

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Angiopent Retard 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pentoxifilină 400 mg

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 11, 55 mg; galben amurg FCF (E 110) 0,078 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate filmate lenticulare, de culoare portocaliu-deschis, având gravat pe una din fețe „PX 400”, cu diametrul de 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prelungirea distanței de mers la pacienții cu arteriopatie cronică obliterantă a membrelor inferioare, stadiul IIb Fontaine (claudicație intermitentă), atunci când nu pot fi aplicate sau nu sunt indicate alte măsuri terapeutice, ca de exemplu: antrenamentul la mers, lărgirea lumenului arterial și/sau proceduri de revascularizare.

Tulburări funcționale de cauză circulatorie la nivelul urechii interne (afectarea auzului, pierderea bruscă a auzului etc).

4.2 Doze și mod de administrare

Boală arterială periferică cronică ocluzivă în stadiul IIb Fontaine (claudicație intermitentă)

Dacă nu se recomandă altfel, trebuie administrate zilnic 1200 mg pentoxifilină cu eliberare prelungită (1 comprimat Angiopent Retard 400 mg de 3 ori pe zi).

Pentru pacienții cu tensiune arterială mică sau oscilantă pot fi necesare instrucțiuni speciale privind dozele.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), doza trebuie ajustată în funcție de toleranța individuală.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă este necesară reducerea dozei, care trebuie stabilită de către medic, în funcție de pacient și în acord cu severitatea bolii și toleranța individuală.

Tulburări funcționale de cauză circulatorie la nivelul urechii interne (afectarea auzului, pierderea bruscă a auzului etc).

Dacă nu se recomandă altfel, trebuie administrate zilnic 1200 mg pentoxifilină cu eliberare prelungită, repartizată în 2-3 prize (1 comprimat Angiopent Retard 400 mg de 3 ori pe zi).

La pacienții cu tulburări circulatorii severe, asocierea cu administrarea parenterală (perfuzie i.v.) de pentoxifilină 100 mg sau 300 mg, fiole, poate grăbi instalarea efectului.

Doza zilnică totală (parenterală și orală) nu trebuie să depășească 1200 mg pentoxifilină.

Se poate efectua numai tratament oral sau asociat, oral și parenteral (perfuzie i.v.) sau numai parenteral, în funcție de severitatea tabloului clinic.

Pentru pacienții cu tensiune arterială mică sau oscilantă pot fi necesare instrucțiuni speciale privind dozajul.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei sub 30 ml/min), dozele trebuie ajustate la 50-70% din dozele standard, în funcție de toleranța individuală.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, este necesară ajustarea dozei, care trebuie stabilită de către medic, în funcție de toleranța pacientului și de severitatea bolii.

Mod și durată de administrare

Comprimatele cu eliberare prelungită se înghit întregi, după mese, cu mult lichid. Durata tratamentului trebuie stabilită de către medic, în funcție de starea clinică a pacientului.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la pentoxifilină, la alte metilxantine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- infarct miocardic acut;
- hemoragii intracerebrale sau alte hemoragii cu importanță clinică;
- ulcer gastric și/sau duodenal;
- diateze hemoragice;
- hemoragii retiniene extinse (risc de agravare a sângerărilor).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dacă apare hemoragie retiniană în timpul tratamentului cu pentoxifilină, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat.

La pacienții cu aritmii cardiace, hipotensiune arterială, ateroscleroză coronariană, după un infarct miocardic sau post-operator, după intervenții chirurgicale, este necesară supravegherea medicală atentă.

La pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) sau boală mixtă a țesutului conjunctiv, Angiopent Retard trebuie administrat numai după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu.

Notă:

Excreția pentoxifilinei poate fi întârziată la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau insuficiență hepatică severă. În aceste cazuri, este necesară ajustarea dozei și monitorizarea adecvată (vezi pct 4.2).

Datorită riscului hemoragic în timpul administrării concomitente de pentoxifilină și anticoagulante orale este necesară monitorizarea timpului de protrombină (INR).

Datorită riscului de anemie aplastică, în timpul tratamentului cu pentoxifilină, tabloul sanguin trebuie monitorizat periodic.

Deoarece conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece conține galben amurg FCF (E110), poate să determine reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care scad tensiune arterială (antihipertensive)

Pentoxifilina poate să crească efectul medicamentelor antihipertensive și să accentueze scăderea tensiunii arteriale.

Anticoagulante

Trental poate să crească efectul anticoagulantelor orale. Pacienții cu o tendință crescută la sângerare, datorită, de exemplu, administrării concomitente de medicamente anticoagulante, trebuie monitorizați atent (de exemplu, controlul frecvent al INR), deoarece orice eveniment hemoragic poate fi exacerbat.

Antidiabetice orale, insulina

Poate apare o scădere mai pronunțată a glicemiei, determinând reacții hipoglicemice. Glicemia trebuie monitorizată la intervale regulate, stabilite de la caz la caz.

Teofilina: este posibilă creșterea concentrației plasmatice a teofilinei, astfel încât reacțiile adverse ale teofilinei pot fi accentuate în timpul tratamentului bolilor respiratorii.

Cimetidina: sunt posibile creșteri ale concentrației plasmatice ale pentoxifilinei și ale efectului pentoxifilinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Datorită experienței limitate privind administrarea pentoxifilinei în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea medicamentului la femeile gravide.

În timpul alăptării, pentoxifilina se excretă în laptele matern, dar sugarul primește numai cantități minime din substanță. De aceea, administrarea pentoxifilinei în timpul alăptării nu pare a avea vreun efect la copil.

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

Prin reacțiile adverse pe care le produce, pentoxifilina poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență astfel:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$, inclusiv cazurile izolate.

Tulburări hematologice și limfatice

Rar: au fost raportate în timpul tratamentului cu pentoxifilină, episoade hemoragice (de exemplu, hemoragii cutanate, mucoase, gastrice sau intestinale, ale tractului uro-genital).

Foarte rar: hemoragii intracraniene, hemoragii retiniene și dezlipiri de retină.

Dacă hemoragia retiniană apare în timpul tratamentului cu pentoxifilină, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

Foarte rar: trombocitopenie cu purpură trombocitopenică și posibil, anemie aplastică letală (scăderea completă sau parțială a producției tuturor celulelor sanguine, pancitopenie). Din acest motiv, tabloul hematologic trebuie monitorizat periodic.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvent; greață, vărsături, meteorism, senzație de presiune în stomac și diaree.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rar: coleastăz intrahepatică și creșterea enzimelor hepatice (transaminaze, fosfatază alcalină).

Tulburări cardiace

Frecvent: bufeuri;

Mai puțin frecvent: tulburări de ritm cardiac (de exemplu, tahicardie)

Rar: scăderea tensiunii arteriale, angină pectorală, dispnee și edeme periferice/edem angioneurotic.

Foarte rar: creșterea tensiunii arteriale.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvent: reacții de hipersensibilitate cum ar fi prurit, eritem cutanat, urticarie (papule pruriginoase).

Foarte rar: reacții de hipersensibilitate foarte severe, care se instalează în câteva minute de la administrare (edem angioneurotic, bronhospasm, șoc anafilactic).

La primele semne ale unei reacții de hipersensibilitate trebuie întreruptă imediat administrarea medicamentului și instituit tratament specific.

Alte reacții adverse

Mai puțin frecvent: s-a raportat apariția amețelilor și cefaleei.

Mai puțin frecvent: neliniște și insomnie

Foarte rar: diaforeză, parestezii, tulburări vizuale, conjunctivite, convulsii, necroliza epidermică toxică și sindrom Stevens Johnson.

Foarte rar: simptome de meningită aseptică.

Pacienți cu boli autoimune (LES, boală mixtă de țesut conjunctiv) par să fie predispuși apariției acestor reacții adverse. În toate cazurile observate, simptomele au fost reversibile după întreruperea medicamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului

Amețeli, greață, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie, bufeuri, pierderea conștienței, febră, agitație, areflexie, convulsii tonico-clonice, vărsături “în zață de cafea”, aritmii cardiace.

Tratament în caz de supradozaj

În cazul în care nu a trecut foarte mult timp de la administrarea unei doze excesive, se poate efectua lavaj gastric sau poate fi redusă absorbția substanței, prin administrarea de cărbune activat.

Deoarece nu se cunoaște antidotul specific, tratamentul trebuie să fie simptomatic. Pentru a se evita eventualele complicații se recomandă transferul pacientului în secția de terapie intensivă.

Măsurile terapeutice imediate în caz de reacții de hipersensibilitate severe (șoc)

La primele semne (de exemplu, reacții cutanate cum ar fi, urticarie, bufeuri, neliniște, cefalee, pusee de transpirație, greață), se instituie abord venos. Pe lângă măsurile de urgență uzuale, de exemplu, plasarea pacientului în poziție supină cu membrele inferioare ridicate, menținerea căilor respiratorii libere și administrarea de oxigen, este indicată și administrarea imediată de medicamente cum sunt: substituenți de volum, intravenos, adrenalină i.v., corticosteroizi (de exemplu, 250-1000 mg metilprednisolon i.v.) și antagoniști ai receptorilor histaminici.

În funcție de severitatea simptomelor, poate fi necesară efectuarea ventilației mecanice și în cazul stopului cardiac, resuscitarea cardio-respiratorie, în acord cu recomandările uzuale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem cardiovascular, vasodilatatoare periferice; derivați purinici, codul ATC : C04AD03.

Pentoxifilina ameliorează proprietățile reologice ale sângelui, scăzând vâscozitatea sângelui.

Are în plus proprietăți farmacologice, care sunt explicate prin următoarele:

- crește deformabilitatea eritrocitelor, prin inhibarea fosfodiesterazei, cu creșterea consecutivă a cantității de AMP ciclic intracelular și ATP și inhibând agregarea eritrocitelor.
- inhibă agregarea plachetară.
- diminuează creșterea concentrației plasmatice a fibrinogenului.
- inhibă activarea leucocitelor și aderarea lor la endoteliul vascular.

Nu sunt disponibile studii referitoare la efectul pentoxifilinei asupra mortalității și morbidității de cauză cardio-cerebrovasculară.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pentoxifilina administrată oral este rapid absorbită la nivelul tractului gastro-duodenal, având o biodisponibilitate de $19 \pm 13\%$, datorită intensei metabolizări de la nivelul primului pasaj hepatic. După administrarea unei doze de 200 mg, concentrația plasmatică maximă de $1 \mu\text{g/ml}$ se atinge după 30-60 minute de la administrare. Absorbția este influențată de ingestia de alimente, care determină o creștere a C_{max} și ASC cu 28%, respectiv 13%. După administrarea unei doze de 400 mg, concentrația plasmatică maximă a pentoxifilinei și metaboliților săi este atinsă după 2-4 ore, și rămâne crescută pentru o perioadă lungă de timp.

Nu se leagă de proteinele plasmatice, are un clearance plasmatic de $19 \pm 13 \text{ ml/min}$ și kg și un volum aparent de distribuție de $2,4 \pm 1,2 \text{ l/kg}$.

Pentoxifilina este metabolizată intens la primul pasaj hepatic, rezultând doi metaboliți principali: metabolit I și metabolit V, activi din punct de vedere farmacologic, care realizează concentrații plasmatice de 5, respectiv 8 ori mai mari decât cele realizate de pentoxifilină. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 0,4-0,6 ore pentru pentoxifilină și de 1-2 ore pentru metaboliți.

Farmacocinetica pentoxifilinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică, dar s-a observat o creștere a ASC și a vitezei de excreție a pentoxifilinei la pacienții în vârstă (60-80 ani), comparativ cu populația tânără (20-30 ani).

Excreția se realizează în proporție de 90% sub formă metabolizată, în materiile fecale.

Se excretă în laptele matern în proporție variabilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după administrarea de doză unică

Doze de 80 mg/kg administrate oral, produc la om, simptomele descrise la pct. 4.9.

Toxicitate după administrarea de doze repetate

Studiile de toxicitate cu doze repetate, efectuate cu pentoxifilină oral, în doze zilnice de până la 1000 mg/kg de două ori pe zi, la șobolan și până la 100 mg pentoxifilină/kg de două ori pe zi, la câine, timp de un an, nu au evidențiat efecte toxice ale substanței active asupra organelor. La câini, care au primit timp de un an doze zilnice de 320 mg pentoxifilină/kg sau peste, s-au raportat, în cazuri izolate, tulburări de coordonare, insuficiență circulatorie, hemoragii, edem pulmonar și celule gigante la nivelul testiculilor.

Potențial mutagen și carcinogen

Testele de mutagenitate efectuate cu pentoxifilină nu au evidențiat efecte mutagene. Rezultatele studiilor pe termen lung privind potențialul carcinogen la șoarece și șobolan, au fost negative.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au fost efectuate la șoarece, șobolan, iepure de casă și câine. Nu s-au demonstrat efecte teratogene, embriotoxice sau efecte asupra fertilității. O viteză crescută a absorbției a fost observată la doze foarte mari. Pentoxifilina și metaboliții săi trec în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hidroxiopropilmetilceluloză 2208

Povidonă K 30

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal

Film

Hidroxiopropilmetilceluloză 2910

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 6000

Galben amurg FCF (E 110) 85%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. AC Helcor Pharma S.R.L.
Str. Victor Babeș, Nr.50, Baia Mare,
Jud. Maramureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12925/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2020