дози з урахуванням індивідуальної переносимості, наприклад, застосування пентоксифіліну по 400 мг 2 рази на добу замість 400 мг 3 рази на добу.

Пацієнти з тяжкою дисфункцією печінки. У пацієнтів із тяжкою дисфункцією печінки рішення про зниження дози має прийняти лікар, враховуючи тяжкість хвороби та переносимість у кожного окремого пацієнта.

Особливо уважне спостереження необхідне для:

- пацієнтів із тяжкими серцевими аритміями;
- пацієнтів з інфарктом міокарда;
- пацієнтів з артеріальною гіпотензією;
- пацієнтів із вираженим атеросклерозом церебральних та коронарних судин, особливо при супутній артеріальній гіпертензії та порушеннях серцевого ритму. У цих пацієнтів при застосуванні препарату можливі напади стенокардії, аритмії та артеріальна гіпертензія;
- пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв);
- пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю;
- пацієнтів із високою схильністю до кровотеч, зумовленою, наприклад, лікуванням антикоагулянтами або порушеннями згортання крові. Щодо кровотеч – див. розділ «Протипоказання»;
- пацієнтів із виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, пацієнтів, які нещодавно

перенесли оперативне лікування (підвищений ризик виникнення кровотечі, у зв'язку з чим потрібен систематичний контроль рівня гемоглобіну та гематокриту);

- пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном та антагоністами вітаміну К (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном та протидіабетичними засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки не існує достатнього досвіду застосування пентоксифіліну вагітним жінкам, його не слід призначати у період вагітності.

У період лактації пентоксифілін проникає у грудне молоко. Однак немовля отримує лише незначні його кількості. Тому малоймовірно, що застосування пентоксифіліну у період годування груддю за показаннями матиме якийсь вплив на дитину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пентилін має незначний вплив або не впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Проте в окремих пацієнтів він може спричинити запаморочення, а отже, непрямом зменшити психофізичну здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Доки пацієнти не з'ясують, як саме вони реагують на лікування, їм не рекомендується керувати автомобілем або працювати з іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Хронічне оклюзійне захворювання периферичних артерій на стадії ІІв за Фонтеном (переміжна кульгавість).

Якщо не призначено інше дозування, слід застосовувати по 1 таблетці пролонгованої дії Пентилін 3 рази на добу (еквівалент 1200 мг пентоксифіліну на добу).

Для пацієнтів з низьким або нестабільним рівнем артеріального тиску необхідна корекція дози.

Дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) слід підбирати, враховуючи індивідуальну переносимість.

Для пацієнтів з тяжкою дисфункцією печінки потрібне зниження дози. Рішення про зниження дози приймає лікар, який у кожному окремому випадку має враховувати ступінь тяжкості хвороби і переносимість препарату.

Дисфункція внутрішнього вуха, спричинена розладами кровообігу (включаючи туговухість і раптову втрату слуху).

Якщо не призначено інше дозування, слід застосовувати по 1 таблетці препарату Пентилін 2-3 рази на добу (800-1200 мг пентоксифіліну на добу).

У випадках тяжких розладів кровообігу початок дії можна прискорити, призначивши таблетки у комбінації з парентеральним введенням препарату Пентилін, розчин для ін'єкцій (в/в інфузія). Загальна добова доза (парентерально перорально) не повинна перевищувати 1200 мг пентоксифіліну.

Залежно від тяжкості симптомів можливе лікування або тільки пероральне, або комбіноване пероральне і парентеральне (в/в інфузія), або тільки парентеральне (в/в інфузія).

Для пацієнтів з низьким або нестабільним рівнем артеріального тиску може бути необхідна корекція дози.

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) дози слід титрувати до 50-70 % від стандартної дози, з урахуванням індивідуальної переносимості, наприклад, прийом пентоксифіліну по 400 мг двічі на добу замість 400 мг тричі на добу.

У пацієнтів з тяжкою дисфункцією печінки рішення про зниження дози повинен прийняти лікар, враховуючи тяжкість хвороби та переносимість препарату в кожного окремого пацієнта.

Спосіб та тривалість введення.

Таблетки пролонгованої дії слід ковтати цілими (не розжовуючи), запиваючи достатньою кількістю води. Тривалість застосування повинен встановлювати лікар залежно від клінічного стану кожного окремого хворого.

Примітка

У разі прискореного проходження через шлунково-кишковий тракт (застосування проносних засобів, діарея, хірургічне вкорочення кишечника), в окремих випадках з організму виводяться залишки таблетки. Якщо передчасне виведення відбувається лише час від часу, не слід приділяти цьому велику увагу.

Дозування препарату Пентилін встановлюється лікарем з огляду на індивідуальні особливості хворого.

Діти.

Безпека застосування пентоксифіліну для дітей та підлітків не встановлена.

Передозування.

Симптоми.

У результаті передозування можуть з'явитися такі прояви: запаморочення, нудота, зниження артеріального тиску, тахікардія, припливи, втрата свідомості, підвищення температури тіла, неспокій, арефлексія, тонічно-клонічні судоми, аритмії, блювотні маси у вигляді «кавової гущі».

Лікувальні заходи.

Якщо передозування відбулося нещодавно, можна провести промивання шлунка або застосувати активоване вугілля, аби перешкодити подальшій абсорбції.

Лікування має бути симптоматичним, оскільки специфічний антидот невідомий. Для того, щоб запобігти ускладненням, може бути необхідне спостереження у відділенні інтенсивної терапії.

Невідкладні заходи у разі виникнення тяжких реакцій підвищеної чутливості (шоку).

При перших ознаках (наприклад, шкірні реакції (кропив'янка), припливи, неспокій, головний біль, раптове спітніння, нудота) слід встановити венозний катетер. Разом зі звичайними заходами невідкладної допомоги, такими як розміщення хворого у лежачому положенні з піднятими ногами, забезпечення прохідності дихальних шляхів і введення кисню, показане екстренне медикаментозне лікування, зокрема, внутрішньовенне заміщення об'єму рідини, епінефрин (адреналін) в/в, глюкокортикоїди (наприклад, 250-1000 мг метилпреднізолону в/в) та антагоністи гістамінових рецепторів.

Залежно від тяжкості клінічних симптомів може бути необхідне штучне дихання, а в разі зупинки кровообігу – відновлення життєвих функцій відповідно до звичайних рекомендацій.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що можуть мати місце у ході лікування пентоксифіліном, вказані за частотою появи:

- дуже часто: $>1/10$;
- часто: $>1/100$, $<1/10$;
- нечасто: $>1/1000$, $<1/100$;
- рідко: $>1/10000$, $<1/1000$;
- дуже рідко: $<1/10000$, включаючи поодинокі випадки.

Частота появи побічних реакцій за окремими системами організму:

З боку нервової системи

- Нечасто: запаморочення, тремор, головний біль, підвищення температури тіла, неспокій, розлади сну;
- дуже рідко: підвищена пітливість, парестезія, судоми.

Симптоми асептичного менінгіту – до їх виникнення схильні пацієнти з аутоімунними хворобами (системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини). У всіх відомих випадках симптоми зникали після припинення застосування пентоксифіліну. Галюцинації.

З боку серцево-судинної системи

- Нечасто: серцева аритмія (наприклад, тахікардія);
- рідко: зниження артеріального тиску, стенокардія, диспное, периферичний набряк/ангіоневротичний набряк;
- дуже рідко: підвищення артеріального тиску, посилене серцевиття.

З боку шлунково-кишкового тракту

- Часто: нудота, блювання, метеоризм, відчуття здуття у шлунку, діарея, шлунково-кишкові розлади, біль у ділянці живота;
- рідко: шлункові та кишкові кровотечі.

З боку печінки та жовчного міхура

- Дуже рідко: холестази (внутрішньопечінковий холестази), підвищення активності ферментів печінки (трансамінази, лужної фосфатази).

З боку шкіри та підшкірних тканин, алергічні реакції

- Часто: припливи;
- нечасто: реакції підвищеної чутливості – свербіж, еритема, кропив'янка;
- рідко: крововиливи у шкіру та слизові оболонки;
- дуже рідко: тяжкі реакції підвищеної чутливості, що розвиваються впродовж кількох хвилин після введення пентоксифіліну (ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок). Епідермальний некроліз і синдром Стівенса-Джонсона. Анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, алергічні шкірні реакції.

Якщо з'явилися перші ознаки реакції підвищеної чутливості, необхідно припинити застосування та негайно звернутися до лікаря.

З боку органів зору

- Нечасто: порушення зору, кон'юнктивіт;
- дуже рідко: крововиливи у сітківку, відшарування сітківки.

Якщо в ході лікування пентоксифіліном відбувається крововилив у сітківку ока, застосування лікарського засобу слід одразу припинити.

З боку системи крові та лімфатичної системи

- Рідко: крововиливи у сечостатеву систему;
- дуже рідко: внутрішньочерепна кровотеча, тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою та апластична анемія (часткове або повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), що може мати летальний наслідок.

Більшість побічних реакцій дозозалежні. Їх можна звести до мінімуму або зовсім уникнути при зменшенні дози.

Якщо мають місце тяжкі побічні реакції, лікування слід припинити.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.