

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pentoxifilină SR Zentiva 600 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține pentoxifilină 600 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită
Comprimate biconvexe, ovale, de culoare albă până la aproape albă, având pe una din fețe o linie mediană.
Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

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, 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

Doze

Adulți

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 Pentoxifilină SR Zentiva 600 mg de 2 ori pe zi), după mese.

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 prize (1 comprimat Pentoxifilină SR Zentiva 600 mg de 2 ori pe zi), după mese.

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 dozele.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există cerințe speciale de dozare.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală cu clearance al creatininei <30 ml/min trebuie administrate doze reduse cu aproximativ 30-50% din dozele standard, în funcție de toleranța individuală.

Insuficiență hepatică

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.

Copii și adolescenți

Pentoxifilină SR Zentiva 600 mg comprimate filmate nu este potrivit pentru utilizare la copii și adolescenți. Din cauza lipsei experienței privind administrarea pentoxifilinei la copii și adolescenți, utilizarea medicamentului nu este recomandată la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Comprimatele se înghit întregi, la aceeași oră zilnic, preferabil în timpul mesei sau imediat după masă, cu o cantitate suficientă de 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 și aritmii cardiace severe.

Hemoragii intracerebrale, hemoragii retiniene extinse sau alte hemoragii cu importanță clinică (risc de agravare a sângerărilor).

Ulcer gastric și/sau duodenal.

Diateză hemoragică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La apariția primelor semne de reacție anafilactică/anafilactoidă, administrarea Pentoxifilină SR Zentiva trebuie întreruptă imediat și trebuie informat medicul.

Este necesară atenție sporită la pacienții cu hipotensiune arterială, boală coronariană severă, aritmii cardiace sau după un infarct miocardic sau post-operator. Pentoxifilina trebuie utilizată cu precauție deoarece este posibilă apariția unui efect hipotensiv tranzitor și, în cazuri izolate, acesta poate duce la scăderea perfuziei în arterele coronare.

Este necesară atenție sporită la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min poate fi necesară scăderea dozei zilnice de pentoxifilină la unul sau două comprimate pentru a evita efectul de acumulare. La pacienții cu insuficiență hepatică poate fi necesară scăderea dozelor. 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).

Este necesară atenție sporită la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Ținând cont de potențialele reacții adverse, sunt necesare precauții la pacienții cu boli cerebrovasculare.

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

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

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

Este necesară atenție sporită la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și medicamente antivitaminice K sau antiagregante plachetare (vezi și pct. 4.5).

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

Este necesară atenție sporită la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și medicamente antidiabetice (vezi și pct. 4.5).

Este necesară o monitorizare atentă la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și ciprofloxacină (vezi pct. 4.5).

Este necesară atenție sporită la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și teofilină (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care scad tensiunea arterială (antihipertensive)

Pentoxifilina poate să crească efectul medicamentelor antihipertensive (de exemplu vasodilatatoare, simpatolitice, ganglioplegice) și al altor medicamente cu potențial de scădere a tensiunii arteriale, cu risc de hipotensiune marcată.

Anticoagulante

Pentoxifilina poate să crească efectul anticoagulantelor. Pacienții cu o tendință crescută la sângerare, din cauza administrării concomitente de medicamente anticoagulante, orice eveniment hemoragic poate fi exacerbă. Suplimentar, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de creștere a activității anticoagulante la pacienții tratați concomitent cu pentoxifilină și antivitaminice K. Prin urmare, la acești pacienți, este recomandată monitorizarea atentă a efectului anticoagulant (de exemplu, controlul frecvent al INR), în special atunci când este inițiat tratamentul cu pentoxifilină sau când se modifică doza.

Medicamente antiagregante plachetare

Potențial efect aditiv cu medicamentele inhibitoare ale agregării plachetare: din cauza riscului crescut de sângerare, administrarea concomitentă de inhibitori ai agregării plachetare (cum sunt clopidogrel, eptifibatidă, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelidă, AINS altele decât inhibitorii selectivi ai COX-2, acetilsaliciilați [AAS/LAS], ticlopidină, dipiridamol) cu pentoxifilină trebuie efectuată cu precauție.

Pentoxifilina nu trebuie administrată concomitent cu ketorolac deoarece crește riscul de sângerare și/sau prelungeste timpul de protrombină

Antidiabetice orale, insulină

După doze mari de pentoxifilină administrată injectabil, a apărut, în cazuri rare, potențarea efectului hipoglicemiant al insulinei și medicamentelor hipoglicemiantă orale. Cu toate acestea, nu s-a observat niciun efect asupra eliberării insulinei în urma administrării de pentoxifilină pe cale orală. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților care urmează tratament pentru diabet zaharat.

Teofilină

Administrarea concomitentă de pentoxifilină și teofilină poate să crească concentrațiile plasmatice ale teofilinei la unii pacienți. De aceea poate să apară o creștere a frecvenței și o intensificare a reacțiilor adverse ale teofilinei

Cimetidină

Administrarea concomitentă cu cimetidina poate crește concentrațiile plasmatice ale pentoxifilinei și ale metabolitului său activ lisofilina.

Ciprofloxacină

Administrarea concomitentă cu ciprofloxacină poate să crească concentrațiile serice de pentoxifilină la unii pacienți. Prin urmare, poate exista o creștere și o intensificare a reacțiilor adverse asociate cu co-administrarea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea pentoxifilinei în cursul sarcinii dar în cursul studiilor la animale nu s-a identificat niciun efect nedorit. Pentoxifilina nu trebuie administrată în cursul sarcinii.

Alăptarea

Pentoxifilina se excretă în laptele matern în cantități minime. Deoarece nu există suficientă experiență, posibilele riscuri și beneficii trebuie evaluate înainte de administrarea de pentoxifilină la mamele care alăptează

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

Nu se cunosc efectele pentoxifilinei asupra capacității de a conduce vehicule sau 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: $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie, leucopenie/neutropenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice, reacții anafilactice angioedem.

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

Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: agitație, tulburări ale somnului.

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: amețeli, cefalee, meningită aseptică*.

Tulburări oculare

Foarte rare: hemoragii retiniene și dezlipiri de retină, tulburări vizuale, conjunctivite.

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

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: aritmie, tahicardie, angină pectorală;

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: hemoragie**, hipotensiune.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută: bronhospasm.

Tulburări gastrointestinale

Cu frecvență necunoscută: tulburări gastrointestinale, disconfort epigastric, distensie abdominală, greață, vărsături, diaree, constipație, hipersalivație.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: colestază.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: prurit, eritem, urticarie, înroșirea feței, erupție cutanată tranzitorie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare: edeme periferice.

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: creșterea concentrației serice a transaminazelor

Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Raportările de meningită aseptică au fost predominant la pacienții cu tulburări subiacente ale țesutului conjunctiv.

**Câteva cazuri foarte rare de sângerare (de exemplu la nivelul pielii, mucoaselor) au fost raportate la pacienții tratați cu pentoxifilină cu sau fără asocierea cu medicamente anticoagulante sau inhibitori ai agregării plachetare. Aceste cazuri grave sunt predominant concentrate în zona gastro-intestinală, genito-urinară, cu localizări multiple și în zona rănilor chirurgicale și sunt asociate cu factori de risc pentru sângerare. Nu a fost stabilită o relație cauzală între tratamentul cu pentoxifilină și sângerare. Trombocitopenia a apărut 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 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

Simptomatologie

Primele manifestări apărute în caz de supradozaj acut pot fi amețeli, greață, hipotensiune arterială, tahicardie. Suplimentar, pot apărea febră, agitație, înroșirea feței, pierderea conștienței, areflexie, convulsii tonico-clonice și semne de hemoragii gastro-intestinale - vărsături „în zaț de cafea”, aritmii cardiace.

Abordare terapeutică

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.

Tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic cu atenție deosebită pentru suportul sistemului cardiovascular.

. 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.
- proprietățile leucocitelor cu importanță hemoreologică au fost modificate în studiile la animale. S-a demonstrat ca pentoxifilina crește deformabilitatea leucocitelor și inhibă aderența și activarea neutrofilelor.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Eliberarea pentoxifilinei din comprimatele cu eliberare prelungită Pentoxifilina SR 600 Zentiva se realizează în decurs de 10-12 ore, astfel încât rezultă concentrații sanguine constante. Pentoxifilina eliberată este absorbită rapid și aproape complet.

Pentoxifilina suferă fenomenul de prim pasaj hepatic, astfel încât biodisponibilitatea sistemică este de numai 20-30%.

Metabolizare

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.

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..

Eliminare

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. 60% dintr-o singură doză de pentoxifilină se elimină prin rinichi în decursul a 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. 4.3 și pct. 4.2).

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 testiculelor.

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 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 2208/15000

Povidonă 30

Talc

Stearat de magneziu

Film - Album Sepifilm 752:

Hipromeloză

Celuloză microcristalină

Stearat de polioxil 40

Dioxid de titan (E 171)

Simeticonă emulsie SE 4

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

Cutie cu 10 blistere din 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 și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA a.s.
Einsteinova 24, 85101 Bratislava,
Republica Slovacă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9192/2016/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2017

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