

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PentoHEXAL 600 Retard, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 600 mg pentoksyfiliny (*Pentoxifyllinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, podługne, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem ułatwiającym przełamywanie po obu stronach.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia ukrwienia obwodowego: miażdżyca tętnic kończyn dolnych z chromaniem przestankowym (II okres wg klasyfikacji Fontaine'a), choroba Bürgera.

Łagodne objawy niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia krążenia w siatkówce oka w przebiegu cukrzycy lub nadciśnienia, o ile nie doszło do wylewu krwi do siatkówki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Zwykle stosuje się 1200 mg pentoksyfiliny na dobę (2 tabletki PentoHEXAL 600 Retard na dobę, rano i wieczorem).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 30 do 50%, zależnie od indywidualnej tolerancji produktu leczniczego.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki, zależnie od nasilenia objawów choroby i tolerancji produktu leczniczego.

PentoHEXAL 600 Retard należy przyjmować po posiłku. Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą ilością wody. Czas leczenia ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta.

Stosowanie u dzieci

Produktu PentoHEXAL 600 Retard nie należy stosować u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na pentoksyfilinę, inne pochodne metyloksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.
  - Krwawienie o znacznym nasileniu i choroby z dużym ryzykiem krwotoków.
  - Krwotok w obrębie mózgu lub inne klinicznie istotne krwotoki (zwiększone ryzyko krwawienia).
  - Owrzodzenie żołądka i (lub) jelit.
  - Skaza krwotoczna.
  - Wylew krwi do siatkówki (zwiększone ryzyko krwawienia).
- Krwotok do siatkówki podczas leczenia pentoksyfiliną jest wskazaniem do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości produkt leczniczy należy natychmiast odstawić i powiadomić o tym lekarza.

U pacjentów ze zmniejszonym lub zmiennym ciśnieniem tętniczym krwi produkt leczniczy należy stosować ostrożnie. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami rytmu serca, niedociśnieniem tętniczym, miażdżycą naczyń wieńcowych, po zawale mięśnia sercowego lub po zabiegu chirurgicznym powinni pozostawać pod szczególnym nadzorem medycznym.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wydalanie pentoksyfiliny może być opóźnione. W takich przypadkach konieczne jest zmniejszenie dawki produktu leczniczego i odpowiednia kontrola stanu pacjenta.

Pentoksyfilinę należy stosować wyłącznie po dokonaniu dokładnej oceny ryzyka i korzyści u pacjentów, u których stwierdzono toczeń rumieniowy układowy lub kolagenozy mieszane (mieszane choroby tkanki łącznej).

Pentoksyfilinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (np. przyjmujących leki przeciwzakrzepowe) lub z zaburzeniami krzepnięcia. Podczas jednoczesnego stosowania pentoksyfiliny i antagonistów witaminy K konieczny jest ścisły nadzór i częste kontrolowanie parametrów krzepnięcia (INR) ze względu na ryzyko krwawienia (patrz także punkt 4.5).

Szczególnie dokładne kontrolowanie stanu pacjenta jest konieczne podczas jednoczesnego stosowania pentoksyfiliny z następującymi lekami (patrz także punkt 4.5):

- doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną,
- cyprofloksacyną,
- teofiliną.

Podczas leczenia pentoksyfiliną należy regularnie kontrolować morfologię krwi ze względu na ryzyko rozwoju niedokrwistości aplastycznej.

*Postępowanie w przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości (wstrząs):*

Po wystąpieniu pierwszych objawów (np. reakcji skórnych, takich jak pokrzywka, uderzenia gorąca, pobudzenie, ból głowy, zlewne poty, nudności) należy przygotować dostęp żylny.

Poza konwencjonalnym postępowaniem (takim jak ułożenie pacjenta z lekko uniesionymi nogami, utrzymywanie drożności dróg oddechowych i podanie tlenu), zalecane są następujące zabiegi: uzupełnienie objętości łożyska naczyniowego, dożylnie podanie adrenaliny i glikokortykosteroidów (np. dożylnie 250-1000 mg metyloprednizolonu) oraz leków przeciwhistaminowych.

W zależności od objawów klinicznych konieczne może być wspomaganie oddychanie, a w wypadku zatrzymania krążenia reanimacja, zgodnie z przyjętymi zasadami.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Następujące interakcje należy brać pod uwagę:

### Leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi (przeciwnadciśnieniowe)

Pentoksyfilina może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych lub leków mogących obniżać ciśnienie tętnicze krwi. Ciśnienie tętnicze może obniżyć się nadmiernie.

### Leki przeciwzakrzepowe

Pentoksyfilina może nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. U pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (na skutek przyjmowania leków przeciwzakrzepowych) konieczne jest zachowanie ostrożności. Ponadto u pacjentów otrzymujących jednocześnie pentoksyfilinę i produkt leczniczy z grupy antagonistów witaminy K (tj. warfaryna, acenokumarol) zgłaszano przypadki osłabionego krzepnięcia. Dlatego zaleca się u takich pacjentów uważne monitorowanie działania przeciwzakrzepowego, np. przez regularne kontrolowanie wartości INR, zwłaszcza na początku leczenia pentoksyfiliną lub po zmianie jej dawki.

### Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe

Pentoksyfilina może nasilać ich działanie, powodując hipoglikemię. Należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.

### Teofilina

Pentoksyfilina może powodować zwiększenie stężenia we krwi jednocześnie stosowanej teofiliny i nasilać jej działania niepożądane w czasie leczenia chorób układu oddechowego.

### Cymetydyna

Cymetydyna może zwiększać stężenie pentoksyfiliny w osoczu i nasilać jej działanie.

### Cyprofloksacyna

Cyprofloksacyna może zwiększyć u niektórych pacjentów stężenie w surowicy jednocześnie stosowanej pentoksyfiliny. Możliwe jest również zwiększenie częstości i nasilenia działań niepożądanych związanych ze skojarzonym leczeniem.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pentoksyfiliny nie należy stosować w okresie ciąży ze względu na brak wystarczającego doświadczenia (patrz punkt 5.3).

Pentoksyfilina przenika do mleka kobiecego, ale niemowlę otrzymuje tą drogą znikomą jej ilość. Nie oczekuje się wpływu na niemowlę w okresie karmienia piersią podczas stosowania pentoksyfiliny w uzasadnionych wskazaniach. Przed zastosowaniem pentoksyfiliny u kobiety karmiącej piersią należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia pentoksyfiliną mogą wystąpić wymienione niżej działania niepożądane, zgłaszane w czasie badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu pentoksyfiliny do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością, stosując następujące definicje: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko:* krótkotrwałe krwawienia (np. w obrębie skóry, błon śluzowych, żołądka i jelit)

*Bardzo rzadko:* małopłytkowość z plamicą małopłytkową i niedokrwistością aplastyczną, która może prowadzić do zgonu

*Częstość nieznana:* leukopenia

Z tego względu należy regularnie kontrolować morfologię krwi.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*Niezbyt często:* skórne reakcje nadwrażliwości (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”)

*Bardzo rzadko:* ciężkie reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, rozwijające się w ciągu kilku minut po podaniu pentoksyfiliny (tj. obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny)

Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości należy natychmiast odstawić produkt leczniczy i powiadomić o zdarzeniu lekarza.

#### Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* pobudzenie, zaburzenia snu

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Niezbyt często:* zawroty głowy, drżenie, ból głowy

*Bardzo rzadko:* parestezje, drgawki, krwawienie śródczaszkowe, aseptyczne zapalenie opon mózgowych (wydaje się, że bardziej podatni są pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi, tj. toczeń rumieniowaty układowy i kolagenozy mieszane). We wszystkich obserwowanych przypadkach objawy ustępowały po odstawieniu pentoksyfiliny.

#### Zaburzenia oka

*Niezbyt często:* zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek

*Bardzo rzadko:* krwawienie do siatkówki, odwarstwienie siatkówki

Jeśli krwawienie do siatkówki wystąpi w trakcie leczenia pentoksyfiliną, stosowanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

#### Zaburzenia serca

*Niezbyt często:* zaburzenia rytmu serca (np. tachykardia)

*Rzadko:* dławica piersiowa, duszność

#### Zaburzenia naczyńiowe

*Często:* uderzenia gorąca (zaczerwienienie twarzy, odczucie gorąca)

*Rzadko:* krwawienie (patrz działania niepożądane różnych narządów).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często:* dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty, wzdęcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym, biegunka

*Rzadko:* krwawienie z przewodu pokarmowego

*Częstość nieznana:* zaparcia

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Bardzo rzadko:* cholestaza wewnątrzwątrobowa, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz także „Badania diagnostyczne”).

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często:* świąd, rumień, pokrzywka

*Rzadko:* krwawienia do skóry i błon śluzowych

*Bardzo rzadko:* toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, pocenie się

*Częstość nieznana:* wysypka

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Rzadko:* krwawienie w obrębie dróg moczowych i (lub) rodnych

#### Badania diagnostyczne

*Rzadko:* zmniejszenie ciśnienia tętniczego

*Bardzo rzadko:* zmniejszenie aktywności aminotransferaz lub fosfatazy zasadowej, zwiększenie ciśnienia tętniczego

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Niezbyt często:* gorączka

*Rzadko:* obrzęki obwodowe

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy przedawkowania*

Zawroty głowy pochodzenia obwodowego, nudności, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, uderzenia gorąca, utrata przytomności, śpiączka, gorączka, pobudzenie, brak odruchów, drgawki toniczno-kloniczne, kwasica metaboliczna, fusowate wymioty i zaburzenia rytmu serca.

#### *Postępowanie przy przedawkowaniu*

Jeśli przedawkowanie miało miejsce niedawno, można zastosować płukanie żołądka oraz podać węgiel aktywny. Brak specyficznej odtrutki. Dializa wysokoprzepływowa jest skuteczną metodą zmniejszenia dużych stężeń pentoksyfiliny w organizmie.

Leczenie objawowe należy prowadzić w warunkach intensywnej opieki medycznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe, pochodne puryny.

Kod ATC: C04AD03

Pentoksyfilina ma właściwości przeciwwazkrzepowe, zwiększa zaopatrzenie tkanek w krew i poprawia płynność krwi. Ponadto:

- zwiększa elastyczność krwinek czerwonych,
- hamuje agregację krwinek czerwonych,
- hamuje agregację płytek krwi przez zwiększenie syntezy prostacykliny,
- zmniejsza patologicznie zwiększone stężenie fibrynogenu,
- hamuje przyleganie leukocytów do śródbłonna naczyń krwionośnych,
- zmniejsza aktywację leukocytów i wynikające z niej uszkodzenie śródbłonna,
- zmniejsza lepkość krwi.

Opisano także nieznaczne działanie rozszerzające naczynia krwionośne i nieznaczne dodatnie działanie izotropowe.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pentoksyfilina uwolniona z tabletki wchłania się szybko i niemal całkowicie z przewodu pokarmowego.

Pentoksyfilina jest prawie całkowicie metabolizowana w wątrobie, a ze względu na znaczący efekt pierwszego przejścia jej dostępność układowa wynosi zaledwie 20-30%.

Stężenie czynnego metabolitu, 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyny (metabolit I), jest dwukrotnie większe niż stężenie pentoksyfiliny.

Okres półtrwania pentoksyfiliny w osoczu wynosi około 1,6 godziny. Pentoksyfilina wydalana jest głównie przez nerki, a tylko 4% wydalane jest z kałem. Jedynie śladowe ilości pentoksyfiliny wydalane są w postaci niezmienionej.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby okres półtrwania jest wydłużony, a biodostępność zwiększona (patrz punkty 4.2 i 4.3).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

### *Toksyczność po podaniu jednorazowym*

Doustne podanie pentoksyfiliny w dawce 80 mg/kg mc. wywołuje u ludzi objawy opisane w punkcie 4.9.

Toksyczność ostra u myszy i szczurów, zależnie od drogi podawania, jest następująca:

- po wstrzyknięciu dożylnym: 0,17 do 0,23 g/kg mc.
- po wstrzyknięciu dootrzewnowym: 0,24 do 0,37 g/kg mc.
- po podaniu doustnym: 1,2 do 2,1 g/kg mc.

### *Toksyczność po podaniu wielokrotnym*

Badania toksyczności u szczurów i psów, które otrzymywały przez ponad 1 rok pentoksyfilinę w dawkach dobowych wynoszących, odpowiednio, do 1000 mg/kg mc. i 100 mg/kg mc., nie wykazały uszkodzenia narządów. Dobowe dawki wynoszące co najmniej 320 mg/kg mc. podawane przez ponad 1 rok powodowały u pojedynczych psów brak koordynacji ruchowej, niewydolność krążenia, krwotoki, obrzęk płuc oraz występowanie komórek olbrzymich w jądrach.

### *Genotoksyczność i rakotwórczość*

Długotrwałe badania działania rakotwórczego przeprowadzono na myszach i szczurach, które przez okres do 18 miesięcy otrzymywały pentoksyfilinę w dawkach dobowych do 570 mg/kg mc.. Szczury poddawano dalszym badaniom kontrolnym przez 6 miesięcy. U myszy nie zaobserwowano działania rakotwórczego. U samic szczurów obserwowano nieznaczne zwiększenie liczby łagodnych gruczolakowłókniaków sutka. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest niejasne, gdyż zwiększona częstość występujących samoistnie guzów (częściej obserwowana u starszych szczurów) ma niewielkie znaczenie statystyczne.

Nie dowiedziono mutagennego działania pentoksyfiliny.

### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

Badania na szczurach, myszach, królikach i psach nie wykazały działania teratogennego lub embriotoksycznego ani wpływu na płodność. Zastosowanie bardzo dużych dawek powodowało częstsze obumieranie płodów.

Pentoksyfilina i jej metabolity przenikają do mleka samic w okresie laktacji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kopowidon  
Hypromeloza K 15 M  
Hypromeloza K 100 M  
Talk  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PP/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/3163

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.08.1994 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6.02.2015 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**