

pentoxifilina

EMS S/A

Comprimido revestido de liberação prolongada

400 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pentoxifilina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

pentoxifilina.....400 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev lib prol

*povidona, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, vermelho de eritrosina laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A pentoxifilina é indicada em:

- doenças oclusivas arteriais periféricas e distúrbios arteriovenosos de natureza aterosclerótica ou diabética (ex. claudicação intermitente, dor em repouso) e distúrbios tróficos (úlceras nas pernas e gangrena);
- alterações circulatórias cerebrais (sequelas de arteriosclerose cerebral, como: dificuldade na concentração, vertigem e comprometimento da memória), estados isquêmicos e pós-apopléticos;
- distúrbios circulatórios do olho ou ouvido interno, associados a processos vasculares degenerativos e a comprometimento da visão ou audição.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da pentoxifilina foi estabelecida na indicação registrada para doenças vasculares periféricas em estudos controlados com placebo utilizando dose diária de 1200 mg/dia tanto para doença arterial periférica [“Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermitente claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients.” (Porter, J.M. 1982)] quanto para doença venosa e ulceração das pernas [“Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg.” (Colgan, M.P. 1990)]. Estudos clínicos realizados utilizando pentoxifilina em ampla faixa de indicações foram resumidos e revisados [“Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy.” (Ward, A 1987)]. Não há dúvida que a pentoxifilina administrada oralmente na dose total de 1200 mg/dia seja efetiva no tratamento médico de uma ampla faixa de distúrbios vasculares.

Os estudos a seguir também demonstraram a eficácia da pentoxifilina: “A controlled study on the effect of pentoxifylline and an ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease.” (HARTMANN, A. 1988); “Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline.” (BLUME, J. 1992); “Efficacy and safety of pentoxifylline in geriatric patients with intermittent claudication.” (CROWDER, J. E. 1989); “Intravenous treatment of chronic peripheral occlusive arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial of pentoxifylline.” (RUDOFISKY, G. 1989) “Pentoxifylline in cerebrovascular dementia.” (BLACK, R. S. 1992); “Ensaio clínico comparando a ação da pentoxifilina e da cinarizina no tratamento das labirintopatias.” (GANANÇA, M. M. 1989).

Referências bibliográficas

- J. M. PORTER, et al. Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients. Am Heart J., 1982;104(1):66-72.
- M.P. Colgan, Dornandy JA, Jones PW, Schraibman IG, Shanik DG, Young RAL. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. Br Med J 1990; 300:972-5.

- A. WARD, CLISSOLD, S. P. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*, 1987, 34(1):50-97.
- A. HARTMANN, et al. A controlled study on the effect of pentoxifylline and an ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease. *Angiology*, 1988 39(5):449-57.
- J. BLUME, et al. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J. Med.*, 1992, 23(6):417-32.
- J. E. CROWDER, et al. Efficacy and safety of pentoxifylline in geriatric patients with intermittent claudication. *Angiology*, 1989 40(9):795-802.
- G. RUDOFISKY, et al. Intravenous treatment of chronic peripheral occlusive arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial of pentoxifylline. *Angiology*, 1989 40(7):639-49.
- R. S. BLACK, et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1992, 40(3):237-44.
- M. M. GANANÇA, et al. Ensaio clínico comparando a ação da pentoxifilina e da cinarizina no tratamento das labirintopatias. *Rev. Bras. Clin. Ter.*, 1986. 15(10):337-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A pentoxifilina 400 mg é um agente hemorreológico que aumenta a deformabilidade eritrocitária prejudicada, reduz a agregação eritrocitária e plaquetária, reduz os níveis de fibrinogênio, reduz a adesividade dos leucócitos ao endotélio, reduz a ativação dos leucócitos e o consequente dano endotelial resultante e reduz a viscosidade sanguínea.

Consequentemente, a pentoxifilina 400 mg promove a perfusão da microcirculação pela melhora da fluidez sanguínea e pelo desenvolvimento dos efeitos antitrombóticos.

A resistência periférica pode ser levemente reduzida se a pentoxifilina for administrada em altas doses ou por infusão rápida. A pentoxifilina exerce um leve efeito inotrópico positivo no coração.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, a absorção de pentoxifilina é rápida e praticamente completa.

Após a absorção quase completa, a pentoxifilina sofre metabolismo de primeira passagem.

A biodisponibilidade absoluta do produto original é $19 \pm 13\%$. A concentração plasmática do principal metabólito ativo 1-(-5-hidroxihexil)-3,7-dimetilxantina (metabólito I) é o dobro da concentração plasmática da substância original, com o qual está em equilíbrio bioquímico de oxidação - redução reversível. Por esta razão, a pentoxifilina e o metabólito I devem ser considerados como uma unidade ativa, sendo que a disponibilidade da substância ativa é significativamente maior.

A meia-vida de eliminação da pentoxifilina após administração oral ou intravenosa é de aproximadamente 1,6 horas.

A pentoxifilina é completamente metabolizada e mais de 90% é eliminada por via urinária sob a forma de metabólitos polares hidrossolúveis não-conjugados. A excreção dos metabólitos é retardada em pacientes com função renal severamente prejudicada.

Em pacientes com função hepática prejudicada, a meia-vida de eliminação da pentoxifilina é prolongada e a biodisponibilidade absoluta encontra-se aumentada.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Estudos de toxicidade aguda mostraram que os valores de DL50 em camundongos são: 195 mg/Kg de peso corpóreo após administração intravenosa e 1385 mg/Kg de peso corpóreo após administração oral, respectivamente, e em ratos são: 230 mg/Kg de peso corpóreo após administração intravenosa e 1770 mg/Kg de peso corpóreo após administração oral, respectivamente. Isto significa que a toxicidade da pentoxifilina é baixa.

Toxicidade crônica

Os estudos de toxicidade crônica não mostraram nenhuma lesão de órgão relacionada à toxicidade da pentoxifilina após administração durante 1 ano a ratos em doses de 1000 mg/Kg de peso corpóreo e a cães em doses diárias de 100 mg/Kg de peso corpóreo. Em um estudo, após doses de 320 mg/Kg de peso corpóreo ou maiores, administradas a cães durante 1 ano, vários animais mostraram perda de coordenação, insuficiência circulatória, hemorragias, edema pulmonar ou células gigantes nos testes.

Mutagenicidade

O teste de mutagenicidade (teste de Ames, teste do micronúcleo, teste UDS) não revelou nenhuma evidência de efeito mutagênico.

Carcinogenicidade

Em camundongos nos quais foram administradas doses orais de pentoxifilina de 450 mg/Kg de peso corpóreo diariamente durante 18 meses, não foram reveladas indicações de efeitos carcinogênicos. Em ratas recebendo doses orais de pentoxifilina de 450 mg/Kg de peso corpóreo diariamente durante 18 meses, foi observado um aumento do número de fibroadenomas mamários benignos. Entretanto, fibroadenomas mamários benignos ocorrem com frequência espontaneamente em ratas mais velhas.

Toxicologia na reprodução

Foi observado um aumento do número de óbitos intrauterinos em ratas tratadas com doses extremamente altas. Todavia, estudos de reprodução em camundongos, ratos, coelhos e cães, em geral, não evidenciaram teratogenicidade, embriotoxicidade ou qualquer prejuízo da fertilidade ou no desenvolvimento perinatal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A pentoxifilina 400 mg é contraindicada em pacientes com:

- hipersensibilidade à pentoxifilina, a outras metilxantinas ou a algum de seus excipientes;
- hemorragias maciças (risco de aumento da hemorragia);
- hemorragia retiniana extensa (risco de aumento da hemorragia);
- durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aos primeiros sinais de reação anafilática/anafilatoide, pentoxifilina 400 mg deve ser descontinuada e o médico deverá ser informado.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Gravidez

São insuficientes os dados de estudos do uso de pentoxifilina 400 mg na gestação. Portanto, pentoxifilina 400 mg não deve ser usada em gestantes.

Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

A pentoxifilina é excretada no leite materno em pequenas quantidades, mas por não existirem dados suficientes, o médico deve avaliar cuidadosamente o risco/benefício antes de administrar pentoxifilina 400 mg a mulheres que estejam amamentando.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Crianças

Não se dispõe da experiência sobre o uso de pentoxifilina 400 mg em crianças.

Grupos de risco

É necessária uma cuidadosa monitorização em pacientes com:

- arritmia cardíaca severa;
- infarto agudo do miocárdio;

- hipotensão;
- comprometimento da função renal (clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min);
- comprometimento severo da função hepática
- tendência aumentada a hemorragias devido, por exemplo, ao uso de medicamentos anticoagulantes ou distúrbios na coagulação. Vide também “Contraindicações”;
- tratamento concomitante com pentoxifilina e antagonistas da vitamina K (vide “Interações Medicamentosas”);
- tratamento concomitante com pentoxifilina e agentes antidiabéticos (vide “Interações Medicamentosas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito hipoglicemiante da insulina ou dos antidiabéticos orais pode ser potencializado (risco aumentado de hipoglicemia) com o uso concomitante de pentoxifilina 400 mg. Portanto, pacientes com diabetes mellitus sob medicação devem ser cuidadosamente monitorizados.

Foram reportados casos pós-comercialização de aumento da atividade anticoagulante em pacientes tratados concomitantemente com pentoxifilina e antagonistas da vitamina K. Recomenda-se monitorização da atividade anticoagulante nestes pacientes quando a pentoxifilina for introduzida ou a dosagem for alterada.

Deve-se considerar que o efeito anti-hipertensivo e de outros medicamentos com potencial de diminuição da pressão arterial pode ser potencializado com o uso de pentoxifilina 400 mg.

Em alguns pacientes, a administração concomitante da pentoxifilina e teofilina pode aumentar os níveis plasmáticos de teofilina. Isto pode levar a um aumento ou intensificação dos efeitos adversos associados à teofilina.

Alimentos

Não há dados relevantes relatados de interação com alimentos.

Testes laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de pentoxifilina em testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor rosa, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros, durante ou após as refeições, com um pouco de líquido (aproximadamente ½ copo de água).

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e ao abrigo da luz e umidade.

Posologia

A princípio, a posologia e o modo de administração são baseados no tipo e na gravidade do distúrbio circulatório e na tolerância individual do paciente ao medicamento.

A posologia é, geralmente, baseada nas seguintes orientações e é determinada pelo médico de acordo com as necessidades individuais.

A dose usual é de um comprimido revestido de pentoxifilina 400 mg duas ou três vezes ao dia, via oral.

Não se dispõe de experiência sobre o uso de pentoxifilina 400 mg em crianças.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de pentoxifilina 400 mg administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Posologia para situações especiais

Em pacientes com comprometimento importante da função renal (clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min), pode ser necessário reduzir a dose diária em 30% a 50%. A redução precisa implementada irá variar de acordo com a tolerância do paciente ao medicamento.

Em pacientes com comprometimento severo da função hepática, é necessária uma redução da dose, de acordo com a tolerância individual.

O tratamento deve ser iniciado com baixas doses em pacientes com hipotensão ou em pacientes cuja circulação é instável, assim como em pacientes que apresentam risco especial decorrente de uma redução da pressão arterial (por ex. pacientes com doença coronariana grave ou estenose relevante dos vasos sanguíneos que nutrem o cérebro); em tais casos, a dose deve ser aumentada somente de forma gradual.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose, ele deverá tomá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte o paciente deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estas reações adversas foram reportadas em estudos clínicos ou pós-comercialização. As frequências são desconhecidas.

Sistema/órgão/classe: Reação Adversa

Investigações: elevação das transaminases, hipotensão (queda da pressão sanguínea).

Distúrbios cardíacos: arritmia, taquicardia, angina pectoris.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: trombocitopenia (trombopenia)

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, dor de cabeça, meningite asséptica.

Distúrbios gastrointestinais: distúrbio gastrointestinal, desconforto epigástrico (sensação de pressão gástrica), distensão abdominal (plenitude), náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: prurido, eritema (vermelhidão da pele), urticária.

Distúrbios vasculares: “flush” (ondas de calor), hemorragia (sangramentos).

Distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática, reação anafilactoide, angioedema (edema angioneurótico), broncoespasmo, choque anafilático.

Distúrbios hepatobiliares: colestase intra-hepática.

Distúrbios psiquiátricos: agitação, distúrbio do sono.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas iniciais de superdose com pentoxifilina podem ser náusea, vertigem, taquicardia ou hipotensão. Além disso, podem ser observados sinais como febre, agitação, rubor, perda de consciência, arreflexia, convulsões tônico-clônicas e, como sinal de hemorragia gastrointestinal pode ocorrer vômito tipo “borra de café”.

Tratamento

Ainda não existe antídoto específico para superdosagem com pentoxifilina. Caso a ingestão tenha acabado de ocorrer, pode-se tentar prevenir a absorção sistêmica do ingrediente ativo pela eliminação primária do fármaco (ex. lavagem gástrica) ou pelo atraso da sua absorção (ex. carvão ativado).

O tratamento da superdosagem aguda e a prevenção de complicações podem necessitar monitoração intensiva geral e específica e medidas terapêuticas.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.0496

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

Ou

Fabricado por: **CPM CONCESSIONÁRIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A**
São Paulo/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



bula-prof-024341-EMS-v0

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2016	1563478/16-7	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada Cartucho com 20, 30, 60*, 90*, 450 e 500 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 400 mg
09/04/2021	1362299/21-4	(10452) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada Cartucho com 20, 30, 60*, 90*, 450 e 500 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 400 mg
-	-	(10452) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada de 400 mg. Embalagem contendo 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar