CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łagodzenie dolegliwości powodowanych przez długotrwałe zaburzenia krążenia tętniczego i tętniczo-żylnego kończyn o etiologii miażdżycowej i cukrzycowej (u pacjentów z miażdżycą tętnic, chromaniem przestankowym, zmianami naczyniowymi w przebiegu cukrzycy, zakrzepowo-zarostowym zapaleniem naczyń, owrzodzeniem podudzi, odmrożeniami).
Apo-Pentox 400 SR nie leczy przyczyn choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli
Zwykle stosuje się 400 mg (1 tabletkę) trzy razy na dobę. U niektórych pacjentów, szczególnie w terapii podtrzymującej dawka wystarczająca to jedna tabletka, 400 mg dwa razy na dobę. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 1200 mg (3 tabletki).
Pełna skuteczność produktu leczniczego może wystąpić dopiero po okresie podawania wynoszącym od 2 do 4 tygodni. Zaleca się stosowanie produktu leczniczego co najmniej przez 8 tygodni.

Nasilenie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub przewodu pokarmowego jest zależne od przyjętej dawki. Jeśli takie działania wystąpią, należy stosować 400 mg (1 tabletkę) dwa razy na dobę. Jeśli działania niepożądane nie ustąpią, należy zdecydować o przerwaniu stosowania pentoksyfiliny.

Apo-Pentox 400 SR przyjmuje się z posiłkiem lub niezwłocznie po posiłku. Tabletkę należy połknąć w całości i popić dużą ilością wody.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Dzieci: Produktu leczniczego nie należy podawać dzieciom.

Szczególne grupy pacjentów: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) może być konieczne zmniejszenie dawki do 30-50% dawki standardowej w zależności od indywidualnej tolerancji leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną punkcie 6.1.
Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów po niedawno przebytym zawale mięśnia sercowego lub udarze mózgu, z krwawieniami o znacznym nasileniu i chorobami z dużym ryzykiem krwotoków, z wylewem krwi do siatkówki oka, z nadwrażliwością na metyloksantyny: kofeinę, teofilinę lub teobrominę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne
Do dolegliwości spowodowanych długotrwałym zmniejszeniem przepływu obwodowego w kończynach często dołączają się inne, wynikające ze zmian miażdżycowych w naczyniach serca lub mózgu. Pentoksyfilina może być bezpiecznie stosowana u pacjentów z niedokrwieniem mózgu lub mięśnia sercowego. Niekiedy, w czasie stosowania produktu leczniczego zdarzają się nagłe obniżenia ciśnienia krwi. Mogą wtedy wystąpić zawroty głowy, złe samopoczucie, dławica piersiowa, arytmia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niedociśnieniem lub niewyrównanym ciśnieniem krwi.

U pacjentów leczonych jednocześnie pentoksyfiliną i warfaryną należy częściej badać czas protrombinowy.

Pacjenci stosujący jednocześnie pentoksyfilinę i produkty lecznicze zawierające teofilinę powinni pozostawać pod opieką lekarza. Należy często kontrolować czy nie występują objawy przedawkowania teofiliny. Może być konieczne zmniejszenie dawki.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym, przebytej chorobie wrzodowej żołądka lub jelit, po wylewie krwi do mózgu lub siatkówki oka, powinni poinformować o tym lekarza. Może być konieczne okresowe badanie krwi (hematokryt, hemoglobina).

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego u dzieci nie zostały potwierdzone.

Pentoksyfilina może być bezpiecznie stosowana jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi, blokującymi receptory ß-adrenergiczne, glikozydami naparstnicy, lekami moczopędnymi, przeciwcukrzycowymi i przeciwarytmicznymi. U niektórych pacjentów, obserwowano nieznaczne obniżenie ciśnienia krwi. Zaleca się okresowe badanie ciśnienia krwi u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe. Jeśli jest to konieczne, lekarz może zmniejszyć dawkę produktu leczniczego obniżającego ciśnienie krwi.

W przypadku niewydolności nerek lub wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku możliwa jest kumulacja metabolitów. Dawkę pentoksyfiliny należy określić ze szczególną ostrożnością.

Palenie tytoniu zmniejsza skuteczność leczenia pentoksyfiliną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów stosujących jednocześnie pentoksyfilinę i warfarynę, inne leki przeciwzakrzepowe lub inhibitory agregacji płytek krwi, stwierdzono nieliczne przypadki krwawienia i (lub) wydłużenia czasu protrombinowego, (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie pentoksyfiliny i produktów leczniczych zawierających teofilinę zwiększa stężenie teofiliny we krwi i nasila jej toksyczność (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie przeprowadzono odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych obserwacji u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią
Pentoksyfilina przenika do mleka kobiecego i może powodować działania niepożądane u niemowlęcia. Należy zalecić przerwanie karmienia piersią w okresie stosowania produktu Apo-Pentox 400 SR lub zdecydować o zastosowaniu innego leku produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Szczególnie w początkowym okresie przyjmowania pentoksyfiliny, w okresie zmiany dawki lub leku mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia. Należy poinstruować pacjenta, że może być konieczne okresowe wstrzymanie się od prowadzenia samochodów, obsługi maszyn oraz innych czynności wymagających sprawności psychofizycznej.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane zgłoszono w przeprowadzonych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość nie została określona.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia serca	Arytmia, tachykardia, dławica piersiowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, aseptyczne zapalenie opon mózgowych*
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia żołądka i jelit, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, rumień, pokrzywka, uderzenia gorąca
Zaburzenia naczyniowe	Krwawienie**, niedociśnienie
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Cholestaza
Zaburzenia psychiczne	Pobudzenie, zaburzenia snu
Zaburzenia układu oddechowego	Skurcz oskrzeli

Opis wybranych działań niepożądanych
* Aseptyczne zapalenie opon mózgowych występowało zwykle u pacjentów z zaburzeniami tkanki łącznej
** Bardzo rzadko zgłaszano występowanie krwawienia (np. ze skóry, błon śluzowych) u pacjentów leczonych pentoksyfiliną w monoterapii lub z antykoagulantami albo inhibitorami agregacji płytek krwi. W ciężkich przypadkach dochodzi zwykle do krwawienia z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, z obszarów ciała z licznymi ranami, w tym chirurgicznymi, w związku z wystąpieniem czynników ryzyka krwawień. Związek przyczynowy pomiędzy leczeniem pentoksyfiliną i krwawieniem nie został ustalony. Trombocytopenia wystąpiła w pojedynczych przypadkach.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu lub w wyniku zatrucia pentoksyfiliną może wystąpić nagłe zaczerwienienie twarzy, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, drgawki, senność, utrata świadomości, gorączka lub pobudzenie. Należy wywołać u chorego wymioty, następnie podać węgiel aktywowany, ułożyć chorego z lekko uniesionymi nogami i w zależności od nasilenia objawów, niezwłocznie wezwać lekarza lub pogotowie ratunkowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Pentoksyfilina jest syntetyczną pochodną metyloksantyny. Jej działanie polega na zwiększeniu elastyczności krwinek czerwonych, które dzięki temu łatwiej krążą w naczyniach włosowatych o średnicy bliskiej średnicy krwinki. W wyniku hamowania syntezy tromboksanu, a także nasilenia syntezy prostacykliny, pentoksyfilina zmniejsza agregację płytek krwi. Nasila fibrynolizę, zmniejsza stężenie fibrynogenu. Stabilizuje błony leukocytów wielojądrowych, zmniejsza odczyn zapalny hamując ich aktywację oraz zmniejsza ich zdolność zamykania drobnych naczyń w warunkach zmniejszonego przepływu krwi (wstrząs septyczny, zapalenie opon mózgowych). Pentoksyfilina zmniejsza lepkość krwi, rozszerza naczynia krwionośne, działa przeciwzakrzepowo. Skutkiem tego działania jest poprawa przepływu krwi w naczyniach kończyn dolnych, naczyniach mózgowych i zmniejszenie zaburzeń ukrwienia siatkówki oka. Polepszenie przepływu krwi w naczyniach wiąże się ze zwiększeniem dopływu tlenu do tkanek. Pentoksyfilina wydłuża dystans chromania przestankowego, łagodzi bóle nocne w przypadkach długotrwałego niedokrwienia kończyn dolnych, przyspiesza gojenie owrzodzeń niedokrwiennych.

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.
Po podaniu doustnym wodnego roztworu, pentoksyfilina jest wchłaniana prawie całkowicie. Maksymalne stężenie substancji macierzystej 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 nie zmienione przez wiele godzin.

Dystrybucja
Pentoksyfilina nie wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników wynosi 168 l. Pentoksyfilina przenika do mleka kobiecego.

W badaniach na zwierzętach – szczurach i psach, stężenie pentoksyfiliny w mózgu, sercu, wątrobie, płucach, nerkach i mięśniach szkieletowych było podobne, co wskazuje na podobną dystrybucję i eliminację ze wskazaniem na nieznaczną kumulację 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 wydala się w postaci metabolitów w moczu (głównie *metabolit V*). Tylko około 4% wydala się z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Wyniki badań przedstawiono w tabeli.

Gatunek zwierząt	Droga podania	LD_{50} (mg/kg)
Myszy	p.o.	1385
Myszy	i.v.	197
Myszy	i.p.	239
Szczury (SD)	p.o.	1772
Szczury (SD)	i.v.	231

Objawy toksyczności po podaniu doustnym: ślinotok, przyspieszone oddychanie, drgawki toniczno-kloniczne, niedowład.

Po podaniu dożylnym króliki przeżywały dawkę 50 mg. Objawy toksyczności były podobne jak u szczurów.
Psy przeżywały po podaniu dawki 160 mg dożylnie i 320 mg po podaniu dootrzewnowym. Objawy toksyczności: agresja, ataksja po podaniu doustnym oraz agresja, niepokój, wymioty i biegunka po podaniu dożylnym.

Toksyczność podostra
Wykonano sześciotygodniowe badania na psach, którym podawano pentoksyfilinę dożylnie w dawkach do 63 mg/kg mc./dobę przez 5 dni w tygodniu. Stwierdzono następujące objawy toksyczności występujące każdego dnia i trwające przez około 30 minut po podaniu: częste oblizywanie warg, wymioty, zaburzenia koordynacji ruchów i osłabienie.

Toksyczność przewlekła
Wykonano badania na psach, którym podawano pentoksyfilinę w dawkach do 400 mg/kg mc./dobę w okresie do 12 miesięcy. Osiem psów (spośród 30 badanych) otrzymujących największe dawki padło

na skutek braku łaknienia. Obserwowano następujące objawy toksyczności: wymioty, zaburzenia koordynacji ruchów, częste oblizywanie warg i zaburzenia zachowania.
Wykonano badania na szczurach. Zwierzętom podawano pentoksyfilinę w dawkach do 10 000 ppm/dobę przez okres do 12 miesięcy. Osiem spośród 160 badanych zwierząt padło. Nie stwierdzono objawów toksyczności charakterystycznych dla pentoksyfiliny.

Rakotwórczość
Długotrwałe badania wykonano na myszach i szczurach, którym podawano pentoksyfilinę w dawkach do 570 mg/kg mc./dobę (dawka 24 razy większa niż dawka zwykle stosowana u ludzi). W innym badaniu myszy i szczury otrzymywały pentoksyfilinę w dawce 24 mg/kg mc./dobę przez 18 miesięcy. Szczury obserwowano przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania leku. Nie stwierdzono zmian nowotworowych u myszy.
W badaniach prowadzonych na samicach szczurów odnotowano statystycznie zwiększoną zachorowalność na gruczolakowłókniaka sutka. Znaczenie kliniczne tych obserwacji w odniesieniu do ludzi jest niepewne, ponieważ analogiczne zmiany nowotworowe często występują u starych szczurów.

Mutagenność
W badaniach rekombinacji *in vitro* na bakteriach (różne szczepy *Salmonella*; test Amesa) nie wykazano mutagenności 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.
Choć toksyczność pentoksyfiliny wykazana w badaniach na zwierzętach nie zawsze występuje u ludzi, Apo-Pentox 400 SR można stosować u kobiet w ciąży tylko, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

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

22.07.2020