

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pentoxifyllin STADA® 600 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 600 mg Pentoxifyllin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette
Weiße, bikonvexe, oblongförmige Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine (Claudicatio intermittens), wenn andere Therapiemaßnahmen wie z.B. ein Gehtraining, gefäßblumeneröffnende und/oder rekonstruktive Verfahren nicht durchzuführen bzw. nicht angezeigt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2-mal täglich je 1 Retardtablette (entsprechend 1200 mg Pentoxifyllin pro Tag) eingenommen.

Für Patienten mit niedrigen oder schwankenden Blutdruckwerten können besondere Dosierungsanweisungen erforderlich sein.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist eine Verringerung der Dosierung erforderlich, die vom Arzt entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung und der Verträglichkeit individuell festzulegen ist.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) ist eine Dosisanpassung auf 50–70% der Normdosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit vorzunehmen, z.B. durch Einnahme von 2-mal täglich 400 mg Pentoxifyllin anstelle von 2-mal täglich 600 mg Pentoxifyllin.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten werden unzerkaut nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung ist dem individuellen Krankheitsbild anzupassen und wird vom Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Methylxanthine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akuter Herzinfarkt
- intrazerebrale Blutung oder andere klinisch relevante Blutungen (erhöhtes Blutungsrisiko)
- Ulzera im Magen und/oder Darmbereich

- hämorrhagische Diathese
- Netzhautblutungen (erhöhtes Blutungsrisiko).

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Pentoxifyllin auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei den ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu benachrichtigen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Koronarsklerose, nach Herzinfarkt oder postoperativ nach chirurgischen Eingriffen.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) sollte Pentoxifyllin nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pentoxifyllin mit oralen Antikoagulanzen (Vitamin-K-Antagonisten) ist aufgrund des Blutungsrisikos eine sorgfältige Überwachung und eine häufige Kontrolle der Gerinnungswerte (INR) erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5).

Patienten, die gleichzeitig mit Pentoxifyllin und oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, müssen sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wegen der Gefahr des Auftretens aplastischer Anämien während einer Pentoxifyllin-Behandlung sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock)

Bei ersten Anzeichen (z.B. kutane Reaktionen wie Urtikaria, Flush, Unruhe, Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Übelkeit) einen venösen Zugang schaffen. Neben den gebräuchlichen Notfallmaßnahmen wie Kopf-Oberkörper-Tieflage, Freihalten der Atemwege und Applikation von Sauerstoff sind medikamentöse Sofortmaßnahmen wie die intravenöse Volumensubstitution, Epinephrin (Adrenalin) i.v., Glukokortikoide (z.B. 250–1000 mg Methylprednisolon i.v.) sowie Histaminrezeptorantagonisten indiziert.

Je nach Schwere der klinischen Symptomatik können künstliche Beatmung und bei Kreislaufstillstand Reanimation entsprechend den üblichen Empfehlungen erforderlich sein.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) oder bei schweren Leberfunktionsstörungen kann es zur verzögerten Ausscheidung von Pentoxifyllin kommen. Eine entsprechende Überwachung ist erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antihypertensiva

Pentoxifyllin kann die Wirkung von Antihypertensiva oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial verstärken, eine verstärkte Blutdrucksenkung ist möglich.

Antikoagulanzen

Pentoxifyllin kann die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsbereitschaft aufgrund gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Arzneimitteln können eventuell auftretende Blutungen verstärkt werden. Außerdem sind bei Patienten, die gleichzeitig mit Pentoxifyllin und Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) behandelt wurden, Fälle von verstärkter Gerinnungshemmung berichtet worden. Daher wird empfohlen, bei solchen Patienten die gerinnungshemmende Wirkung sorgfältig (z.B. durch regelmäßige Kontrolle der INR) zu überwachen, besonders wenn eine Therapie mit Pentoxifyllin begonnen oder die Dosierung geändert wird.

Orale Antidiabetika, Insulin

Verstärkte Senkung des Blutzuckers ist möglich, so dass hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Die Blutzuckereinstellung sollte in individuell festzulegenden Abständen kontrolliert werden.

Theophyllin

Erhöhte Blutspiegel von Theophyllin sind möglich, so dass bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen Nebenwirkungen von Theophyllin verstärkt in Erscheinung treten können.

Cimetidin

Erhöhung der Pentoxifyllin-Plasmaspiegel und Wirkungsverstärkung von Pentoxifyllin ist möglich.

Ciprofloxacin

Nach gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Pentoxifyllin wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Pentoxifyllin gemessen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Pentoxifyllin soll während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da keine ausreichenden Erfahrungen mit schwangeren Frauen vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Während der Stillzeit geht Pentoxifyllin in die Muttermilch über, allerdings erhält der Säugling nur äußerst geringe Mengen des Wirkstoffes, so dass bei begründeter Anwendung in der Stillzeit Wirkungen beim Säugling nicht zu erwarten sind. Vor der Anwendung von Pentoxifyllin bei stillenden Frauen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Pentoxifyllin können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie mit thrombozytopenischer Purpura und u. U. fataler aplastischen, Panzytopenie. Deshalb sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (siehe Nebenwirkungen der Haut).

Sehr selten: schwere, innerhalb von Minuten nach Gabe von Pentoxifyllin auftretende anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen wie Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock.

Bei den ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu benachrichtigen.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen.

Sehr selten: Intrakranielle Blutungen, Parästhesien und Konvulsionen.

Symptomatik einer aseptischen Meningitis, prädisponiert scheinen hierfür Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein. Nach Absetzen von Pentoxifyllin war die Symptomatik bei allen beobachteten Fällen reversibel.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Konjunktivitis
Sehr selten: Netzhautblutung, Netzhautablösung.

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Pentoxifyllin auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzrhythmusstörungen (wie z.B. Tachykardien)

Selten: Angina pectoris, Dyspnoe.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Flush.

Selten: Blutungen (siehe Nebenwirkungen verschiedener Organe).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magendruck, Durchfall.

Selten: Magen- und Darmblutungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: intrahepatische Cholestase, Anstieg von Leberenzymen (siehe Untersuchungen).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Erythem, Urtikaria.

Selten: Haut- und Schleimhautblutungen.

Sehr selten: epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Schwitzen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: urogenitale Blutungen.

Untersuchungen

Selten: erniedrigter Blutdruck.

Sehr selten: Transaminasen oder alkalische Phosphatase erhöht, erhöhter Blutdruck.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Fieber.

Selten: Periphere Ödeme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Schwindel, Brechreiz, Blutdruckabfall, Tachykardie, Flush, Bewusstlosigkeit, Fieber, Agitation, Areflexie, tonisch-klonische Krämpfe, kaffeesatzartiges Erbrechen sowie Arrhythmien.

Therapie einer Intoxikation

Falls die Überdosierung noch nicht lange zurückliegt, kann eine Magenspülung vorgenommen oder die weitere Resorption des Wirkstoffs durch die Anwendung von Aktivkohle verzögert werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, so dass die Therapie symptomatisch erfolgt. Zur Vermeidung von Komplikationen kann eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich sein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Vasodilatoren, Purin-Derivate
ATC-Code: C04AD03

Pentoxifyllin verbessert die Fließeigenschaften des Blutes durch die Senkung der erhöhten Blutviskosität und hat weitere pharmakologische Eigenschaften, die erklärt werden durch

- Erhöhung der gestörten Erythrozytenverformbarkeit durch Hemmung der Phosphodiesterase mit konsekutivem Anstieg von intrazellulärem cAMP und ATP sowie Hemmung der Erythrozytenaggregation
- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Senkung des pathologisch erhöhten Plasmafibrinogenspiegels
- Hemmung der Leukozytenaktivierung und der Adhäsivität von Leukozyten am Gefäß-Endothel.

Studien zur Untersuchung des Effektes von Pentoxifyllin auf die kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und/oder Mortalität liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird das freigesetzte Pentoxifyllin rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten *first-pass*-Effekt, so dass die

systemische Verfügbarkeit nur bei 20–30% liegt.

Pentoxifyllin wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Der aktive Hauptmetabolit 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin (Metabolit I) ist im Plasma in zweifach höheren Konzentrationen als die Muttersubstanz messbar und steht mit dieser in einem reversiblen biochemischen Gleichgewicht. Deshalb sind Pentoxifyllin und Metabolit I als wirksame Einheit zu betrachten. Pentoxifyllin unterliegt einer biphasischen Elimination; die initiale Halbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 0,4–0,8 h, die der Metaboliten 1,0–1,6 h. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Pentoxifyllin wird mit ca. 1,6 Stunden angegeben. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal, nur 4% werden fäkal eliminiert. Unverändertes Pentoxifyllin wird nur in Spuren ausgeschieden.

Bei stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die absolute Bioverfügbarkeit erhöht (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dosen von 80 mg/kg Körpergewicht p.o. zeigten beim Menschen die im Abschnitt 4.9 aufgeführten Anzeichen der Überdosierung (siehe auch dort).

In chronischen Toxizitätsuntersuchungen ließen sich nach Verütterung von Pentoxifyllin über 1 Jahr bei Ratten bis täglich 1000 mg/kg KG und bei Hunden bis täglich 100 mg/kg KG keine substanzbedingten toxischen Organschäden erkennen. Bei Dosierungen über 1 Jahr von täglich 320 mg/kg KG oder darüber wurden an einzelnen Hunden Inkoordination, Kreislaufversagen, Hämorrhagien, Lungenödem oder Riesenzellen in den Tests festgestellt.

In Mutagenitätsuntersuchungen mit Pentoxifyllin ergaben sich keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potenzial an Mäusen und Ratten verliefen negativ.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Hunden durchgeführt. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte auf teratogene Schäden, Embryotoxizität und Beeinflussung der Fertilität. In sehr hohen Dosen wurde eine erhöhte Resorptionsrate beobachtet. Pentoxifyllin und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Copovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVDC-Aluminium Blisterpackungen.
Originalpackung mit 30, 50 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummern

28122.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

03.06.1994/24.07.2004

10. Stand der Information

Juni 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin