

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **JAMP Pentoxifylline SR**

Comprimés à libération prolongée de pentoxifylline
Comprimés à libération prolongée, 400 mg, voie orale

Norme maison

Agent vasoactif

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :
14 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273114

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Non applicable.	
-----------------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSE.....	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	7
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8

8.1	Aperçu des effets indésirables	8
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	8
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	8
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	9
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	9
9.3	Interactions médicament-comportement	9
9.4	Interactions médicament-médicament	9
9.5	Interactions médicament-aliment	10
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	10
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1	Mode d'action	11
10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	11
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
14	ESSAIS CLINIQUES	14
14.1	Essais cliniques par indication.....	14
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	14
15	MICROBIOLOGIE	15
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	15
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	20
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline) est indiqué dans :

- le traitement symptomatique des patients atteints de troubles vasculaires périphériques occlusifs chroniques des membres. Chez ces patients, la pentoxifylline peut soulager les signes et les symptômes associés à l'altération du débit sanguin, comme la claudication intermittente ou les ulcères trophiques.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité du pentoxifylline chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#). En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et commencer avec la dose la plus faible, vu la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline) est contre-indiquée chez les patients :

- ayant une hypersensibilité à la pentoxifylline ou à d'autres xanthines comme la caféine, la théophylline et la théobromine ou à l'un des autres ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou tout composant du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- ayant subi un infarctus aigu du myocarde;
- présentant une coronaropathie grave, lorsque le médecin juge que la stimulation myocardique pourrait être dangereuse;
- présentant une hémorragie cérébrale ou rétinienne récente;
- présentant des ulcères gastroduodénaux ou ayant des antécédents récents d'ulcères gastroduodénaux.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Étant donné que la pentoxifylline subit un métabolisme étendu dans le foie et est éliminée par les reins, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une

insuffisance hépatique ou rénale marquée. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale moins grave doivent être surveillés de près lors du traitement par la pentoxifylline et pourraient avoir besoin de doses plus faibles.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée de JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline) est de 400 mg administrés deux fois par jour après les repas. La dose d'entretien habituelle est de 400 mg administrés deux ou trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser une dose maximale de 400 mg administrés trois fois par jour.

JAMP Pentoxifylline SR peut prendre jusqu'à deux mois pour obtenir des résultats complets.

Les effets secondaires touchant l'appareil digestif et le système nerveux central sont liés à la dose. Si les patients présentent ces effets, il est recommandé de réduire la dose à un comprimé deux fois par jour (800 mg/jour). Si les effets secondaires persistent à cette dose plus faible, l'administration de JAMP Pentoxifylline SR doit être interrompue.

Considérations pour les populations particulières

Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

Personnes âgées : En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et commencer avec la dose la plus faible, vu la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux chez cette population.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), réduire la dose à 400 mg une fois par jour.

Insuffisance hépatique : Les renseignements posologiques ne peuvent pas être fournis aux patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.4 Administration

Les comprimés JAMP Pentoxifylline SR à 400 mg doivent être avalés entiers et pris après un repas.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible. Par contre, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, le patient doit sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose à l'heure prévue. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps.

5 SURDOSE

Des cas de surdosage avec la pentoxifylline ont été signalés chez des enfants et des adultes. Les symptômes semblent liés à la dose. Ils sont généralement survenus 4 à 5 heures après l'ingestion du médicament et ont duré environ 12 heures. La plus grande quantité ingérée était de 80 mg/kg; des cas de bouffées vasomotrices, d'hypotension, de convulsions, de somnolence, de perte de conscience, de fièvre et d'agitation sont survenus. Tous les patients se sont rétablis.

On ne connaît aucun antidote spécifique. En plus du traitement symptomatique et du lavage gastrique, il faut porter une attention particulière à l'assistance respiratoire, au maintien de la tension artérielle générale et à la maîtrise des convulsions avec le diazépam administré par voie intraveineuse. Du charbon activé a été utilisé pour adsorber la pentoxifylline chez les patients ayant ingéré une surdose de médicament.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé (libération prolongé) / 400 mg	Laque d'aluminium FD&C Rouge n° 3, hydroxyéthyl cellulose, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, povidone, talc et dioxyde de titane.

Comprimés JAMP Pentoxifylline SR à 400 mg : comprimé rose vif, en forme de capsule, biconvexe, pelliculé, à libération prolongée, portant l'inscription en relief « PEN » d'un côté et « 400 » de l'autre.

Les comprimés JAMP Pentoxifylline SR à 400 mg sont disponibles en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Arythmies

Les patients atteints d'arythmies cardiaques graves doivent être surveillés de près lors du traitement par la pentoxifylline.

Maladie artérielle des membres

Les patients atteints d'une maladie artérielle occlusive chronique des membres présentent souvent d'autres manifestations de l'artériosclérose. La pentoxifylline a été utilisée de façon sécuritaire pour le traitement des maladies artérielles périphériques chez les patients atteints de coronaropathie et de maladies vasculaires cérébrales concomitantes, mais on a signalé occasionnellement des cas d'angine de poitrine, d'hypotension et d'arythmie. Les essais contrôlés ne montrent pas que la pentoxifylline entraîne ces effets indésirables plus souvent que le placebo, mais comme il s'agit d'un dérivé de la méthylxanthine, il est possible que certains patients présentent de telles réponses.

Tension artérielle basse ou instable

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline) aux patients chez qui la tension artérielle est basse ou instable. Chez ces patients, toute augmentation de dose doit se faire graduellement et une surveillance étroite est requise.

Sang

Les patients sous warfarine doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine, alors que ceux qui présentent d'autres facteurs de risque compliqués par l'hémorragie (p. ex. intervention chirurgicale récente, ulcères gastroduodénaux, saignements cérébraux ou rétiniens)

doivent subir régulièrement des examens visant à déceler tout signe de saignement, dont l'évaluation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné que la pentoxifylline subit un métabolisme étendu dans le foie, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique marquée. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique moins grave doivent être surveillés de près lors du traitement par la pentoxifylline et pourraient avoir besoin de doses plus faibles.

Système immunitaire

Aux premiers signes d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde, il faut cesser l'administration de JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline).

Fonction rénale

Étant donné que la pentoxifylline est éliminée par les reins, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale marquée. Les patients atteints d'une insuffisance rénale moins grave doivent être surveillés de près lors du traitement par la pentoxifylline et pourraient avoir besoin de doses plus faibles.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des études de reproduction menées chez le rat, la souris et le lapin avec des doses jusqu'à 23, 2 et 11 fois supérieures à la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain n'ont fait état d'aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effet néfaste pour le fœtus dus à la pentoxifylline. Il a été démontré que le médicament traverse la barrière hématoplacentaire chez la souris. Aucune expérience adéquate n'a été menée chez la femme enceinte.

L'utilisation de la pentoxifylline n'est donc pas recommandée chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir, à moins que les bienfaits escomptés du traitement pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

La pentoxifylline et ses principaux métabolites sont excrétés dans le lait maternel après l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de pentoxifylline. Il faut avertir la patiente de mettre fin à l'allaitement ou d'arrêter le médicament, selon l'importance que revêt pour elle le traitement.

7.1.3 Enfants

D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité du pentoxifylline chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie.

7.1.4 Personnes âgées

La pentoxifylline doit être administrée avec prudence aux patients âgés, car les concentrations plasmatiques maximales de pentoxifylline et de ses métabolites sont modérément plus élevées dans ce groupe d'âge. La fréquence de certains effets indésirables est légèrement accrue chez les personnes âgées. Il est donc recommandé d'ajuster la dose avec soin. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables décrits dans les sections ci-dessous ont été observés lors des essais cliniques ou après la commercialisation du produit. L'effet indésirable le plus souvent signalé lors de l'utilisation de la pentoxifylline est la nausée (14 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle. Les événements indésirables ci-dessous observés au cours des essais cliniques sont considérés comme fréquents et sont survenus à une fréquence supérieure à 1 %. Les signes/symptômes marqués d'un astérisque ont été observés à une fréquence de 1 % à 3 %.

Troubles gastro-intestinaux : nausées (14 %), vomissements (3,4 %), gêne abdominale*, ballonnements*, diarrhée*, dyspepsie*.

Troubles du système nerveux : étourdissements/sensation de tête légère (9,4 %), maux de tête (4,9 %).

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices*.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Les événements indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques sont survenus à une fréquence inférieure à 1 % et sont indiqués ci-dessous; pour certains événements indésirables (avec le symbole †), le lien de causalité était incertain.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : leucopénie‡.

Troubles cardiaques : douleur thoracique, dyspnée‡, œdème‡.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : maux d'oreille‡.

Troubles oculaires : vision trouble‡, scotome‡, larmoiement, conjonctivite‡.

Troubles gastro-intestinaux : sensation de brûlure abdominale, douleur abdominale, flatulences, constipation‡, brûlures d'estomac, salivation‡, sécheresse buccale/soif‡, mauvais goût dans la bouche‡.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fièvre, faiblesse, transpiration.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite‡.

Épreuves de laboratoire : variation du poids‡.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie‡.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs ou spasmes musculaires, maux de dos, crampes aux jambes.

Troubles du système nerveux : somnolence/envie de dormir, tremblements, agitation, insomnie, crises convulsives[±], méningite aseptique[±].

Troubles mentaux : anxiété[±], confusion[±], dépression[±].

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, laryngite, congestion nasale, mal de gorge/enflure des glandes du cou[±].

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit[±], éruption cutanée[±], urticaire[±], œdème de Quincke[±].

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension[±], hémorragie.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Quelques rares événements ont été signalés spontanément à l'échelle mondiale depuis la commercialisation en 1972. Bien qu'ils aient été observés dans des circonstances où il n'était pas possible d'établir un lien de causalité avec la pentoxifylline, ils sont indiqués ici à titre informatif pour les médecins.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : pancytopénie, purpura, thrombopénie, anémie, anémie aplasique.

Troubles cardiaques : arythmie, angine de poitrine, tachycardie.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, jaunisse, cholestase.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et choc anaphylactique.

Épreuves de laboratoire : augmentation des enzymes hépatiques, diminution du fibrinogène sérique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de cimétidine et de pentoxifylline entraîne une concentration plasmatique plus élevée de pentoxifylline, ce qui peut être dû à une augmentation de la biodisponibilité orale (la cimétidine produit cette augmentation en réduisant la clairance orale apparente). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP1A2, comme la ciprofloxacine et la fluvoxamine, peut augmenter l'exposition à la pentoxifylline. L'utilisation de la pentoxifylline avec des anticoagulants peut augmenter le risque de saignement.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans cette section repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. des médicaments contre-indiqués).

Antihypertenseurs : La pentoxifylline peut potentialiser l'action des antihypertenseurs. Il faut surveiller la tension artérielle des patients qui prennent ces agents, et une diminution de la dose des antihypertenseurs peut s'avérer nécessaire.

Sympathomimétiques : L'administration concomitante d'autres xanthines ou de sympathomimétiques peut provoquer une stimulation excessive du système nerveux central (SNC).

Théophylline : L'administration concomitante de pentoxifylline et de médicaments contenant de la théophylline entraîne une augmentation des taux de théophylline et une toxicité de la théophylline chez certaines personnes. Surveiller les taux de théophylline lors de l'instauration du traitement par la pentoxifylline ou d'un changement de dose.

Érythromycine : Il n'existe aucune donnée disponible sur l'interaction possible de la pentoxifylline et de l'érythromycine. Par contre, l'administration concomitante d'érythromycine et de théomycine a entraîné une élévation significative des concentrations sériques de théophylline accompagnées de réactions toxiques.

Hypoglycémiants : Chez les patients sous hypoglycémiants, un ajustement modéré de la dose de ces agents peut être nécessaire lorsqu'on prescrit de la pentoxifylline.

Anticoagulants : Des cas de saignement ou de prolongation du temps de prothrombine ont été signalés chez des patients traités par la pentoxifylline, avec ou sans anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants ou inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Les patients sous warfarine doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine, tandis que ceux qui présentent d'autres facteurs de risque compliqués par une hémorragie (p. ex. une intervention chirurgicale récente) doivent subir régulièrement des examens visant à déceler tout signe de saignement, dont l'évaluation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine.

Antiacides : Chez les patients qui présentent des effets secondaires touchant l'appareil digestif, il est possible d'administrer des antiacides en association avec la pentoxifylline. Dans une étude de biodisponibilité comparative, aucune interférence des antiacides sur l'absorption de la pentoxifylline n'a été observée.

Cimétidine : Pendant l'utilisation concomitante de cimétidine et de pentoxifylline, il a été démontré que la cimétidine augmente de façon significative la concentration plasmatique (à l'état d'équilibre) de pentoxifylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables.

Inhibiteurs du CYP1A2 : L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (y compris la ciprofloxacine ou la fluvoxamine) peut augmenter l'exposition à la pentoxifylline.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La pentoxifylline est un dérivé des xanthines. Elle appartient à un groupe de médicaments vasoactifs qui améliorent le débit sanguin périphérique et accentuent ainsi l'oxygénation des tissus périphériques. Le mécanisme par lequel la pentoxifylline exerce cet effet n'est pas élucidé, mais il semble que les facteurs suivants soient en cause :

1. À l'instar des autres dérivés des xanthines, la pentoxifylline relaxe certains muscles lisses, y compris ceux des vaisseaux périphériques, ce qui entraîne une vasodilatation ou prévient les spasmes. Le rôle de cette action peut cependant être limité chez les patients atteints d'une maladie artérielle obstructive chronique si la dilatation des vaisseaux périphériques est déjà à son maximum.
2. La pentoxifylline améliore la flexibilité des globules rouges. Une telle amélioration contribue probablement à accentuer la capacité du sang à circuler dans les vaisseaux périphériques (action hémorhéologique). Les études *in vivo* et *in vitro* ayant porté sur la pentoxifylline ont permis d'observer cette propriété, mais il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre celle-ci et l'amélioration clinique des patients atteints de maladies vasculaires périphériques.
3. La pentoxifylline favorise la désagrégation plaquettaire.

L'amélioration de la flexibilité des globules rouges et la désagrégation plaquettaire contribuent à diminuer la viscosité du sang.

10.2 Pharmacodynamie

D'après les résultats des études *in vitro* (où la pentoxifylline a été ajoutée à du sang de volontaires humains) et des études *in vivo* (où la pentoxifylline a été administrée par voie orale ou intraveineuse à des patients atteints d'une maladie vasculaire périphérique), la pentoxifylline peut améliorer l'altération de la flexibilité des érythrocytes. Selon toute évidence, les mécanismes possibles associés à cet effet seraient attribuables à l'adénosine triphosphate (ATP) intracellulaire, puisqu'une carence en ATP diminue la flexibilité et vice versa. La pentoxifylline augmente la concentration intracellulaire en ATP des érythrocytes.

La méthode de Born a démontré que chez les humains, la pentoxifylline inhibe l'agrégation plaquettaire stimulée par l'ADP.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La pentoxifylline est presque entièrement absorbée après son administration orale. La concentration maximale initiale de pentoxifylline est atteinte 2 à 3 heures après l'administration d'un comprimé à 400 mg de pentoxifylline à libération prolongée.

La consommation d'aliments avant l'administration de pentoxifylline en ralentit l'absorption sans cependant la diminuer.

Métabolisme

Le médicament subit un métabolisme étendu.

Élimination

Les produits de la biotransformation sont presque exclusivement éliminés par les reins.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 -30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

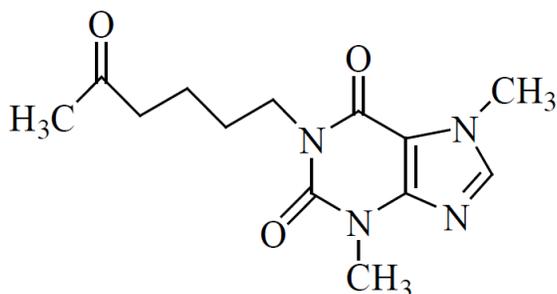
Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	pentoxifylline
Nom chimique :	3,7-dihydro-3,7-diméthyl-1-(5-oxohexyl)-1H-purine-2,6-dione
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{13}H_{18}N_4O_3$ et 278,3 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

La pentoxifylline est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, soluble dans l'eau, librement soluble dans le chlorure de méthylène et faiblement soluble dans l'éthanol (96%). Son point de fusion se situe entre 103 et 107 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Étude chez des sujets à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à deux voies, à quatre périodes, à dose unique, entièrement reproductible, croisée de comprimés à libération prolongée de ^{Pr}JAMP Pentoxifylline SR, 400 mg (JAMP Pharma Corporation) et de comprimés à libération prolongée de ^{Pr}PENTOXIFYLLINE SR, 400 mg (AA Pharma Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins (n = 35) et féminins (n = 4), indiens d'Asie, en bonne santé et dans des conditions à jeun. Les données de biodisponibilité comparative des 39 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentée dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Pentoxifylline (1 x 400 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC _T (ng·h/mL)	934.48 1220.68 (84.40)	1020.73 1273.22 (82.73)	91.6	82.0-102.2
AUC _I (ng·h/mL)	1201.38 1519.82 (74.32)	1232.11 1496.16 (74.65)	97.5	86.5-109.9
C _{max} (ng/mL)	177.12 207.48 (61.82)	216.23 246.20 (53.45)	81.9	74.1-90.6
T _{max} ³ (h)	1.00 (0.25 - 9.00)	0.83 (0.25 - 4.00)		
T _½ ⁴ (h)	6.69 (90.08)	5.94 (58.43)		

¹ ^{Pr}JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline) comprimés à libération prolongée, 400 mg (JAMP Pharma Corporation).

² ^{Pr}PENTOXIFYLLINE SR (pentoxifylline) comprimés à libération prolongée, 400 mg (AA Pharma Inc)

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) uniquement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

Étude chez des sujets nourris

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à deux voies, à quatre périodes, à dose unique, entièrement reproductible, croisé de comprimés à libération prolongée de ^{Pr}JAMP Pentoxifylline SR, 400 mg (JAMP Pharma Corporation) et de comprimés à libération prolongée de ^{Pr}PENTOXIFYLLINE SR, 400 mg (AA Pharma Inc.) a été menée chez des sujets adultes, masculins, indiens d'Asie, en bonne santé et dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les données de biodisponibilité comparative des 28 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentée dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Pentoxifylline (1 x 400 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Ratio des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
AUC _T (ng·h/mL)	1010.10 1314.78 (118.71)	999.36 1355.70 (114.39)	101.1	88.7-115.2
AUC _i (ng·h/mL)	1260.29 1693.11 (119.01)	1145.98 1511.59 (103.21)	110.0	94.7-127.7
C _{max} (ng/mL)	184.52 236.06 (83.11)	213.57 282.01 (86.70)	86.4	73.4-101.7
T _{max} ³ (h)	4.00 (0.17 - 12.00)	3.50 (0.33 – 12.00)		
T _½ ⁴ (h)	7.81 (250.15)	4.92 (79.48)		

¹ ^{Pr}JAMP Pentoxifylline SR (pentoxifylline) comprimés à libération prolongée, 400 mg (JAMP Pharma Corporation).

² ^{Pr}PENTOXIFYLLINE SR (pentoxifylline) comprimé à libération prolongée, 400 mg (AA Pharma Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) uniquement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

Trois études de biodisponibilité comparative ont été menées auprès de volontaires humains en bonne santé – une chez des sujets à jeun (1 x 400 mg), une après un repas (1 x 400 mg) et une à l'état d'équilibre (1 x 400 mg toutes les 8 heures pour un total de 13 doses). La vitesse et le degré d'absorption de la pentoxifylline ont été mesurés et comparés après une seule dose orale (Tableau 2 – Étude menée chez des sujets à jeun et Tableau 3 – Étude menée chez des sujets nourris) ou plusieurs doses orales (Tableau 4 – Étude à l'état d'équilibre) de JAMP Pentoxifylline SR ou de Trental. Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

Tableau 2 – Étude menée chez des sujets à jeun :

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
Paramètre	PENTOXIFYLLINE SR	Trental*	Rapport des moyennes (%)**
ASC_T (ng.h/mL)	443 488 (49)	434 460 (35)	101,9
C_{max} (ng/mL)	67,6 72,1 (38)	67,4 70,8 (32)	100,6
T_{max} (h)	3,26 (95)	2,72 (114)	-
t_{1/2} (h)***	0,72 (91)	0,42 (90)	-

* Trental (Hoechst-Roussel) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada.

** Basé sur l'estimation des moyennes géométriques selon méthode des moindres carrés.

*** Estimée en ajustant les données à un modèle monocompartimental.

Tableau 3 – Étude menée chez des sujets nourris :

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
Paramètre	PENTOXIFYLLINE SR	Trental*	Rapport des moyennes (%)**
ASC_T (ng.h/mL)	497 559 (55)	493 557 (52)	98,2
C_{max} (ng/mL)	93,9 100 (35)	84,4 92,2 (41)	107,1
T_{max} (h)	3,27 (69)	4,08 (68)	-
t_{1/2} (h)***	0,85 (76)	1,10 (91)	-

* Trental (Hoechst-Roussel) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada.

** Basé sur l'estimation des moyennes géométriques selon méthode des moindres carrés.

*** Estimée en ajustant les données à un modèle monocompartimental.

Tableau 4 – Étude à l'état d'équilibre :

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes (%)**
	PENTOXIFYLLINE SR	Trental*	
ASC _T (ng.h/mL)	554 612 (50)	543 625 (54)	102,0
C _{max} (ng/mL)	140 159 (55)	125 138 (46)	112,1
C _{min} (ng/mL)	22,5 30,0 (91)	27,5 32,3 (83)	84,3
T _{max} (h)	1,81 (56)	2,50 (54)	-
Fluctuation (%)	169 (28)	151 (35)	-

* Trental (Hoechst-Roussel) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada.

** Basé sur l'estimation des moyennes géométriques selon méthode des moindres carrés.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Tableau 5 – Toxicité aiguë

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Orale	1 385
	Intraveineuse	197
	Intrapéritonéale	239
Rat (SD)	Orale	1 772
	Intraveineuse	231

La toxicité était caractérisée par un ptyalisme chez les animaux qui avaient reçu les doses orales, une respiration rapide ou irrégulière, des convulsions tonico-cloniques et une parésie.

Les lapins ont survécu à des doses de 50 mg par voie i.v.; les signes et les symptômes de toxicité étaient semblables à ceux observés chez le rat. Les chiens ont survécu à des doses de 160 mg par voie i.v. et de 320 mg par voie orale. Ils ont présenté les symptômes suivants : agressivité et ataxie après l'administration orale; agressivité, peur, vomissements et diarrhée après l'administration i.v.

Toxicité subaiguë et chronique

Souris – administration i.v. pendant 14 jours

Des groupes de 8 femelles âgées de 12 semaines ont reçu de la pentoxifylline à 0, 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour. Une souris du groupe ayant reçu la dose la plus élevée est morte après 6 jours. La

mort a été précédée de dyspnée et de convulsions cloniques. Les autres animaux de ce groupe ont présenté une diminution de leur activité spontanée et gardaient leurs yeux fermés.

Souris – administration orale pendant 78 semaines

Quatre groupes de 20 mâles et femelles ont reçu de la pentoxifylline à 0, 50, 150 ou 450 mg/kg/jour incorporée à leur ration alimentaire. Cinq animaux de chaque sexe ont été sacrifiés dans chacun des groupes après 26 et 52 semaines. Après 78 semaines, les animaux restants ont été gardés en observation pendant 13 semaines sans médicament. Les mâles qui avaient reçu la dose élevée présentaient une plus grande fréquence de bronchectasie, de kystes rénaux, d'atrophie testiculaire, de dilatation de la vessie et d'hyperplasie de la moelle osseuse que les témoins. Les femelles du groupe ayant reçu la dose élevée présentaient une plus grande fréquence de bronchectasie, de dégénérescence graisseuse du foie, de dégénérescence graisseuse et d'amyloïdose du rein, d'hyperplasie de la rate, d'hyperplasie et de fibrose de la moelle osseuse et d'ostéoporose que les témoins.

Une fréquence accrue de tumeurs bénignes des ovaires et de l'utérus a été observée, ainsi qu'un angiosarcome hépatique chez un animal de chaque sexe dans le groupe traité par la dose élevée.

Rat – administration i.v. pendant 14 jours

Des groupes de 10 femelles ont reçu de la pentoxifylline à 0, 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour. Quatre des 10 rates qui recevaient 100 mg/kg gardaient les yeux fermés et présentaient une baisse d'activité spontanée, une démarche chancelante, du ptyalisme et des convulsions tonico-cloniques. Ces 4 rates sont mortes et l'autopsie a révélé la présence d'hémorragies pulmonaires.

Rat – administration i.v. pendant 30 jours

Des groupes de 10 mâles et de 10 femelles ont reçu de la pentoxifylline à 0, 10, 25 ou 50 mg/kg/jour. Une légère baisse du cholestérol et du cholestérol estérifié a été observée chez les mâles qui recevaient les doses de 25 et 50 mg/kg, alors qu'une légère hausse de la glycémie moyenne était notée avec les doses de 25 et 50 mg/kg chez les femelles. Une dégénérescence périlobulaire du foie avec formation de gouttelettes d'hyaline a été observée dans tous les groupes, mais elle semblait plus accentuée chez les rats mâles traités par les deux doses les plus élevées.

Les femelles qui ont reçu la dose maximale ont présenté une fréquence accrue de calcification des tubes rénaux.

Rat – administration orale pendant 78 semaines

Des groupes de 70 mâles et 70 femelles ont reçu de la pentoxifylline à 0, 50, 150 ou 450 mg/kg/jour incorporée à leur ration alimentaire. Cinq animaux de chaque sexe ont été sacrifiés dans chacun des groupes après 52 et 78 semaines. Après 78 semaines, les animaux restants ont été gardés en observation pendant 26 semaines sans recevoir d'autres doses de pentoxifylline. Une baisse significative du gain pondéral a été observée dans le groupe qui recevait la dose moyenne; à la fin du suivi de 6 mois, le poids s'était normalisé. Dans le groupe traité par la dose élevée, le gain pondéral était moindre. À la fin de la période de suivi de 6 mois, le poids des femelles s'était normalisé, mais pas celui des mâles. Le taux de mortalité chez les mâles traités par la dose élevée avait augmenté de façon significative. La cause du décès était similaire tant chez les animaux traités que chez les témoins, mais ceux qui avaient reçu de la pentoxifylline présentaient plus souvent des stries congestives du foie, une cardiosclérose et des cicatrices cardiaques, une dilatation de l'utérus et une atrophie de la thyroïde (femelles seulement). Les tumeurs de cellules interstitielles des testicules étaient plus nombreuses

dans le groupe traité par la dose élevée, mais la différence n'était pas significative. Il y avait une hausse significative des fibroadénomes mammaires (femelles) dans le groupe traité par la dose élevée.

Chien – administration i.v. pendant 30 jours

Des groupes de 3 mâles et de 3 femelles Beagle ont reçu de la pentoxifylline à 0, 10, 25 et 63 mg/kg à raison de 5 jours par semaine pendant 6 semaines. Après l'injection du médicament, les chiens se léchaient les babines, et présentaient des vomissements, un manque de coordination, de la crainte et une accélération de la fréquence cardiaque liée à la dose. Une certaine dégénérescence des tubes rénaux et une congestion du foie ont été observées avec les doses de 25 et 63 mg/kg. La dose la plus élevée a également entraîné une congestion de la rate.

Chien – administration orale pendant 1 an

Des groupes de 3 mâles et de 3 femelles Beagle ont reçu de la pentoxifylline à 0, 32, 100, 320 ou 400 mg/kg/jour. L'administration du médicament donnait lieu à un manque de coordination, à du ptyalisme et à une modification du caractère. Les doses de 320 et 400 mg/kg ont entraîné des décès causés par des hémorragies ou un œdème pulmonaire focal ou important, ainsi qu'une congestion marquée de la muqueuse intestinale. Une acétonurie a été observée de la 2^e à la 26^e semaine chez certains chiens des 3 groupes traités par les doses les plus élevées. À la 52^e semaine, l'acétonurie ne pouvait plus être détectée. La formation de cellules géantes dans les testicules a été observée chez 2 chiens qui sont morts dans le groupe traité par la dose de 320 mg/kg. Un granulome des ganglions lymphatiques est apparu chez 1 chien du groupe témoin et chez 2 autres qui recevaient la dose de 320 mg/kg.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Souris – administration i.v.

Des souris ont reçu de la pentoxifylline à 0, 12,5, 25 ou 50 mg/kg du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour de la lactation. Les animaux ont tous été sacrifiés entre les 21^e et 23^e jours. Certains petits de la génération F₁ ont été élevés et accouplés. Les femelles et les petits de la génération F₂ ont été élevés jusqu'au sevrage, puis sacrifiés. Tous les autres petits de la génération F₁ ont été sacrifiés à la 10^e semaine. Aucun effet significatif n'a été observé sur la gestation et le développement des fœtus.

Rat – administration orale

Des groupes de 10 mâles et de 20 femelles ont reçu de la pentoxifylline à 0, 57, 170 ou 570 mg/kg/jour au cours des 10 semaines qui ont précédé l'accouplement et également pendant toute la gestation et la lactation. Cinquante pour cent des femelles ont été sacrifiées au 13^e jour de la gestation, et les autres ont pu continuer à s'occuper de leurs petits jusqu'au sevrage.

Le nombre des résorptions, surtout les résorptions précoces, était plus grand dans les groupes qui avaient reçu la dose élevée. Ce groupe comportait aussi moins de petits élevés jusqu'au sevrage.

Rat – administration orale et i.v.

Des groupes de 20 femelles ont reçu de la pentoxifylline à 0, 57, 100 ou 570 mg/kg par voie orale ou à 0,8, 3,2 ou 12,5 mg/kg par voie i.v., du 6^e ou du 7^e jour jusqu'au 16^e jour de la gestation. L'étude sur l'administration i.v. regroupait deux groupes témoins. Un de ces groupes a reçu un volume de NaCl physiologique semblable à celui des groupes traités, alors que l'autre n'était pas traité du tout. Au 20^e jour de la gestation, les fœtus ont été retirés par césarienne. Le nombre des fœtus était significativement moindre dans le groupe traité par la dose orale la plus élevée et le nombre des sites de résorptions était accru. Aucune anomalie fœtale n'a été observée. La dose i.v. la plus élevée a entraîné une légère baisse du nombre de fœtus et une hausse des résorptions.

Rat – administration orale

Des groupes de 20 à 24 femelles gravides ont reçu de la pentoxifylline à 0, 57, 170 ou 570 mg/kg par sonde gastrique à compter du 17^e jour de la gestation jusqu'à 21 jours après la mise bas. Tous les animaux ont été sacrifiés entre les 21^e et 23^e jours. Aucun effet du médicament n'a été observé.

Lapin – administration i.v. et orale

Des groupes de 10 femelles gravides ont reçu de la pentoxifylline à 0, 0,26, 5,80 ou 265 mg/kg/jour par voie orale ou à 1,0, 3,2 ou 10 mg/kg par voie i.v. Aucun effet du médicament n'a été observé.

Pharmacologie :

L'administration intraveineuse de 10 mg/kg de pentoxifylline a produit une brève, mais importante baisse de la tension artérielle (TA) chez le chien. Des doses de 5 à 15 mg/kg de pentoxifylline par voie i.v. ont entraîné une hausse de la fréquence cardiaque et une baisse de la résistance périphérique liées à la dose, qui ont persisté pendant 30 à 60 minutes. Chez le chien, le chat et le rat, les doses i.v. de 1 à 3 mg/kg de pentoxifylline ont maintenu la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la respiration pratiquement inchangées, tandis que des doses plus élevées de pentoxifylline (14 à 25 mg/kg par voie i.v.) ont provoqué une baisse passagère de la tension artérielle et une hausse de la fréquence cardiaque. La baisse de la TA observée chez le lapin traité par la pentoxifylline (2 à 10 mg/kg par voie i.v.) était liée à la dose. Une légère stimulation de la respiration a été notée chez le lapin, le chat et le chien. La pentoxifylline a légèrement inhibé la réponse de la tension artérielle à l'adrénaline chez le chat et le lapin. L'administration par voie i.v. de 3 à 10 mg/kg de pentoxifylline ou d'aminophylline à des chats a entraîné des hausses de la contractilité cardiaque (dp/dt) de 20 et 35 %, respectivement.

Le débit sanguin de la circulation dans la musculature fémorale du chat (mesuré indirectement par une sonde conductimétrique de chaleur) a augmenté avec la pentoxifylline (10 à 50 mg/kg par voie orale et 1 à 20 mg/kg par voie i.v.) et la papavérine (1 mg/kg par voie i.v.), mais n'a pas changé avec l'aminophylline (1 à 10 mg/kg par voie i.v.). Chez le chat, la pentoxifylline (2 mg/kg par voie i.v.) a augmenté le débit sanguin de la circulation hépatique aussi efficacement que la papavérine (1 mg/kg par voie i.v.).

La pentoxifylline (5 mg/kg par voie i.v.) a augmenté de 5,8 mm Hg la PO₂ du sang de l'artère carotide chez le chat anesthésié, alors que cette hausse n'était que de 4,0 mm Hg avec la papavérine (1 mg/kg par voie i.v.). Une injection i.v. de 3 mg/kg d'aminophylline a augmenté de 1 mm Hg la PO₂, alors qu'une injection i.v. de 5 mg/kg a diminué de 1 mm Hg la tension de O₂.

L'administration d'un traitement préalable par la réserpine n'a pas influencé l'effet chronotrope positif de la pentoxifylline chez le rat.

La pentoxifylline a produit une vasodilatation sur la patte arrière isolée du lapin, qui était comparable à celle observée avec des doses égales d'acétylcholine.

Dans le cas d'une préparation de cœur de cobaye isolé, la pentoxifylline (30 à 600 mcg) a augmenté légèrement le débit coronarien, mais n'a eu aucun effet significatif sur la contractilité ou la fréquence cardiaque; par contre, l'aminophylline (30 à 808 mcg) a produit un effet biphasique sur le débit coronarien et un léger effet inotrope négatif sans modifier la fréquence cardiaque. Le propranolol (7,5 mcg) n'a pas influencé l'activité de la pentoxifylline sur le débit coronarien. L'activité bronchodilatatrice de la pentoxifylline sur la chaîne trachéale isolée du cobaye était significativement supérieure à celle de l'aminophylline. La présence de 10⁻⁶ g/mL de propranolol n'a pas modifié les résultats.

Des concentrations équivalentes de pentoxifylline et d'aminophylline ont diminué les contractions déclenchées par l'adrénaline sur la vésicule séminale isolée du cobaye.

Des doses i.v. de 50 mg/kg et de 20 mg/kg de pentoxifylline ont inhibé à 97 % et à 100 % des bronchospasmes provoqués, respectivement, par l'administration i.v. d'acétylcholine et d'histamine chez le cobaye.

Dans le cas d'une préparation de lambeaux d'aorte de lapin, la pentoxifylline et l'aminophylline ont inhibé les contractions déclenchées par la noradrénaline.

L'administration de 10 ou de 25 mg/kg de pentoxifylline par voie intrapéritonéale (i.p.) à des rats n'a pas influencé la hausse de la perméabilité capillaire causée par l'histamine.

L'administration par voie orale (25 à 100 mg/kg) de pentoxifylline à des rats n'a pas influencé la glycémie; par contre, chez les lapins qui avaient reçu des doses (10 à 50 mg/kg) de pentoxifylline par voie i.v., la dose élevée a fait passer la glycémie de 100 à 187 mg, 1 heure après l'administration de la substance.

L'effet stimulant de la pentoxifylline sur le système nerveux central du rat était significativement moindre que celui de l'aminophylline. La pentoxifylline (40 et 200 mg/kg par voie orale) n'a pas empêché les convulsions provoquées par la nicotine chez la souris. La pentoxifylline n'influence pas de façon significative la motilité du rat et de la souris, l'apport alimentaire du rat, la durée du sommeil chez le rat et la souris traités par l'hexobarbital, la ptose, la sédation et l'hypothermie causée par la réserpine chez la souris, la catalepsie déclenchée par la perphénazine chez le rat ou le comportement combatif chez la souris. Elle n'a aucun effet anticonvulsivant, anti-inflammatoire ou anesthésique local, et elle n'exerce qu'un léger effet analgésique, cholérétique, diurétique et antitussif.

Une autre étude *in vitro* menée sur des érythrocytes de rat a montré que la pentoxifylline diminue la concentration intracellulaire de Ca^{++} et augmente la phosphorylation des protéines de la membrane des érythrocytes en facilitant l'activité des transglutaminases et des phosphoprotéines phosphatases qui dépendent du Mg^{++} . Cela se traduit par une concentration accrue des phosphoprotéines membranaires qui, selon toute probabilité, augmente la flexibilité des érythrocytes.

Dans une étude *in vivo* menée chez le rat pour vérifier les propriétés de désagrégation plaquettaire, des doses de 3, 6 et 12 mg/kg de pentoxifylline par voie i.v. ont réduit l'agrégation plaquettaire aux cellules cancéreuses « collantes » (carcinosarcome-256-Walker) et ont inhibé leur fixation à l'endothélium. Une baisse de l'indice d'agrégation plaquettaire liée à la dose a été observée chez les singes qui avaient reçu des doses de 6, 12, 18 et 24 mg/kg de pentoxifylline par voie i.v.

Des concentrations de pentoxifylline et d'aminophylline de 10^{-3} et 10^{-4} M ont augmenté *in vitro* la lipolyse provoquée par l'adrénaline (tissu adipeux de l'épididyme du rat). *In vivo*, les deux produits (10 mg/kg par voie i.p.) ont inhibé de façon significative la production de glycérine déclenchée par l'adrénaline (même tissu) et diminué la quantité d'acides gras libres.

Pharmacocinétique :

La radioactivité a été mesurée dans le plasma et les tissus organiques de chiens Beagle traités par 3,0 mg/kg de pentoxifylline marquée au ^{14}C administrés par voie orale. Les concentrations sanguines maximales moyennes (2,1 mcg/mL) ont été observées 1 heure après l'administration de la dose. La courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps avait un profil d'élimination biphasique, avec une $t_{1/2}$ de 0,8 heure et de 30 heures. Plus de 80 % de la radioactivité a été trouvée dans l'urine dans les 24 heures. Au moment où la concentration sanguine était maximale, les concentrations les plus élevées ont été observées dans la vésicule biliaire (110,0 mcg/g), le rein, le foie et la vessie

(4,8 mcg/g); les concentrations les plus faibles ont été décelées dans le cerveau (0,40 mcg/g), la graisse, le cœur et les gonades (1,3 mcg/g).

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{PR}PENTOXIFYLLINE SR (Comprimé à libération prolongé, 400 mg), numéro de la présentation 254072, Monographie de produit, AA PHARMA INC. (27 janvier, 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

JAMP Pentoxifylline SR

Comprimés à libération prolongée de pentoxifylline

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **JAMP Pentoxifylline SR** puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre affection médicale et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **JAMP Pentoxifylline SR**

Pour quoi JAMP Pentoxifylline SR est-il utilisé?

JAMP Pentoxifylline SR est utilisé chez les adultes pour traiter les symptômes des problèmes de débit sanguin à long terme dans les bras et les jambes. Il aide à soulager la douleur, les crampes ou la fatigue lors d'une marche, ainsi que les ulcères trophiques (ulcères qui se produisent autour de la cheville ou sur les bras).

Comment JAMP Pentoxifylline SR agit-il?

La pentoxifylline est un dérivé des xanthines. Elle appartient à un groupe de médicaments appelés « médicaments vasoactifs ». La pentoxifylline aide le sang à circuler plus facilement vers les bras et les jambes. Cet avantage fait augmenter la quantité d'oxygène qui peut être distribuée par le sang lorsque les muscles en ont plus besoin.

Quels sont les ingrédients de JAMP Pentoxifylline SR?

Ingrédient médicinal : pentoxifylline.

Ingrédients non médicinaux : laque d'aluminium FD&C Rouge n° 3, hydroxyéthyl cellulose, hypromellose, macrogol, stéarate de magnésium, povidone, talc et dioxyde de titane.

JAMP Pentoxifylline SR est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 400 mg

N'utilisez pas JAMP Pentoxifylline SR si :

- vous êtes sensible à la pentoxifylline ou aux autres xanthines (caféine, théophylline et théobromine) ou à tout autre ingrédient de JAMP Pentoxifylline SR ;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous êtes atteint d'une coronaropathie (artères durcies) et votre professionnel de la santé juge que la stimulation cardiaque pourrait être dangereuse;
- vous avez des problèmes de saignement (hémorragie) dans votre cerveau ou dans la rétine de votre œil;
- vous avez ou avez récemment eu un ulcère gastrique ou intestinal.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre JAMP Pentoxifylline SR , afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- votre tension artérielle est basse ou instable;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. JAMP Pentoxifylline SR est excrété dans le lait maternel;
- vous avez des arythmies cardiaques graves. Votre professionnel de la santé pourrait vous surveiller pendant que vous prenez JAMP Pentoxifylline SR ;
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des examens pour vérifier la présence de saignement;
- vous prenez de la warfarine. Votre professionnel de la santé pourrait vous surveiller pendant que vous prenez JAMP Pentoxifylline SR ;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec JAMP Pentoxifylline SR :

- les antihypertenseurs, utilisés pour traiter l'hypertension;
- les sympathomimétiques, utilisés pour traiter un arrêt cardiaque et une tension artérielle basse;
- la théophylline, utilisée contre la respiration sifflante ou les difficultés respiratoires;
- les antibiotiques comme l'érythromycine;
- les hypoglycémifiants, utilisés contre le diabète;
- les anticoagulants comme la warfarine;
- les antiacides, utilisés pour traiter des problèmes digestifs;
- la cimétidine, utilisée pour traiter des ulcères et des brûlures d'estomac;
- les médicaments appelés « inhibiteurs du CYP1A2 » comme la ciprofloxacine et la fluvoxamine.

Comment prendre JAMP Pentoxifylline SR :

- Prenez toujours JAMP Pentoxifylline SR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez les comprimés JAMP Pentoxifylline SR après un repas. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- Continuez de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux. Votre médicament peut mettre un certain nombre de semaines avant de commencer à agir.

Posologie habituelle :

Adultes (de 18 à 64 ans) :

- La dose initiale habituelle est de 400 mg administrée deux fois par jour.
- La dose d'entretien habituelle est de 400 mg administrée deux ou trois fois par jour.
- La dose quotidienne maximale est de 400 mg administrée trois fois par jour.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous administrer une dose plus faible de 400 mg une

fois par jour si vous avez des problèmes de rein.

- Votre professionnel de la santé établira la dose qui vous convient le mieux. Selon votre réponse au médicament et la façon dont vous le tolérez, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose.

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Votre professionnel de la santé établira la dose qui vous convient le mieux. Selon votre réponse au médicament et la façon dont vous le tolérez, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose comprennent les bouffées vasomotrices, l'hypotension, la somnolence, les crises convulsives, la fièvre et l'agitation.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de JAMP Pentoxifylline SR, contactez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé de ce médicament, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de JAMP Pentoxifylline SR?

Les effets secondaires possibles de JAMP Pentoxifylline SR ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- nausées, vomissements, gêne ou ballonnements à l'estomac et diarrhée
- étourdissements ou sensation de tête légère
- maux de tête
- bouffées vasomotrices
- somnolence
- agitation
- difficulté à dormir
- saignements de nez
- douleur musculaire
- douleur au dos
- douleur aux jambes
- fièvre
- faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse			✓
Angine de poitrine (pas assez d'oxygène vers le muscle cardiaque) : inconfort dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou pression dans la poitrine		✓	
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		✓	
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : confusion, fièvre, nausées, maux de tête soudains ou raideur de votre cou, sensibilité à la lumière, vomissements			✓
Douleur thoracique		✓	
Cholécystite (inflammation de la vésicule biliaire) : fièvre, nausées, douleur qui irradie à l'épaule ou au dos, douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, vomissements			✓
Cholestase (diminution du débit biliaire du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles pâles			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Dyspnée (essoufflement)		✓	
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies aériennes		✓	
Problèmes oculaires : vision trouble, angles morts dans la vision, yeux larmoyants, démangeaisons, yeux rouges avec écoulement, enflure		✓	
Hémorragie (perte de sang causée par une rupture d'un vaisseau sanguin)			✓
Brûlures d'estomac (sensation de brûlure dans la poitrine, juste derrière le sternum) : sensation de brûlure dans la poitrine, qui survient habituellement après un repas et qui peut se produire la nuit; douleur qui s'aggrave lorsque vous vous allongez/penchez, goût amer ou acide dans la bouche			✓
Hépatite (inflammation du foie) : douleur abdominale, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles pâles, difficulté à penser clairement, jaunissement de la peau			✓
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		✓	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
position couchée ou assise à la position debout)			
Augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux			✓
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux			✓
Pancytopénie (diminution des globules rouges et blancs et des plaquettes) : faible nombre de globules rouges – pâleur de la peau, fatigue, fréquence cardiaque rapide, essoufflement; faible nombre de globules blancs – fièvre et symptômes d'infection comme la toux; faible nombre de plaquettes – tendance aux ecchymoses (bleus) et saignements abondants			✓
Purpura (saignement sous la peau) : ecchymoses (bleus)		✓	
Convulsions (crises convulsives) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Douleur ou brûlures d'estomac			✓
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, battements cardiaques accélérés		✓	
Thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante, 15-30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous voulez de plus amples renseignements sur JAMP Pentoxifylline SR :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été préparé par :

JAMP PHARMA Corporation

1310 rue Nobel

Boucherville, Québec

J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 14 novembre 2023