

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (o fiolă) conțin pentoxifilină 100 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: sodiu, sub formă de clorură de sodiu și hidroxid de sodiu (sub formă de soluție 10%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tulburări ale circulației periferice arteriale și venoase de etiologie aterosclerotică și/sau diabetică; arteriopatie cronică obliterantă (stadiul II Fontaine); tulburări trofice în sindrom posttrombotic, ulcer de gambă, gangrenă, degerături.

Tulburări acute ale circulației cerebrale: ischemie cerebrală și complicațiile acesteia.  
Tulburări funcționale acute de cauză circulatorie la nivel ocular și la nivelul urechii interne.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Pentoxifilin Terapia se administrează prin perfuzare intravenoasă sau prin perfuzare intraarterială.

În funcție de severitatea tulburărilor circulatorii, greutatea corporală a pacientului și tolerabilitate, dozele de Pentoxifilin Terapia trebuie ajustate adecvat.

*Pentru perfuzare intravenoasă:* inițial, se administrează 100 mg pentoxifilină (5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml) în 250-500 ml soluție perfuzabilă (ser fiziologic sau glucoză 5%) timp de 90-180 minute. Dozele pot fi crescute cu câte 50 mg pentoxifilină (2,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml) pe zi până la maxim 300 mg pentoxifilină (15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml) pe zi. În cazul tulburărilor circulatorii severe se pot administra 300 mg pentoxifilină (15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml) de două ori pe zi.

*Pentru perfuzare intraarterială:* inițial, se recomandă administrarea a 100-300 mg pentoxifilină (5-15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml) pe zi, diluat în 20-50 ml ser fiziologic. Durata perfuzării este de minim 10 minute pentru 100 mg pentoxifilină.

La pacienții cu hipotensiune arterială, pacienți a căror circulație este instabilă, pacienți cu risc mare de hipotensiune arterială (de exemplu, pacienții cu boală cardiacă ischemică sau stenoze relevante ale vaselor de sânge de la nivelul creierului), tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficace; apoi, doza trebuie să fie crescută treptat.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei sub 30 ml/min), dozele trebuie ajustate la 30-50% din dozele standard, în funcție de tolerabilitatea individuală, vezi pct. 4.4.

#### *Copii*

Pentoxifilin Terapia 100 mg/5 ml nu este adecvat administrării la copii.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la pentoxifilină, la alte metilxantine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

Hemoragii cerebrale.

Hemoragii retiniene extinse.

Infarct miocardic acut.

Aritmii cardiace severe.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La primele semne ale unei reacții anafilactice/anafilactoide, perfuzia cu Pentoxifilină Terapia 100 mg/5 ml trebuie oprită imediat și trebuie să fie informat imediat un medic.

Este nevoie de o monitorizare atentă în special în următoarele situații:

La pacienții cu hipotensiune arterială sau boală coronariană severă, pentoxifilina trebuie administrată cu precauție, datorită posibilității de apariție a unui efect hipotensor tranzitor care, în cazuri izolate, poate determina scăderea perfuziei coronariene.

La pacienții cu insuficiență renală este necesară monitorizare atentă. Excreția pentoxifilinei poate fi întârziată la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) și este necesară ajustarea dozei și monitorizarea adecvată, pentru a evita acumularea.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozei.

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și anti-vitamina K sau antiagregante plachetare (vezi, de asemenea, pct 4.5).

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și antidiabetice (vezi și pct 4.5).

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și ciprofloxacina (vezi și pct 4.5).

La pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și teofilină (vezi și pct 4.5).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În cazuri rare, s-a evidențiat că dozele mari de pentoxifilină soluție injectabilă intensifică acțiunea de scădere a glicemiei pentru insulină și antidiabetice orale. Cu toate acestea, după administrarea orală a pentoxifilinei nu s-a observat nici un efect asupra eliberării insulinei. Se recomandă ca pacienții aflați în tratament pentru diabet zaharat să fie monitorizați cu atenție.

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de creștere a activității anticoagulante la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și antivitamină K. Se recomandă monitorizarea activității anticoagulante la acești pacienți atunci când pentoxifilina este introdusă sau doza este modificată.

Pentoxifilina poate potența efectul medicamentelor antihipertensive și poate fi necesară reducerea dozelor de antihipertensiv.

Pentoxifilina nu trebuie administrată concomitent cu ketorolac, deoarece există risc crescut de sângerare și/sau prelungirea a timpului de protrombină.

Administrarea concomitentă de pentoxifilină și teofilină poate crește nivelul de teofilină la unii pacienți. Prin urmare, poate exista o creștere și o intensificare a reacțiilor adverse ale teofilinei.

Administrarea concomitentă cu ciprofloxacina poate crește concentrația serică de pentoxifilină la unii pacienți. Prin urmare, poate exista o creștere și o intensificare a reacțiilor adverse asociate cu administrarea concomitentă.

Efectul potențial aditiv cu antiagregante plachetare: datorită riscului crescut de sângerare, administrarea concomitentă a unui antiagregant plachetar (cum sunt clopidogrel, eptifibatidă, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelidă, AINS altele decât inhibitori selectivi de COX-2 acetilsalicilații (ASA/LAS), ticlopidină, dipiridamol) cu pentoxifilină trebuie administrate cu prudență.

Administrarea concomitentă cu cimetidină poate crește concentrația plasmatică a pentoxifilinei și a metabolitului activ, lisofilină.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Nu există informații privind utilizarea pentoxifilinei în timpul sarcinii, dar în studiile efectuate la animale nu s-au evidențiat efecte nedorite. Pentoxifilin Terapia nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

##### *Alăptarea*

Pentoxifilina trece în cantități mici în laptele matern. Deoarece nu există suficientă experiență privind utilizarea pentoxifilinei la femeile care alăptează, medicamentul trebuie administrat în timpul alăptării numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial.

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

Nu se cunosc efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Aceste reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice sau după punerea pe piață. Frecvențele sunt necunoscute.

<b>Clasificare pe aparate și sisteme</b>	<b>Reacții adverse</b>
Investigații diagnostice	Creșterea transaminazelor
Tulburări cardiace	Aritmii, tahicardie, angină pectorală
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie, leucopenie/neutropenie
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, cefalee, meningită aseptică*

Tulburări gastrointestinale	Tulburări gastrointestinale, disconfort epigastric, distensie abdominală, greață, vărsături, diaree, constipație, hipersalivație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, eritem, urticarie, eritem facial, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări vasculare	Hemoragii**, hipotensiune arterială
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice, reacții anafilactoide, angioedem
Tulburări hepatobiliare	Colestază
Tulburări psihice	Agitație, tulburări ale somnului
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bronhospasm

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

\* Meningita aseptică a fost raportată mai ales la pacienții cu boli de colagen preexistente.

\*\* Episoade foarte rare de sângerare (tegumente, mucoase) au fost raportate la pacienții tratați cu pentoxifilin cu și fără anticoagulante sau antiagregante plachetare. Cele mai grave cazuri au fost înregistrate la nivelul tractului gastrointestinal, genito-urinar, zone traumatizate și zone ale plăgilor chirurgicale și au fost asociate cu prezența unor factori de risc pentru sângerare. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între tratamentul cu pentoxifilin și sângerări. Trombocitopenia a fost înregistrată în cazuri izolate.

#### 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 la

Agentia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj cu pentoxifilin pot să apară următoarele manifestări clinice: greață, vărsături “în zaț de cafea”, înroșirea feței, amețeli, scăderea tensiunii arteriale, tahicardie, bufeuri, pierderea conștienței, febră, agitație, areflexie, convulsii tonico-clonice, aritmii cardiace.

Tratamentul constă în monitorizarea tensiunii arteriale, tratament simptomatic și de susținere cu o atenție deosebită pentru sistemul cardiovascular.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: 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 aderența lor la endoteliul vascular.

Prin urmare, pentoxifilina facilitează perfuzarea prin îmbunătățirea microcirculației datorită fluidificării sângelui și prin exercitarea unui efect antitrombotic.

Rezistența periferică poate fi ușor redusă în cazul în care pentoxifilina este administrată în doze mari, sau prin perfuzare rapidă. Pentoxifilina exercită un efect inotrop slab.

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

Proprietățile leucocitelor cu importanță hemoreologică au fost modificate în studii la animale și în studii clinice umane *in vitro*. S-a demonstrat că pentoxifilina crește deformabilitatea leucocitelor și inhibă adeziunea și activarea neutrofilelor.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pentoxifilina nu se leagă de proteinele plasmatice; se metabolizează în ficat cu formarea mai multor metaboliți dintre care cei mai importanți sunt:

- metabolitul I: 1-(-5-hidroxietyl)-3,7-dimetilxantină
- metabolitul V: 1-(-3-carboxipropil)-3,7-dimetilxantină.

Concentrația plasmatică atinsă de acești metaboliți este de 5-8 ori mai mare decât a substanței active primare. Farmacocinetica pentoxifilinei și a metabolitului I este corelată neliniară cu doza administrată, timpul de înjumătățire plasmatică și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) crescând odată cu doza, într-o relație de neproporționalitate.

La pacienții vârstnici (60 – 68 ani) sau la cirofici, valoarea ASC este crescută comparativ cu subiecții tineri (22 – 30 ani) sănătoși. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică al pentoxifilinei variază între 0,4 - 0,8 ore, iar cel al metaboliților săi – între 1 - 1,6 ore. Nu există dovezi privind acumularea sau inducția enzimatică (citocrom P450) după administrări repetate.

Excreția se realizează aproape în totalitate pe cale urinară (95% în 24 ore) în principal sub formă de metaboliți, în timp ce sub formă nemetabolizată se excretă sub 1% din pentoxifilină.

În caz de insuficiență renală sau insuficiență hepatică severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare se prelungește și biodisponibilitatea absolută crește (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și pct. 4.4).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### Toxicitate după administrarea de doză unică

Studiile de toxicitate după administrarea de doză unică au arătat că, la șoarece, valorile DL50 au fost de 195 mg/kg după administrare intravenoasă și de 1385 mg/kg după administrarea orală, iar la șobolan, au fost de 230 mg/kg după administrarea intravenoasă și de 1770 mg/kg după administrare orală.

### 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 testicilor.

### 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.

Administrarea de pentoxifilină în doze orale de până la 450 mg/kg și zi, timp de peste 18 luni la șoareci, nu a demonstrat efecte cancerigene.

La femelele de șobolani cărora li s-a administrat doze orale de pentoxifilină de până la 450mg/kg și zi, timp de peste 18 luni, a fost observat un număr crescut de fibroadenoame mamare benigne. Cu toate acestea, fibroadenoamele mamare benigne apar adesea spontan la șobolanii mari.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au fost efectuate la șoarece, șobolan și iepure. 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**

Clorură de sodiu

Acid clorhidric diluat sau hidroxid de sodiu sub formă de soluție 10% pentru reglarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Deoarece până în prezent nu se cunosc incompatibilități, nu se recomandă amestecarea cu alte medicamente sau soluții perfuzabile cu excepția celor menționate la pct. 4.2.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După diluare, medicamentul se administrează imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca

România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

4397/2012/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației-Martie 2012

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .