

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PENTOXI RETARD 400 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pentoxifilină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză atomizată 90 mg, Ponceau 4R (E124) 2,91 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită.

Comprimate de formă oblong, de culoare roz-zmeuriu, cu aspect uniform, margini intacte, suprafață netedă și lucioasă, prevăzute pe ambele fețe cu un șanț median transversal.

Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentoxi Retard este indicat în tratamentul afecțiunilor vasculare periferice, inclusiv al claudicației intermitente și durerea de repaus.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată este de 400 mg pentoxifilină (un comprimat Pentoxi Retard 400 mg cu eliberare prelungită) de 3 ori pe zi. Două comprimate pe zi pot fi suficiente la unii pacienți, în special pentru terapia de întreținere.

Comprimatele cu eliberare prelungită se administrează întregi, cu lichid suficient, în timpul sau imediat după mese.

Vârstnici

Nu există cerințe speciale de dozare.

Copii

Pentoxi Retard nu este adecvat administrării la copii.

Insuficiență renală

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

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, tratamentul cu Pentoxi Retard trebuie oprit 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. La pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min poate fi necesară reducerea dozei zilnice de Pentoxi Retard la una sau două comprimate 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).

Excipienți:

Pentoxi Retard conține lactoză atomizată. 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.

De asemenea, conține Ponceau 4R (E124) care poate provoca reacții alergice.

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 antivitamina K. Se recomandă monitorizarea activității anticoagulante la acești pacienți atunci când se inițiază tratamentul cu pentoxifilină 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 prelungire 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. Pentoxi Retard 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.

Clasificare pe aparate și sisteme	Reacții adverse
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 pentoxifilină 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 pentoxifilină 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 Agenția 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.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu pentoxifilină 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 lavaj gastric de urgență sau poate fi redusă absorbția substanței prin administrarea de cărbune activat, monitorizarea tensiunii arteriale, tratament simptomatic și de susținere cu o atenție deosebită pentru sistemul cardiovascular.

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.

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 neutrofilelor și activarea lor.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Eliberarea pentoxifilinei din comprimatele cu eliberare prelungită se realizează lent, astfel încât rezultă concentrații sanguine constante. Pentoxifilina eliberată este absorbită rapid și aproape complet. Nu se leagă de proteinele plasmatic.

Metabolizare

Pentoxifilina suferă fenomenul de prim pasaj hepatic, astfel încât biodisponibilitatea sistemică este mică. Pentoxifilina suferă o metabolizare importantă la primul pasaj hepatic, fiind transformată în 7 metaboliți, dintre care unii sunt activi.

Pentoxifilina este metabolizată aproape în întregime în ficat. Principalul metabolit activ 1-(5-hidroxietyl)-3,7-dimetilxantina (metabolit I) se găsește în plasmă în concentrații de două ori mai mari (2:1) decât substanța activă, cu care se află în echilibru biochimic.

Pentoxifilina și metabolitul I sunt, în consecință, considerate o unitate activă.

Eliminare

Pentoxifilina se elimină bifazic; timpul de înjumătățire plasmatică inițial al substanței active este 0,4-0,8 ore, iar cel al metaboliților 1,0-1,6 ore.

Timpul de înjumătățire după absorbția pentoxifilinei este de 4-6 ore. Pentoxifilina și metaboliții săi se excretă în laptele matern.

Eliminarea se face în principal pe cale urinară sub formă metabolizată. În caz de insuficiență renală severă este posibilă acumularea de metaboliți. La vârstnici, viteza de eliminare este mai mică.

În caz de insuficiență hepatică severă, timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit.

Eliminarea se face în principal pe cale renală, sub formă de metaboliți polari hidrosolubili, neconjugați; doar 4% se elimină în fecale. Sub formă nemetabolizată se excretă doar urme de pentoxifilină. Șaizeci la sută dintr-o singură doză de Pentoxi Retard este eliminată pe cale renală peste 24 de ore.

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 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.

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.

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

Hipromeloză

Lactoză atomizată

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Talc

Film

Talc

Dioxid de titan (E171)

Copolimer de metacrilat de amoniu dispersie apoasă 30%

Citrat de trietil

Ponceau 4R (E124)

Indigotină (E132)

Macrogol 6000

Simeticonă emulsie apoasă 30%

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 PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 4 blistere PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.,
Str. Fabricii Nr. 124, Cluj-Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8743/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016

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>