

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRENTAL 400, 400 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 400 mg pentoksyfiliny (*Pentoxifyllinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, owalne, barwy różowej, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem „ATA” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego spowodowane miażdżycą, cukrzycą, a także zaburzenia krążenia żylnego; chromanie 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 naczyń 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

Do stosowania doustnego.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu Trental 400 należy zażywać dwa do trzech razy na dobę po jednej tabletce.

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

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 – w zależności od indywidualnej tolerancji, np. poprzez zażywanie dwóch zamiast trzech tabletek Trental 400 na dobę.

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

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

Dzieci

Trental 400 nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu należy połykać w całości, po posiłku, popijając wystarczającą ilością płynu.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne pochodne metyloksantyny
- 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.

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 pacjentom, u których stwierdzono określone choroby z autoagresji (toczeń rumieniowy układowy i kolagenozy mieszane) oraz pacjentom ze zwiększoną tendencją do krwawień (np. przyjmującym leki przeciwzakrzepowe) lub z zaburzeniami krzepnięcia.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podczas stosowania produktu Trental 400 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 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 (lek stosowany w chorobach z utrudnionym oddechem).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu i (lub) rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Trental 400 nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Pentoksyfilina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach, które nie powinny mieć wpływu na niemowlę. Jednak ze względu na brak wystarczających danych, stosowanie produktu Trental 400 podczas karmienia piersią powinno być ograniczone do szczególnie uzasadnionych przypadków.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W razie potrzeby lekarz powinien indywidualnie ocenić zdolność pacjenta do wykonywania czynności wymagających pełnej sprawności psychofizycznej.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz przy użyciu następującej konwencji: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$, bardzo rzadko $< 1/10\,000$.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty, wzdęcia, uczucie pełności, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:

Cholestaza wewnątrzwątrobowa oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia serca

Niezbyt często:

Zaburzenia rytmu serca (np. tachykardia).

Rzadko:

Objawy dławicy piersiowej, duszność. Objawy te występują głównie podczas stosowania dużych dawek produktu, obniżenie ciśnienia krwi.

Bardzo rzadko:

Podwyższone ciśnienie krwi.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:

Reakcje nadwrażliwości, takie jak: świąd, rumień, pokrzywka (pęcherze i świąd).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko:

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

Należy regularnie monitorować obraz krwi.

Zaburzenia naczyniowe

Często:

Uderzenia gorąca (zaczerwienienie twarzy, uczucie gorąca).

Rzadko:

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

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 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).

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko:

Wzrost poziomu transaminaz lub fosfatazy zasadowej.

We wszystkich opisanych przypadkach objawy te ustępowały po odstawieniu produktu Trental 400.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Jeżeli produkt został zażyty 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 produktu. 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: C04AD03

Pentoksyfilina zwiększa zaopatrzenie tkanek w krew poprawiając płynność krwi, oraz ma właściwości przeciwzakrzepowe.

- Zwiększa elastyczność krwinek czerwonych.
- Hamuje agregację krwinek czerwonych.
- Hamuje agregację płytek krwi poprzez nasilenie syntezy prostacykliny.
- Zmniejsza patologicznie podwyższone 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 dodatnie działanie izotropowe.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Trental 400 pentoksyfilina jest powoli uwalniana przez 10-12 godzin, prowadząc do osiągnięcia w tym czasie stężenia stacjonarnego. Po uwolnieniu z tabletki pentoksyfilina wchłania się szybko i prawie całkowicie. Ulega metabolizmowi pierwszego przejścia, dlatego też jej całkowita biodostępność wynosi 20-30%.

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 pozostają w odwracalnej biochemicznej równowadze: redukcja – utlenianie i dlatego powinny być łącznie rozpatrywane jako substancja aktywna.

Okres półtrwania pentoksyfiliny w osoczu wynosi około 1,6 godz., a metabolitów 1-1,6 godz. Eliminacja przebiega głównie drogą nerkową w postaci rozpuszczalnych w wodzie polarnych metabolitów, bez sprzęgania. 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 zwiększona (patrz punkty 4.2 oraz 4.3).

Biodostępność

W badaniach biodostępności przeprowadzonych w 1984 roku z udziałem 2 równoległych grup liczących po 15 zdrowych ochotników uzyskano w porównaniu z lekiem referencyjnym następujące wyniki w stanie stacjonarnym:

	Trental 600 (600 mg co 12 h)	Trental 400 (400 mg co 8 h)
Maksymalne stężenie w osoczu (C _{max}) ng/ml	206 ±108	120±59
Czas, po którym osiągane jest maksymalne stężenie w osoczu (t _{max}) h	2,1±1,8	2,6±1,8
Pole pod krzywą stężenie/ czas (AUC), ng x h/ ml	755±301	520±238

Dwie drażetki produktu Trental 600 i trzy tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu produktu Trental 400 podawane odpowiednio co 12 i co 8 godzin są biorównoważne.

Trental 400 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu i Trental 400 drażetki o zmodyfikowanym uwalnianiu są biorównoważne.

Dodatkowe informacje

Bardzo rzadko, w przypadku przyspieszonego pasażu tabletek przez przewód pokarmowy (środki przeczyszczające, biegunka, chirurgiczne zmniejszenie długości jelit) wydalone mogą być resztki tabletki. Jeżeli przedwczesne wydalanie leku zdarza się bardzo rzadko, nie są konieczne dodatkowe działania.

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. 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 mikrojąderkowy, 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 obserwowano częstsze obumieranie płodów.

Pentoksyfilina i jej metabolity przenikają do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksyetyloceluloza
Powidon
Talk
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Erytrozyna (E 127)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25° C. Chronić od wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.
20, 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1601/Z
R/1529

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

27.04.1990 r.
19.05.1999 r.
06.08.2004 r.
25.05.2005 r.
27.12.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.2012