

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400 mg Retardtabletten

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Pentoxifyllin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Ampulle zu 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 300 mg Pentoxifyllin.

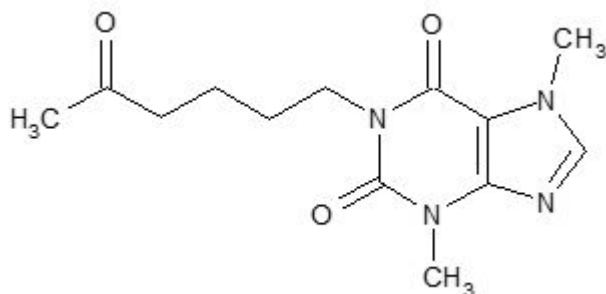
Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 400 mg Pentoxifyllin.

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

1 Retardtablette enthält 600 mg Pentoxifyllin.

Strukturformel



Chemische Bezeichnung

3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-3,7-dihydro-2H-purin-2,6(1H)-dion

Summenformel

$C_{13}H_{18}N_4O_3$

Molekulargewicht

278,3

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Ampulle zu 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 41 mg Natrium.

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400/600 mg Retardtabletten

Retardtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Einleitung und Unterstützung einer oralen Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium II nach Fontaine (intermittierendes Hinken).

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten

Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine (Claudicatio intermittens), wenn andere Therapiemaßnahmen wie z. B. ein Gehtraining, gefäßlumeneröffnende und/oder rekonstruktive Verfahren nicht durchzuführen bzw. nicht angezeigt sind.

Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten

Zur Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium II nach Fontaine (intermittierendes Hinken) bei Patienten mit gut erhaltener Durchblutungsreserve.

Hinweis:

Die Behandlung sollte nur erfolgen, wenn andere Therapiemaßnahmen wie z. B. ein Gehtraining und/oder gefäßlumeneröffnende Maßnahmen nicht durchzuführen sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1-mal täglich 300 mg Pentoxifyllin nach Verdünnen in einer kompatiblen Infusionslösung.

In begründeten Einzelfällen Steigerung der Tagesdosis auf 600 mg Pentoxifyllin täglich (300 mg Pentoxifyllin vormittags, 300 mg Pentoxifyllin nachmittags).

Die intravenös verabreichte Menge Pentoxifyllin sollte durch eine orale Therapie mit Retardtabletten zu 400 mg bzw. Retardtabletten mit 600 mg Wirkstoffgehalt ergänzt werden. Die Gesamtdosis (parenteral und oral) sollte 1200 mg Pentoxifyllin nicht überschreiten.

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400/600 mg Retardtabletten

Soweit nicht anders verordnet, werden 1200 mg Pentoxifyllin/Tag, verteilt auf 2-3 Einzelgaben, entsprechend 3-mal täglich 1 Retardtablette

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten bzw. 2-mal täglich 1 Retardtablette *Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten*, eingenommen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit niedrigen oder schwankenden Blutdruckwerten

Für Patienten mit niedrigen oder schwankenden Blutdruckwerten können besondere Dosierungsanweisungen erforderlich sein (initial einschleichende Dosierung).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist eine Dosisanpassung auf 50-70 % der Normdosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit vorzunehmen.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist eine Verringerung der Dosierung erforderlich, die vom Arzt entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung und der Verträglichkeit individuell festzulegen ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Pentoxifyllin-ratiopharm®* bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Parenterale Darreichungsformen:

Infusion sollte grundsätzlich am liegenden Patienten durchgeführt werden.

Als Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung, 5- oder 10-%ige Glucose-Lösung, 6-%ige HAES-Lösung [Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke-Lösung], Ringer-Lösung oder Ringer-Lactat-Lösung verwendet werden. Im Einzelfall sollte die Verträglichkeit des Infusionslösungskonzentrats mit der vorgesehenen Infusionslösung getestet werden.

Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Ampulle Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (300 mg Pentoxifyllin) in 250-500 ml Infusionslösung verdünnt über einen Zeitraum von 120-180 Minuten i.v. infundieren. Bei der maximalen Tagesdosis von 600 mg Pentoxifyllin wird jeweils vormittags und nachmittags 1 Ampulle in 250-500 ml Infusionslösung über einen Zeitraum von 120-180 Minuten infundiert.

Orale Darreichungsformen:

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400/600 mg Retardtabletten

Die Retardtabletten sind unzerkaut nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Hinweis:

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400/600 mg Retardtabletten sind Gerüst Arzneiformen. Nach Abgabe des Wirkstoffs kann es zu einer weitgehend formstabilen Ausscheidung des Tablettengerüsts kommen. Die Wirkstofffreisetzung wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist dem individuellen Krankheitsbild anzupassen und wird vom Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Pentoxifyllin-ratiopharm® darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Pentoxifyllin, andere Methylxanthine oder einen der sonstigen Bestandteile
- akutem Herzinfarkt
- intracerebraler Blutung oder anderen klinisch relevanten Blutungen
- Ulcera im Magen und/oder Darmbereich
- hämorrhagischer Diathese
- Netzhautblutungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Pentoxifyllin auf, ist das Präparat sofort abzusetzen.

Bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) sollte Pentoxifyllin nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypotension, Koronarsklerose, nach Herzinfarkt oder postoperativ nach chirurgischen Eingriffen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pentoxifyllin mit oralen Antikoagulantien ist aufgrund des Blutungsrisikos eine sorgfältige Überwachung und eine häufige Kontrolle der Gerinnungswerte (INR) erforderlich.

Wegen der Gefahr des Auftretens aplastischer Anämien während Pentoxifyllin-Behandlung sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder bei schweren Leberfunktionsstörungen kann es zur verzögerten Ausscheidung von Pentoxifyllin kommen. In solchen Fällen ist eine Dosisreduktion und eine entsprechende Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2.).

Sehr selten ist über sehr schwere, innerhalb von Minuten nach Gabe auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen (angioneurotisches Ödem, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, anaphylaktischer Schock) berichtet worden. Bei ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion ist das Arzneimittel sofort abzusetzen, der Arzt zu benachrichtigen, ein venöser Zugang zu schaffen und geeignete Notfallmaßnahmen zu ergreifen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 41 mg Natrium pro Ampulle, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g..

Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten

Patienten mit den seltenen hereditären Krankheiten Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antihypertonika

Pentoxifyllin kann die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel verstärken, eine verstärkte Blutdrucksenkung ist möglich.

Antikoagulantien

Pentoxifyllin kann die Wirkung von Antikoagulantien verstärken. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsbereitschaft aufgrund von z. B. gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist eine besonders sorgfältige Überwachung (z. B. regelmäßige Kontrolle der INR) erforderlich, da eventuell auftretende Blutungen verstärkt werden können.

Orale Antidiabetika, Insulin

Verstärkte Senkung des Blutzuckers ist möglich, so dass hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Die Blutzuckereinstellung sollte in individuell festzulegenden Abständen kontrolliert werden.

Theophyllin

Erhöhte Blutspiegel von Theophyllin sind möglich, so dass bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen Nebenwirkungen von Theophyllin verstärkt in Erscheinung treten können.

Cimetidin

Erhöhung der Pentoxifyllin-Plasmaspiegel und Wirkungsverstärkung von Pentoxifyllin ist möglich.

Andere Xanthin-Derivate

Nach zeitgleicher Gabe von Pentoxifyllin und Ciprofloxacin wurde eine erhöhte Serumkonzentration von Pentoxifyllin gemessen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Pentoxifyllin soll während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da keine ausreichenden Erfahrungen mit schwangeren Frauen vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Während der Stillzeit geht Pentoxifyllin in die Muttermilch über, allerdings erhält der Säugling nur äußerst geringe Mengen an Substanz, so dass bei begründeter Anwendung in der Stillzeit Wirkungen beim Säugling nicht zu erwarten sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pentoxifyllin hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	> 10 %
Häufig:	> 1 % - ≤ 10 %
Gelegentlich:	> 0,1 % - ≤ 1 %
Selten:	> 0,01 % - ≤ 0,1 %
Sehr selten:	≤ 0,01 %, einschl. Einzelfälle

Magen/Darm /Leber/Gallenwege

Sehr häufig können Magen-Darm-Beschwerden wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magendruck oder Durchfall auftreten. Sehr selten können Gallestauung (intrahepatische Cholestase) sowie ein Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) auftreten.

Herz und Gefäße

Häufig kann Flush (Gesichtsrötung mit Hitzegefühl), selten können Herzrhythmusstörungen (wie z. B. Tachykardien), Blutdrucksenkung, Angina pectoris, Dyspnoe oder periphere Ödeme/Angioödeme auftreten.

Sehr selten kann es auch zu einer Blutdruckerhöhung kommen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten kommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria (Quaddeln mit Juckreiz).

Sehr selten ist über sehr schwere, innerhalb von Minuten nach Gabe auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen (angioneurotisches Ödem, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, anaphylaktischer Schock) berichtet worden.

Bei ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu benachrichtigen.

Blut und Blutkörperchen

Sehr selten wurde unter einer Behandlung mit Pentoxifyllin über das Auftreten von Blutungen (z. B. Haut und Schleimhäute, Magen, Darm, Urogenitaltrakt), intrakraniellen Blutungen und Netzhautblutungen sowie in Einzelfällen von Netzhautablösungen berichtet.

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Pentoxifyllin auf, ist das Präparat sofort abzusetzen.

Über das Auftreten einer Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchenzahl) mit thrombozytopenischer Purpura und u. U. fataler aplastischen Anämie (verminderte oder fehlende Produktion sämtlicher Blutzellen, Panzytopenie) wurde sehr selten berichtet. Aus diesem Grund sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Sonstiges

Häufig treten Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen und Fieber auf.

Sehr selten wurden Unruhe, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen, Parästhesien, Sehstörungen, Konjunktivitis, Konvulsionen, epidermale Nekrolyse sowie Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet.

Sehr selten Symptomatik einer aseptischen Meningitis, prädisponiert scheinen hierfür Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein. Nach Absetzen von Pentoxifyllin war die Symptomatik bei allen beobachteten Fällen reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Schwindel, Brechreiz, Blutdruckabfall, Tachykardie, Flush, Bewusstlosigkeit, Fieber, Agitation, Areflexie, tonisch-klonische Krämpfe, kaffeesatzartiges Erbrechen sowie Arrhythmien.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Falls die Überdosierung durch eine orale Verabreichung noch nicht lange zurückliegt, kann eine Magenspülung vorgenommen oder die weitere Resorption des Wirkstoffs durch die Anwendung von Aktivkohle verzögert werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, so dass die Therapie symptomatisch erfolgt. Zur Vermeidung von Komplikationen kann eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Methylxanthin-Derivate mit durchblutungsfördernden Eigenschaften, Hämorheologika

ATC-Code: C04AD03

Pentoxifyllin verbessert die Fließeigenschaften des Blutes durch die Senkung der erhöhten Blutviskosität und hat weitere pharmakologische Eigenschaften, die erklärt werden durch:

- Erhöhung der gestörten Erythrocytenverformbarkeit durch Hemmung der Phosphodiesterase mit konsekutivem Anstieg von intrazellulärem cAMP und ATP sowie Hemmung der Erythrocytenaggregation
- Hemmung der Thrombocytenaggregation
- Senkung des pathologisch erhöhten Plasma-Fibrinogenspiegels

- Hemmung der Leukocytenaktivierung und der Adhäsivität von Leukocyten am Gefäßendothel

Studien zur Untersuchung des Effektes von Pentoxifyllin auf die kardio-/cerebrovaskuläre Morbidität und/oder Mortalität liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Pentoxifyllin rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Effekt, so dass die systemische Verfügbarkeit nur bei 20-30 % liegt.

Nach oraler Gabe nicht retardierter Arzneiformen werden maximale Plasmaspiegel nach weniger als 1 Stunde gemessen. Pentoxifyllin wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Der aktive Hauptmetabolit 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin ist im Plasma in weit höherer Konzentration (2 : 1) messbar als die Muttersubstanz.

Die Plasmahalbwertszeit von Pentoxifyllin beträgt 0,4-0,8 Stunden, die der Metaboliten I 1,6 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal, nur 4 % werden fäkal eliminiert. Unverändertes Pentoxifyllin wird nur in Spuren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität ließen sich nach Verfütterung von Pentoxifyllin über 1 Jahr bei Ratten bis täglich 1.000 mg/kg KG und bei Hunden bis täglich 100 mg/kg KG keine substanzbedingten toxischen Organschäden erkennen. Bei Dosierungen über 1 Jahr von täglich 320 mg/kg KG oder darüber wurden an einzelnen Hunden Inkoordination, Kreislaufversagen, Hämorrhagien, Lungenödeme oder Riesenzellen in den Testes festgestellt.

In Mutagenitätsuntersuchungen mit Pentoxifyllin ergaben sich keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial an Mäusen und Ratten verliefen negativ.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Hunden durchgeführt. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für teratogene Schäden, Embryotoxizität und Beeinflussung der Fertilität. In sehr hohen Dosen wurde eine erhöhte Resorptionsrate beobachtet.

Pentoxifyllin und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1), Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammonioethyl)methacrylatchlorid] (1 : 2 : 0,1), Macrogol 6000, Povidon K90, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid.

Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2 : 1), Hypromellosephthalat, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im ungeöffneten Originalbehältnis

Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten

Pentoxifyllin-ratiopharm® 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5 Jahre

Pentoxifyllin-ratiopharm® 400 mg Retardtabletten

4 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400 mg Retardtabletten

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Packung mit 10 Ampullen zu 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400/600 mg Retardtabletten

Packung mit 20 Retardtabletten

Packung mit 50 Retardtabletten

Packung mit 100 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6652.00.02

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400 mg Retardtabletten

6652.00.00

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

6652.00.03

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 300 mg/15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

8. Oktober 1990/23. Mai 2006

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 400 mg Retardtabletten

2. Oktober 1985/23. Mai 2006

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

8. Mai 1992/14. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten

Untersucher

LAB, Gesellschaft für pharmakologische Untersuchungen mbH & Co., Neu-Ulm und Pharmakin GmbH, Gesellschaft für Pharmakokinetik, Ulm

Studiendurchführung

Klinik: 09.12.86-19.12.86

Analytik: 08.01.87-19.02.87

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Studiendesign

16 Probanden (14 männl., 2 weibl.), mittleres Alter 29 Jahre (min. 19 Jahre, max. 46 Jahre), mittleres Körpergewicht 70 kg (min. 50 kg, max. 80 kg), mittlere Körpergröße 172 cm (min. 157 cm, max. 182 cm), randomisiert, single-dose, cross-over; Messzeitraum 16 Stunden (entspr. 3,8 terminalen Halbwertszeiten [Pentoxifyllin] bzw. 4,7 terminalen Halbwertszeiten [Hydroxymetabolit]), 15 Messzeitpunkte; 3 Tage Auswaschphase (entspr. 16,9 terminalen Halbwertszeiten [Pentoxifyllin] bzw. 21 terminalen Halbwertszeiten [Hydroxymetabolit]).

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Pentoxifyllin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette

Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten bzw. Referenzpräparat.

	Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	156,96 ± 88,21	138,32 ± 92,18
t _{max} [h]	1,82 ± 1,15	2,47 ± 1,64
AUC _{0-∞} [h x ng/ml]	758,8 ± 546,4	646,9 ± 431,4

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-∞} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

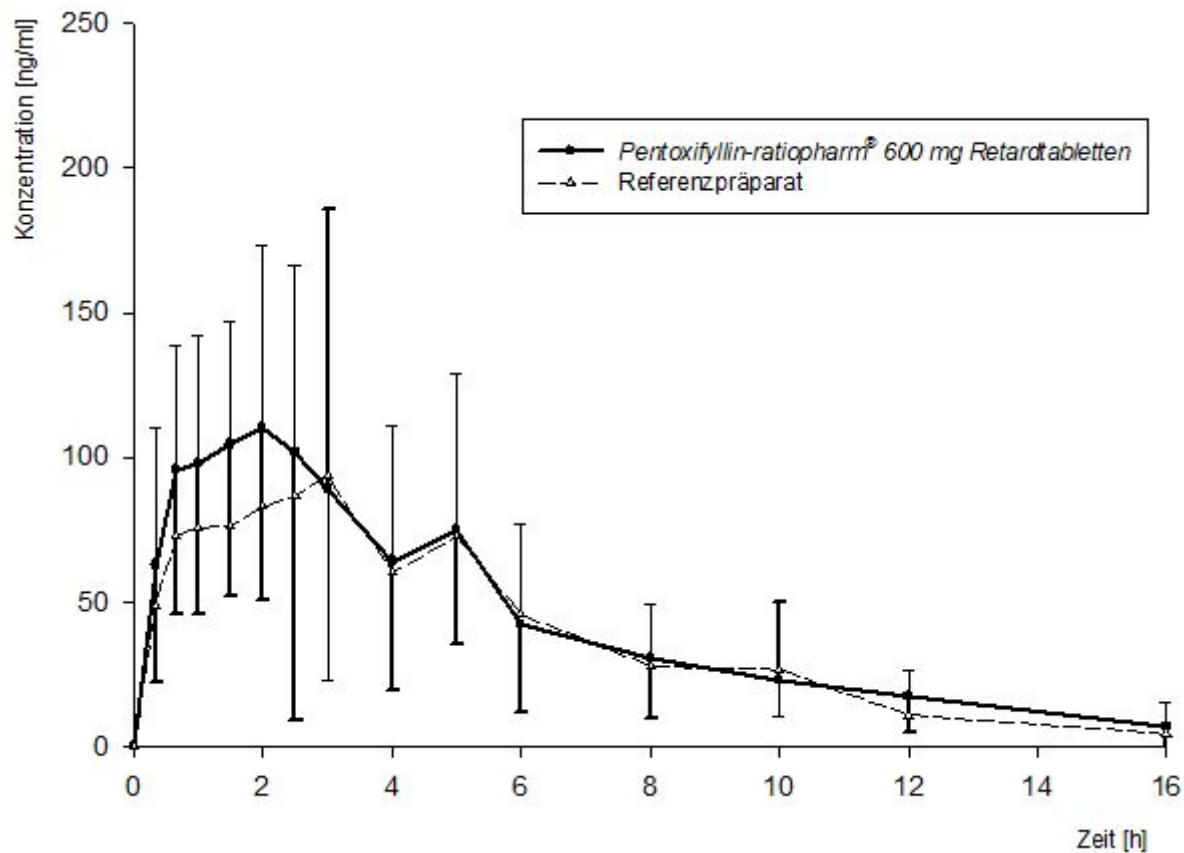


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Pentoxifyllin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat.

Pharmakokinetische Parameter des Hydroxymetaboliten von Pentoxifyllin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette *Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten* bzw. Referenzpräparat.

	<i>Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	460,67 ± 265,55	448,56 ± 341,66
$t_{\max}$ [h]	2,47 ± 0,97	3,19 ± 1,32
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	2786 ± 1889	2677 ± 1857

$C_{\max}$ maximale Plasmakonzentration

$t_{\max}$ Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

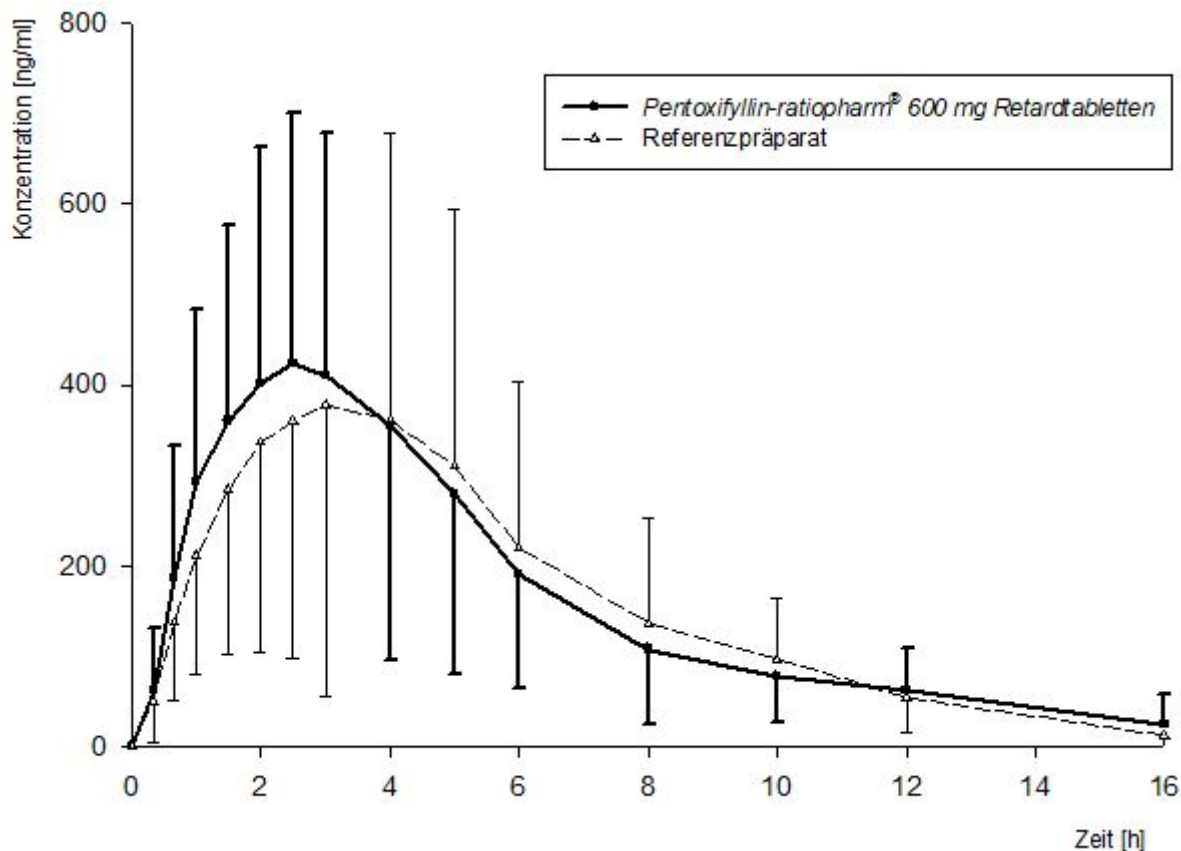


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration des Hydroxymetaboliten von Pentoxifyllin nach Einmalgabe von 1 Retardtablette Pentoxifyllin-ratiopharm® 600 mg Retardtabletten bzw. Referenzpräparat.

Statistische Bewertung

Pentoxifyllin

AUC Quotient d. geom. Mittel: 1,14
 90%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 1,04-1,24

C_{max} Quotient d. arithm. Mittel: 1,13
 90%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Normalverteilung): 0,92-1,35

T_{max} Arithm. Mittelwert Testpräparat: 1,82 Stunden
 Arithm. Mittelwert Referenzpräparat: 2,47 Stunden
 Empfohlenes Dosisintervall: 12 Stunden
 Differenz d. arithm. Mittel in Minuten: -39
 Differenz d. arithm. Mittel in % des Dosisintervalls: 5,4

Hydroxymetabolit

AUC Quotient d. geom. Mittel: 1,03
 90%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 0,95-1,13

C_{max} Quotient d. geom. Mittel: 1,09
 90%-Konfidenzintervall d. Varianzanalyse (ANOVA, Inklusionsregel, Lognormalverteilung): 0,97-1,22

T_{max} Arithm. Mittelwert Testpräparat: 2,47 Stunden
 Arithm. Mittelwert Referenzpräparat: 3,19 Stunden
 Empfohlenes Dosisintervall: 12 Stunden
 Differenz d. arithm. Mittel in Minuten: -43
 Differenz d. arithm. Mittel in % des Dosisintervalls: 6

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Pentoxifyllin-ratiopharm[®] 600 mg Retardtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat:

Pentoxifyllin: 117,3 %,

Hydroxymetabolit von Pentoxifyllin: 104,1 %.

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).