

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRENTAL, 20 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg pentoksyfiliny (*Pentoxifyllinum*).
Każda ampulka o objętości 5 ml zawiera 100 mg pentoksyfiliny.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego spowodowane miażdżycą, cukrzycą, a także zaburzenia krążenia żylnego; chłamanie przestankowe lub bóle spoczynkowe, angiopatia cukrzycowa, zarostowa choroba naczyń tętniczych, zmiany troficzne (zespół pozakrzepowy, owrzodzenie podudzi, zgorzel).

Zaburzenia krążenia w obrębie gałki ocznej (ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w obrębie siatkówki i naczyniówki oka).

Zaburzenia czynności ucha wewnętrznego (zaburzenia słuchu, nagła utrata słuchu itd.) spowodowane zmianami krążenia.

Stany niedokrwienia mózgu (stany po udarze mózgu, zaburzenia czynności mózgu pochodzenia naczyniowego z objawami takimi jak: brak koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia pamięci itp.).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Trental należy podawać wyłącznie w postaci wlewu dożylnego.

Wlew dożylny zaleca się podawać zależnie od ciężkości zaburzeń krążenia, masy ciała i tolerancji produktu przez pacjenta, według następującego schematu: 100 do 600 mg pentoksyfiliny rozcieńczone w 100 – 500 ml odpowiedniego roztworu w 1. lub 2. dawkach na dobę.

Wlew należy podawać z prędkością 100 mg pentoksyfiliny w czasie 60 minut. Należy przestrzegać zalecanego czasu podawania wlewu.

U pacjentów z obniżonym lub zmiennym ciśnieniem tętniczym może być konieczne specjalne dawkowanie produktu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) dawkę produktu należy zmniejszyć do 50-70% dawki standardowej.

Zmniejszenie dawki jest niezbędne u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy ustalić dawkę w zależności od nasilenia objawów choroby i tolerancji produktu.

U pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilną czynnością układu krążenia wlew należy rozpocząć od podania małej dawki pentoksyfiliny, stopniowo ją zwiększając, ponieważ w takich przypadkach może nastąpić przemijające nagłe obniżenie ciśnienia krwi z tendencją do omdleń i w bardzo rzadkich przypadkach z objawami choroby wieńcowej.

Odpowiednie postępowanie jest również konieczne u pacjentów z niewydolnością krążenia. U takich pacjentów należy unikać podawania wlewu o dużej objętości.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia można przyspieszyć działanie pentoksyfiliny poprzez jednoczesne podanie produktu doustnie oraz drogą parenteralną (wlew dożylny).

W przypadku zaawansowanych stanów chorobowych, szczególnie u pacjentów z silnym bólem spoczynkowym, zgorzelą lub owrzodzeniem może być wskazane podanie ciągłego, 24 godzinnego wlewu produktu Trental. Dawkę produktu należy obliczyć tak, by podać 0,6 mg pentoksyfiliny/kg mc./godzinę. U dorosłych pacjentów o przeciętnej masie ciała nie należy podawać pentoksyfiliny we wlewie w dawce dobowej większej niż 1200 mg. W ustalaniu objętości wlewu należy kierować się wskazaniem do stosowania. Na ogół przyjmuje się objętość wlewu w granicach 1 –1,5 litra/ dobę.

Dawkę pentoksyfiliny podaną we wlewie można uzupełnić leczeniem doustnym produktem Trental 400, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, zawierającymi 400 mg pentoksyfiliny. Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej pentoksyfiliny, podanej parenteralnie i doustnie, większej niż 1200 mg.

Sposób stosowania

Do podania parenteralnego można rozcieńczyć produkt Trental roztworem soli fizjologicznej lub płynem Ringera. W innych przypadkach należy sprawdzić zgodność farmaceutyczną roztworu zastosowanego do rozcieńczenia.

Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, leczenie można kontynuować stosując pentoksyfilinę doustnie.

Czas trwania leczenia zależy od rodzaju choroby i określany jest indywidualnie przez lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na pentoksyfilinę lub inne pochodne metyloksantyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu,
- krwawienie o znacznym nasileniu i choroby z dużym ryzykiem krwotoków,
- wylew do siatkówki,

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Korzyści i ryzyko leczenia należy rozważyć podając pentoksyfilinę we wlewie dożylnym pacjentom z zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych i mózgowych z nadciśnieniem tętniczym, a także z ciężką arytmia serca. Pacjenci z ciężką arytmia lub po przebytym zawale mięśnia sercowego powinni być szczególnie starannie monitorowani.

Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą opóźniać wydalanie pentoksyfiliny. W takich przypadkach konieczne jest zmniejszenie dawki produktu i obserwacja pacjenta.

Należy zachować ostrożność podczas podawania pentoksyfiliny we wlewie pacjentom ze szczególnym ryzykiem nagłego obniżenia ciśnienia krwi.

Należy zachować ostrożność podczas podawania pentoksyfiliny we wlewie pacjentom, u których stwierdzono określone choroby autoimmunologiczne (toczeń rumieniowy układowy i kolagenozy mieszane).

Należy zachować dokładne monitorowanie pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, takie jak antagoniści witaminy K lub leki przeciwcukrzycowe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas stosowania produktu Trental u niektórych pacjentów może się nasilać działanie następujących leków:

- leki obniżające ciśnienie tętnicze – prawdopodobne jest nasilenie działania tych leków,
- leki przeciwzakrzepowe – u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień wskutek np. przyjmowania leków przeciwzakrzepowych lub z zaburzeniami krzepnięcia konieczne jest zachowanie ostrożności ze względu na możliwość nasilenia ryzyka krwawienia. Odnotowano przypadki zwiększonej aktywności przeciwzakrzepowej u pacjentów stosujących jednocześnie pentoksyfilinę i antagonistów witaminy K. Na początku leczenia lub przy zmianie sposobu dawkowania pentoksyfiliny, zalecane jest u tych pacjentów monitorowanie aktywności przeciwzakrzepowej.
- doustne leki przeciwcukrzycowe, insulina – możliwe jest nasilenie działania leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi i w konsekwencji wystąpienie reakcji hipoglikemicznych,
- teofilina - może nastąpić zwiększenie stężenia teofiliny we krwi, co z kolei może nasilić działania niepożądane wywołane przez teofilinę stosowaną w leczeniu chorób dróg oddechowych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu Trental u kobiet w ciąży, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w tym okresie (patrz także punkt 5.3).

Laktacja

Pentoksyfilina przenika do mleka matki w niewielkich ilościach, które nie powinny mieć wpływu na niemowlę. Jednak ze względu na brak wystarczających danych, stosowanie produktu Trental podczas karmienia piersią powinno być ograniczone do szczególnie uzasadnionych przypadków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz według malejącej częstości występowania (bardzo często: $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko: $< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Wielu działaniom niepożądanym związanym z parenteralnym podaniem produktu można zapobiec poprzez zmniejszenie szybkości wlewu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

Nudności, wymioty, wzdęcia, uczucie pełności, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

Cholestaza wewnątrzwątrobowa oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia naczyniowe

Często:

Uderzenia gorąca (zaczerwienienie twarzy, uczucie gorąca).

Rzadko:

Krótkotrwałe krwawienia (np. na skórze, błonach śluzowych, w żołądku i w obrębie jelit).

Zaburzenia serca

Niezbyt często:

Zaburzenia rytmu serca (np. tachykardia).

Rzadko:

Duszność, objawy dławicy piersiowej.

Objawy te występują przede wszystkim podczas stosowania dużych dawek produktu.

Bardzo rzadko:

Podwyższone ciśnienie krwi.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:

Świąd, rumień, pokrzywka (pęcherze i świąd).

Bardzo rzadko:

Martwica naskórka, zespół Stevens-Johnsona, pocenie się.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko:

Krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:

Skórne reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko:

Ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne rozwijające się wraz z podawaniem pentoksyfiliny, takie jak: obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny.

Poinformować pacjenta, że w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko:

Małopłytkowość, samoistna plamica małopłytkowa, z możliwą niedokrwistością aplastyczną prowadzącą do pancytopenii i do zgonu.

Należy regularnie monitorować obraz krwi.

Zaburzenia psychiatryczne

Niezbyt często:

Niepokój, zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często:

Zawroty i bóle głowy, drżenie.

Bardzo rzadko:

Parestezje, drgawki, krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowych. Wydaje się, że bardziej podatni są pacjenci, u których stwierdzono choroby z autoagresji (toczeń rumieniowaty układowy i kolagenozy mieszane).

We wszystkich opisanych przypadkach objawy te ustępowały po odstawieniu produktu Trental.

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:

Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek.

Bardzo rzadko:

Wylew krwi do siatkówki, odwarstwienie siatkówki.

W przypadku wystąpienia wylewu krwi do siatkówki podczas stosowania pentoksyfiliny, należy natychmiast przerwać stosowanie leku.

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko:

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, fosfatazy zasadowej).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:

Gorączka.

Rzadko:

Obrzęk obwodowy.

We wszystkich opisanych przypadkach objawy te ustępowały po odstawieniu produktu Trental.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Zawroty głowy, nudności, obniżenie ciśnienia krwi, tachykardia, nagle zaczerwienienie twarzy, utrata świadomości, gorączka, pobudzenie, brak odruchów, drgawki toniczno-kloniczne, fusowate wymioty, zaburzenia rytmu serca.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Jeżeli spożycie produktu miało miejsce stosunkowo niedawno, można przeprowadzić płukanie żołądka lub podać węgiel aktywowany w celu zapobieżenia dalszemu wchłanianiu.

Ze względu na brak specyficznego antidotum leczenie jest objawowe. Aby zapobiec komplikacjom może być wskazana obserwacja pacjenta w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Postępowanie w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (wstrząs)

Po wystąpieniu pierwszych objawów (np. reakcje skórne takie jak pokrzywka, nagły niepokój, zaczerwienienie twarzy, ból głowy, zlewne poty, nudności) należy przerwać podawanie wlewu dożylnego pozostawiając dostęp do żyły. Pacjenta należy ułożyć w pozycji poziomej z lekko uniesionymi nogami, zachować drożność dróg oddechowych i podać tlen.

Leczenie farmakologiczne:

- natychmiast podać dożylnie adrenalinę (epinefrynę): rozcieńczyć 1 ml roztworu adrenaliny o stężeniu 1:1000 do 10 ml lub zastosować roztwór o stężeniu 1:10 000; podać 1 ml rozcieńczonego roztworu (co odpowiada 0,1 mg adrenaliny) w powolnym wstrzyknięciu monitorując tętno i ciśnienie tętnicze (obserwując czy nie występuje arytmia); podanie adrenaliny można powtórzyć,
- następnie podać produkty zwiększające objętość łożyska naczyniowego np. koloidy, płyn Ringera z mleczanem,
- dodatkowo podać dożylnie glikokortykosteroidy, np. 250-1000 mg metyloprednizolonu. Podanie glikokortykosteroidu można powtórzyć.

Dawkowanie podano w odniesieniu do pacjenta dorosłego z przeciętną masą ciała. Dawkę dla dzieci należy ustalić biorąc pod uwagę masę ciała pacjenta. W zależności od objawów klinicznych należy wszcząć dalsze postępowanie np. sztuczne oddychanie, podanie produktu z grupy antagonistów receptorów histaminowych. W przypadku zatrzymania krążenia, prowadzi się resuscytację zgodnie z przyjętymi zasadami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe. Pochodne puryny.

Kod ATC: C 04 AD 03

Pentoksyfilina zwiększa płynność krwi poprawiając zaopatrzenie tkanek w krew, ma następujące właściwości przeciwzakrzepowe:

- zwiększa elastyczność krwinek czerwonych,
- hamuje agregację krwinek czerwonych,
- hamuje agregację płytek krwi poprzez nasilenie syntezy prostacykliny,
- zmniejsza patologicznie zwiększone stężenie fibrynogenu,
- hamuje przyleganie leukocytów do śródbłónka,
- zmniejsza aktywację leukocytów i wynikające z niej uszkodzenie śródbłónka,
- zmniejsza lepkość krwi.

Opisano także nieznaczne działanie rozszerzające naczynia i nieznaczne działanie inotropowo dodatnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pentoksyfilina metabolizowana jest prawie całkowicie w wątrobie.

Głównym czynnym metabolitem jest 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyna (metabolit I), której stężenie w osoczu jest dwukrotnie większe niż stężenie pentoksyfiliny. Oba związki znajdują się w stanie odwracalnej równowagi biochemicznej redukcji – utleniania i dlatego powinny być rozpatrywane jako jednostka aktywności.

Okres półtrwania pentoksyfiliny w osoczu wynosi około 1,6 godz., a metabolitów 1-1,6 godz. Eliminacja leku przebiega głównie drogą nerkową w postaci spolaryzowanych, nieskonjugowanych, rozpuszczalnych w wodzie metabolitów.

Niezmieniona pentoksyfilina wydalana jest tylko w śladowych ilościach.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, biologiczny okres półtrwania jest wydłużony, a całkowita biodostępność leku zwiększona (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Dawki rzędu 80 mg/kg mc. podane doustnie wywołują u ludzi objawy opisane w punkcie 4.9.

Tolerancja tkankowa po podaniu parenteralnym jest dobra.

Toksyczność ostra pentoksyfiliny u myszy i szczurów w zależności od drogi podania występuje: po iniekcji dożylniej 0,17- 0,23 g/kg mc., po iniekcji dootrzewnowej w dawce 0,24 - 0,37g/kg mc. a po podaniu doustnym w dawce ponad 1,2 - 2,1g/kg mc.

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej nie stwierdzono spowodowanych przez pentoksyfilinę uszkodzeń narządów po podawaniu przez rok pentoksyfiliny szczurom w dawce do 1000 mg/kg mc./dobę i psom w dawce do 100 mg/kg mc./dobę. U niektórych psów, którym podawano przez 1 rok pentoksyfilinę w dawkach 320 mg/kg masy ciała i większych, stwierdzono zaburzenia koordynacji, niewydolność krążenia, krwotoki, obrzęk płuc i obecność komórek olbrzymich w badaniach mikroskopowych.

Rakotwórczość i mutagenność

Przez 18. miesięcy podawano myszom i szczurom pentoksyfilinę w dawkach do 570 mg/kg mc./dobę. W przypadku szczurów prowadzono obserwację zwierząt przez kolejnych 6 miesięcy. U myszy nie stwierdzono działania rakotwórczego leku. U szczurów płci żeńskiej zaobserwowano nieznaczne zwiększenie liczby łagodnych gruczolako-włókniaków sutka. Znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do ludzi jest niejasne, ponieważ objawy występowały w małej skali, a znane jest statystycznie znamienne zwiększenie liczby łagodnych gruczolako-włókniaków sutka rozwijających się u starszych szczurów.

Testy mutagenności (test Ames, test mikrojąderekowy, test UDS) nie wykazały działania mutagennego pentoksyfiliny.

Wpływ na reprodukcję

Wpływ pentoksyfiliny na rozrodczość badano na szczurach, myszach, królikach i psach. Nie stwierdzono działania teratogennego, embriotoksycznego ani wpływu na płodność. Jedynie w przypadku podawania bardzo dużych dawek leku obserwowano częstsze obumieranie płodów.

Pentoksyfilina i jej metabolity przenikają do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane (patrz również punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z bezbarwnego szkła o pojemności 5 ml.
5 lub 25 ampułek w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi - Aventis Deutschland GmbH
Bruningstrasse 50
D-65926 Frankfurt nad Menem
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr 928/Z
Nr R/1528

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

25.05.1983 r.
19.05.1999 r.
04.08.2004 r.
27.05.2005 r.
29.09.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO