

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Pentox 400 SR, 400 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 400 mg pentoksyfiliny (*Pentoxifyllinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek, z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie i „400” po drugiej.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Apo-Pentox 400 SR stosuje się w:

- przewlekłej chorobie obwodowych naczyń tętniczych w stadium IIb wg Fontaine'a (chromanie przestankowe), zarostowej chorobie naczyń tętniczych, gdy nie ma możliwości zastosowania innych środków, takich jak chodzenie czy zabiegi rekonstrukcyjne poprzez rozszerzenie światła naczyń, gdy nie można ich wykonać lub nie są wskazane
- zaburzeniach czynności ucha wewnętrznego (zaburzenia słuchu, nagła utrata słuchu itp.) spowodowanych zaburzeniami krążenia
- leczeniu owrzodzenia podudzi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli lekarz nie przepisał inaczej, zalecana dawka początkowa to 3 tabletki na dobę. Dawka w leczeniu podtrzymującym to zwykle 2 tabletki na dobę.

Tabletki należy przyjmować bez rozgryzania, po posiłku, popijając odpowiednią ilością płynu (około pół szklanki wody).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania pentoksyfiliny u tych pacjentów.

Niewydolność wątroby

Pentoksyfilina jest wolno wydalana u osób z zaburzeniami czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas stosowania jej u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) może być konieczne zmniejszenie dawki od 30% do 50% zwykle stosowanej dawki w zależności od indywidualnej tolerancji leku.

Inne

U pacjentów z niedociśnieniem tętniczym oraz u pacjentów z ciężką chorobą wieńcową i chorobą naczyń mózgowych leczonych produktem Apo-Pentox 400 SR należy zachować ostrożność. Lekarz zmniejszy dawkę początkową, a następnie będzie ją stopniowo zwiększał.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na pentoksyfilinę lub inne metyloksantyny lub którykolwiek z pozostałych składników tego produktu leczniczego wymienionych w punkcie 6.1.
- Pacjenci ze zwiększoną skłonnością do krwawień (zwiększonym ryzykiem krwawienia).
- Pacjenci z krwotokiem mózgowym.
- Pacjenci z rozległym krwotokiem do siatkówki (ze zwiększonym ryzykiem krwawienia).
- Pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego lub ciężkimi zaburzeniami rytmu serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli wystąpią pierwsze objawy reakcji anafilaktycznej lub rzekomoanafilaktycznej, należy przerwać przyjmowanie produktu Apo-Pentox 400 SR oraz natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Wymagane jest ścisłe monitorowanie:

- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca
- pacjentów z zawałem mięśnia sercowego
- pacjentów z ciężką chorobą wieńcową
- pacjentów z niedociśnieniem
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min.)
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby
- pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień, między innymi, np.: przyjmujący leki przeciwzakrzepowe lub z zaburzeniami krzepnięcia (patrz również punkt 4.3)
- pacjentów, którzy przyjmują pentoksyfilinę jednocześnie z antagonistami witaminy K lub inhibitorami agregacji płytek krwi (patrz również punkt 4.5)
- pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie pentoksyfilinę i leki przeciwcukrzycowe (patrz również punkt 4.5)
- pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie pentoksyfilinę i cyprofloksacynę (patrz również punkt 4.5)
- pacjentów, którzy stosują jednocześnie pentoksyfilinę i teofilinę (patrz także punkt 4.5)
- pacjentów, którzy mogą być szczególnie narażeni na ryzyko obniżenia ciśnienia krwi (na przykład pacjenci z ciężką chorobą wieńcową lub istotnym zwężeniem naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg)
- dzieci, ponieważ brak jest danych odnośnie stosowania pentoksyfiliny w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane do stosowania

W rzadkich przypadkach duże dawki pentoksyfiliny nasilały działanie hipoglikemizujące insuliny i innych leków hipoglikemicznych. Jednakże, nie odnotowano zmian w uwalnianiu insuliny po podaniu pentoksyfiliny. Z tego względu pacjenci przyjmujący leki przeciwcukrzycowe powinni być pod stałą obserwacją lekarza.

Po wprowadzeniu pentoksyfiliny do obrotu, u pacjentów stosujących pentoksyfilinę jednocześnie z antagonistami witaminy K zgłaszano zdarzenia nasilenia działania przeciwzakrzepowego. W przypadku rozpoczynania stosowania lub modyfikacji dawki pentoksyfiliny, u tych pacjentów zaleca się ściśle kontrolowanie działania przeciwzakrzepowego.

Do rozważenia

Pentoksyfilina może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi spowodowane przez leki przeciwnadciśnieniowe i inne leki, które mogą obniżać ciśnienie krwi.

Stosowanie pentoksyfiliny jednocześnie z innym lekiem zawierającym teofilinę może u niektórych pacjentów zwiększać stężenie teofiliny w osoczu i skutkować nasileniem lub zwiększeniem częstości działań niepożądanych teofiliny.

Stosowanie pentoksyfiliny jednocześnie z cyprofloksacyną może skutkować nasileniem lub zwiększeniem częstości działań niepożądanych wynikających ze skojarzonego stosowania tych leków.

Potencjalne działanie addytywne pentoksyfiliny z inhibitorami agregacji płytek krwi: ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia: należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących ten lek jednocześnie z inhibitorami agregacji płytek krwi, takimi jak klopidogrel, eptyfibatyd, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abcyksymab, anagrelid, niesteroidowe leki przeciwzapalne inne niż selektywne inhibitory COX-2, acetylosalicylany (kwas acetylosalicylowy lub acetylosalicylan lizyny), tyklopidyna, dipirydamol.

Jednoczesne stosowanie pentoksyfiliny z cymetydyną może zwiększać stężenie pentoksyfiliny i jej czynnego metabolitu I w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pentoksyfiliny u kobiet w ciąży, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Apo-Pentox 400 SR w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Pentoksyfilina przenika do mleka kobiet karmiących piersią w niewielkich ilościach. Ze względu na brak wystarczających danych, lekarz powinien dokładnie rozważyć, czy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem u kobiet karmiących piersią i stosujących pentoksyfilinę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Apo-Pentox 400 SR ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłoszono w przeprowadzonych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu pentoksyfiliny do obrotu, a ich częstość nie została określona.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia, leukopenia/ neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna lub rzekomoanafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy, aseptyczne zapalenie opon mózgowych
Zaburzenia serca	Arytmia (arytmia serca), tachykardia, dławica piersiowa
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy lub uczucie gorąca na twarzy, krwawienie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, uczucie ciężkości w żołądku, uczucie pełności w brzuchu (uczucie sytości), wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, nadmierne ślinienie się
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cholestaza wewnątrzwątrobowa (zatrzymanie żółci, płynu trawiennego wytwarzanego przez wątrobę).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Swędzenie, zaczerwienienie skóry i pokrzywka, wysypka
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz, spadek ciśnienia krwi

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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Początkowym objawem ostrego przedawkowania pentoksyfiliny mogą być nudności, zawroty głowy, tachykardia lub spadek ciśnienia. Ponadto mogą wystąpić: gorączka, pobudzenie, zaczerwienienie twarzy i uczucie gorąca na twarzy, utrata świadomości, zanik odruchów, drgawki toniczno-kloniczne oraz fusowate wymioty, które są objawem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leczenie zatrucia

Nie ma swoistej odtrutki dla pentoksyfiliny. W ramach środków, które należy zwykle podjąć w przypadku zatrucia, szczególną uwagę należy zwrócić na kontrolę ciśnienia krwi. Aby zapobiec dalszemu wchłanianiu ogólnemu substancji czynnej należy przeprowadzić płukanie żołądka lub opóźnić jej wchłanianie, podając węgiel aktywowany. W przypadku znacznego niedociśnienia, należy zastosować rozszerzoną perfuzję osocza. W razie napadów padaczkowych należy udrożnić drogi oddechowe i podać diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe; pochodne puryny
Kod ATC: C04AD03

Mechanizm działania

Pentoksyfilina poprawia przepływ krwi poprzez swoje działanie na zwiększenie zaburzonej elastyczności erytrocytów, zmniejszając ich agregację, zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza stężenie fibrynogenu, zmniejsza przyleganie leukocytów do śródbłonka, aktywację leukocytów i wynikające z niej uszkodzenie śródbłonka oraz zmniejsza lepkość krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pentoksyfilina podana doustnie wchłania się szybko i prawie całkowicie. Pokarm nie wpływa na ilość wchłoniętej pentoksyfiliny, jednak w przypadku zażycia bezpośrednio przed posiłkiem wchłanianie jest wolniejsze.

Maksymalne stężenie substancji czynnej i metabolitów występuje we krwi po około 1 godzinie.

Po podaniu produktu Apo-Pentox 400 SR, pentoksyfilina i jej metabolity osiągają w czasie od 2 do 4 godzin od podania maksymalne stężenia, które pozostają niezmienione przez wiele godzin.

Dystrybucja

Pentoksyfilina nie wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników wynosi 168 l. Dystrybucja substancji czynnej do tkanek ciała jest stosunkowo jednorodna. Po wielokrotnym podaniu, wydaje się, że lek nie kumuluje się w tkankach.

Metabolizm

Pentoksyfilina jest metabolizowana w wątrobie. W wyniku metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę, pentoksyfilina ulega szybkiej przemianie z powstaniem wielu czynnych metabolitów wykazujących analogiczne działanie. Główne metabolity to:

metabolit I - 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyna;

metabolit V - 1-(3-karboksypropylo)-3,7-dimetyloksantyna.

Stężenie tych metabolitów we krwi jest od 5 do 8 razy większe niż stężenie pentoksyfiliny.

Farmakokinetyka pentoksyfiliny i *metabolitu I* zależy od dawki, lecz nie jest liniowa. Okres półtrwania i powierzchnia pola pod krzywą AUC zwiększa się wraz z dawką. Kinetyka eliminacji *metabolitu V* nie jest zależna od dawki.

W przypadku niewydolności nerek lub wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku jest możliwa kumulacja metabolitów.

Okres półtrwania pentoksyfiliny wynosi od 0,4 do 0,8 godzin, okres półtrwania metabolitów od 1 do 1,6 godziny.

Eliminacja

Większość podanej dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu (głównie *metabolit I*). Tylko około 4% wydalana jest z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania pentoksyfiliny w fazie eliminacji jest wydłużony, a bezwzględna biodostępność jest zwiększona.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek metabolit jest wydalany wolniej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania toksyczności ostrej wykazały wartości LD₅₀ u myszy 195 mg/kg mc. po podaniu dożylnym, i 1385 mg/kg mc. po podaniu doustnym, u szczurów 230 mg/kg mc. po podaniu dożylnym i 1770 mg/kg mc. po podaniu doustnym. Oznacza to, że toksyczność pentoksyfiliny jest mała.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej nie wykazały związku między podawaniem pentoksyfiliny zwierzętom laboratoryjnym przez rok, a toksycznym uszkodzeniem narządów. Szczurom podawano

dawki do 1000 mg/kg mc. na dobę, a psom dawki do 100 mg/kg mc. na dobę. W badaniu, w którym pentoksyfilinę podawano psom przez rok w dawkach większych niż 320 mg/kg mc. na dobę obserwowano słabą koordynację ruchów, niewydolność krążenia, krwawienia, obrzęk płuc i obecność komórek olbrzymich w badaniach mikroskopowych.

Rakotwórczość

U myszy, którym podawano doustne dawki pentoksyfiliny większe niż 450 mg/kg masy ciała, codziennie przez ponad 18 miesięcy nie zaobserwowano skutków rakotwórczych.

U samic szczurów, które otrzymywały doustnie dawki dobowe pentoksyfiliny przekraczające 450 mg/kg masy ciała przez ponad 18 miesięcy nastąpił wzrost liczby łagodnych gruczolakowłóknaków piersi. Jednak spontaniczne, łagodne gruczolakowłóknaki piersi często występują u starszych szczurów.

Mutagenność

W badaniach rekombinacji *in vitro* na bakteriach (różne szczepy *Salmonella*; test Ames) nie wykazano działania mutagennego pentoksyfiliny.

Reprodukcja

Wykonano badania dotyczące rozrodczości na szczurach, myszach i królikach. Zwierzętom podawano pentoksyfilinę w dawkach do 7 razy większych niż dawki zwykle stosowane u ludzi. Nie stwierdzono by pentoksyfilina zaburzała płodność lub powodowała uszkodzenia płodów.

Teratogenność

Wykonano badania teratogenności na szczurach i królikach, którym podawano doustnie pentoksyfilinę w dawkach odpowiednio 25 i 10 razy większych niż dawki dobowe zwykle stosowane u ludzi. Nie stwierdzono wad rozwojowych u myszy.

U samic szczurów otrzymujących największe dawki obserwowano zwiększenie liczby przypadków resorpcji płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 2208K 100 M
Magnezu stearynian
Krzemu dwutlenek koloidalny.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek.
Woda oczyszczona
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze pokojowej, tj. od 15 do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE zamknięty nakrętką z PP.

30 tabletek – 1 pojemnik po 30 tabletek

90 tabletek – 1 pojemnik po 90 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Sokratesa 13D lok. 27

01-909 Warszawa

Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8923

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/08/2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08/06/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO