

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

1. **Търговско наименование на лекарствения продукт**

Trental® 400 / Трентал 400
Trental® / Трентал

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

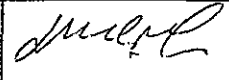
Приложение към 11-6012
разрешение за употреба № 11-6013 / 20.08.02

2. **Количествен и качествен състав**

Активна съставка: pentoxifyllin / пентоксифилин
Trental® 400

Една обвита таблетка с удължено освобождаване съдържа
400 mg pentoxifyllin

622/11.06.2002

*Trental®*

Една ампула от 5 мл съдържа
100 mg pentoxifyllin

3. **Лекарствена форма**

Таблетки обвити с удължено освобождаване.
Разтвор за инфузия

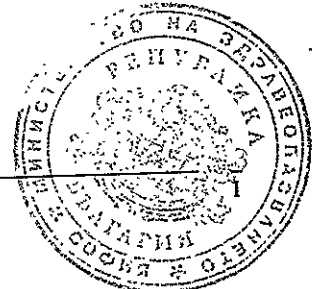
4. **Клинични данни**4.1. **Терапевтични показания**

Периферни артериални и артериовенозни циркулаторни нарушения от атеросклеротичен, диабетен, възпалителен или функционален произход; интермитентно накуцване или болка при покой, диабетна ангиопатия, облитериращ ендангит; трофични нарушения (пост-тромботичен синдром, язви на краката, гангрена); ангионевропатии.

Очни циркулаторни нарушения (остро и хронично циркулаторно нарушение в областта на ретината и хориоидеята).

Функционални нарушения на вътрешното ухо (увреден слух, внезапна загуба на слуха.) от циркулаторен произход.

Състояния на намалена перфузия на мозъка (исхемични състояния; увредена мозъчна функция от съдов произход със симптоми като липса на концентрация, замайване, забравяне.).



4.2. Дозировка и начин на употреба

В зависимост от тежестта на клиничната картина може да се провежда само перорално лечение, комбинирано перорално и парентерално (интравенозно, инфузионно) или само парентерално лечение (интравенозно, инфузионно).

При пациенти с ниско или флукутиращо артериално налягане може да са необходими специални указания за дозиране.

При пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 мл/мин) дозата трябва да се коригира до 50-70% от стандартната доза в зависимост от индивидуалната поносимост, напр. приемане на две вместо три таблетки със забавено освобождаване Трентал 400 дневно.

В случай на пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция е необходимо намаляване на дозата на индивидуална основа според преценката на лекаря, в зависимост от тежестта на заболяването и поносимостта.

- Перорално приложение

Трентал 400 филмирани таблетки с удължено освобождаване

Една таблетка Трентал 400 със удължено освобождаване трябва да се взема два до три пъти дневно. Таблетките със удължено освобождаване се приемат цели след хранене с много течност.

В случай на тежки циркулаторни нарушения комбинирането с парентерално приложение (интравенозно, инфузионно) на Трентал може да ускори началото на действието.

- Парентерално приложение

Трентал флакони

- Забележки

Трентал трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия. Произвеждат се флакони от 5 мл, съдържащи 100 мг активно вещество и флакони от 15 мл, съдържащи 300 мг активно вещество.

Трябва да се спазва указаната продължителност на вливане.



При пациенти с хипотензия или циркулаторна нестабилност инфузионното лечение трябва да се започне с ниска доза и постепенно да се увеличава, защото в такива случаи може да се стигне до преходно спадане на артериалното налягане с тенденция към колабиране, а понякога и до стенокардни симптоми.

Специално лечение трябва да се провежда при пациенти със сърдечна недостатъчност. Трябва да се избягват големи обеми течности по време на инфузионното лечение на такива пациенти.

▪ **Интравенозна инфузия**

Инфузионното лечение може да се провежда по следната схема в зависимост от тежестта на циркулаторното нарушение, телесното тегло и поносимостта.

Инфузия на 100-600 мг окспентифилин в 100-500 мл разтвор веднъж или два пъти дневно. Като носител може да се използва физиологичен разтвор или друг обичаен разтвор. В отделни случаи трябва да се изпробва съвместимостта с носителя.

Продължителността на инфузията е 60 минути/100 мг окспентифилин.

Количеството на окспентифилин, прилагано чрез интравенозна инфузия, трябва да се допълва с перорално лечение с таблетки със забавено освобождаване, съдържащи 400 мг или 600 мг активно вещество. Общата дневна доза (парентерална + орална) не трябва да надвишава значително 1200 мг окспентифилин.

При напреднало заболяване, особено при пациенти със силни болки при покой, гангрена или язви, може да бъде показано 24-часова непрекъсната интравенозна инфузия на Trental. Дозата трябва да се изчисли на базата на 0.6 мг/кг окспентифилин за час. При възрастни със средно телесно тегло не трябва да се надхвърля максималната доза от 1200 мг пентоксифелин за 24 часа. Инфузионният обем се определя, като се вземат предвид възможните съпътстващи заболявания. Обикновено обемът е между 1 и 1.5 л за 24 часа.

Последващо лечение:

След като веднъж се отбележи подобрене, лечението може да се продължи перорално.

Продължителността на приложение трябва да се адаптира към индивидуалната клинична картина и се определя от лекаря.



4.3. Противопоказания

Трентал 400 и Трентал не трябва да се прилагат при следните обстоятелства:

- пресен инфаркт на миокарда
- масивно кръвотечение
- обширен кръвоизлив в ретината
- свръхчувствителност към помощните съставки, пентоксифилин или други метилксантини

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Тежката коронарна и цереброваскуларна склероза с хипертензия, както и тежки сърдечни аритмии се считат за относителни противопоказания за парентерално лечение. Пациенти с тежки сърдечни аритмии или с прекаран миокарден инфаркт трябва да се проследяват много внимателно.

Елиминирането на пентоксифилина може да бъде забавено при пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс под 30 мл/мин) или тежко нарушение на чернодробната функция. В тези случаи е необходимо намаление на дозата и съответно проследяване.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

По време на употребата на Трентал и Трентал 400 действието на следните лекарства може да се потенцира при някои пациенти:

Лекарства, понижаваци артериалното налягане (антихипертензивни продукти):

Понижението на артериалното налягане може да се засили.

Антикоагуланти:

Пациенти с тенденция към засилено кървене поради едновременно приложение на лечение с антикоагуланти трябва да се проследяват много внимателно, защото епизодите на кървене може да се засилят.

Орални антидиабетни средства, инсулин:

Може да се наблюдава по-изразено понижение на кръвната захар, което да доведе до хипогликемични реакции.

Теофилин:

Възможни са повишени кръвни нива на теофилина, така че нежеланите ефекти на теофилина може да се засилят по време на лечение на белодробни заболявания.



4.6. Бременност и кърмене

Трентал 400 и Трентал не трябва да се употребяват по време на бременност, защото няма достатъчно опит с тяхното приложение при бременни жени (виж “Предклинични данни за безопасност”).

По време на кърмене пентоксифилинът преминава в кърмата, но бебетата получават само много малко количество от веществото. Въпреки това употребата на Трентал и Трентал 400 по време на кърмене трябва да се ограничи само при добре обосновани случаи.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много нежелани лекарствени реакции, свързани с парентералното приложение на Трентал могат да се избегнат чрез намаляване скоростта на инфузията.

Стомашно-чревни / Чернодробни / Жлъчни пътища

Понякога може да се наблюдават стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, чувство за пълнота, тежест в стомаха и диария. Много рядко може да се появи жлъчен застои (интрахепатална холестаза) и повишаване на чернодробните ензими (трансаминази, алкална фосфатаза).

Сърдечно-съдови

Понякога може да се появи зачервяване на лицето с чувство за топлина, рядко може да се наблюдават сърдечни аритмии (напр. тахикардия, много рядко – понижаване на артериалното налягане и стенокардия). Тези симптоми са наблюдавани предимно след приложение на високи дози.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност като сърбеж, еритема, уртикария се наблюдават рядко.

Има отделни съобщения за много тежки реакции на свръхчувствителност, които се развиват за няколко минути след прилагането (ангионевротичен оток, спазми на бронхиалната мускулатура, анафилактичен шок). Приложението на лекарството трябва да се спре при първите признаци на реакции на свръхчувствителност.

Кръв и кръвни клетки:

Има много редки съобщения за епизоди на кръвене (напр. в кожата, лигавиците, стомаха и червата) по време на лечение с Трентал. В отделни случаи е отбелязано намаление на тромбоцитите (тромбоцитопения).

Други:

Замайването и главоболието са редки нежелани ефекти. Много рядко се съобщава за безпокойство и безсъние.



4.9. Предозиране

а) Симптоми на предозиране / интоксикация

Замайване, гадене, понижаване на артериалното налягане, тахикардия, зачервяване на лицето, загуба на съзнанието, фебрилитет, ажитация, арефлексия, тонично-клонични гърчове, повръщане на материи с вид на смляно кафе и аритмии.

б) Терапевтични мерки в случай на интоксикация

Ако не е изминало твърде много време от предозирането, може да се направи стомашна промивка или по-нататъшната резорбция на активното вещество може да се забави като се даде активен въглен.

Лечението трябва да бъде симптоматично, тъй като не е известен специфичен антидот. Може да се наложи наблюдение в условията на интензивно отделение, за да се избегнат усложнения.

в) Незабавни мерки в случай на тежки реакции на свръхчувствителност (шок)

При първите признаци (напр. кожни реакции като уртикария, зачервяване на кожата, безпокойство, главоболие, изпотяване, гадене) инфузията се спира, интравенозната система се оставя на място или се създава венозен достъп. Както при обичайните спешни мерки, повдигат се краката, дихателните пътища се поддържат свободни и се подава кислород.

Незабавно лечение:

- адреналин (епинефрин) интравенозно веднага
След разреждане на 1 мл от търговския разтвор на адреналин 1:1000 до 10 мл или използване на разтвор 1:10 000, първо бавно се инжектира 1 мл (= 0.1 мг адреналин), като се следи пулса и артериалното налягане (внимание за аритмии). Дозата на адреналина може да се повтори.
- след това интравенозно обемно заместване
напр. обемни заместители (колоиди), разтвор на Рингер-лактат.
- допълнително глюкокортикоиди интравенозно
напр. 250 – 1000 мг метилпреднизолон. Дозата на глюкокортикоида може да се повтори.

Инструкциите за дозиране се отнасят за нормално тегло на възрастни. При децата дозата трябва да се коригира в зависимост от теглото. В зависимост от клиничните симптоми трябва да се обмислят по-нататъшните клинични мерки за лечение: напр. изкуствено дишане, антагонисти на хистамина. В случай на циркулаторен арест – реанимация според обичайните препоръки.

5. Фармакологични данни



5.1. Фармакодинамични свойства

Пентоксифилинът увеличава кръвотока в тъканите чрез подобряване реологичните свойства на кръвта и има антитромботични свойства.

- повишава нарушения деформабилитет на еритроцитите
- инхибира агрегацията на еритроцитите
- инхибира агрегацията на тромбоцитите чрез стимулиране биосинтезата на простаглицин
- понижава абнормно повишените нива на фибриногена
- инхибира адхезията на левкоцитите към ендотела
- инхибира активирането на левкоцитите и обусловеното от това увреждане на ендотела
- намалява повишения вискозитет на кръвта.

Във връзка с прилагането на пентоксифилина са описани минимален вазодилататорен и слаб позитивен инотропен ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

Пентоксифилин се освобождава от Trental 400 забавено в продължение на 10-12 часа, така че в този период се образуват постоянни нива в кръвта. Освободеният пентоксифилин се резорбира бързо и почти напълно. Веществото е подложено на значителен ефект на първо преминаване през черния дроб, така че системната бионаличност е само 20-30%. пентоксифилин се метаболизира почти изцяло в черния дроб.

Активният основен метаболит 1-(5-хидроксихексил)-3,7-диметилксантин (метаболит I) се измерва в плазмата в по-високи концентрации от изходното вещество (2:1), с което то се намира в състояние на обратимо биохимично редоксн равновесие. Поради това пентоксифилинът и метаболит I се считат за активната единица.

Времето на полуелиминиране от плазмата е приблизително 1.6 часа, а това на метаболитите – приблизително 1-1.6 часа. Елиминирането се извършва предимно през бъбреците под формата на водноразтворими полярни метаболити без конюгиране. В урината се откриват само следи от непроменен пентоксифилин.

При пациенти с увредена бъбречна функция или тежко нарушение на чернодробната функция времето на полуелиминиране е удължено и абсолютната бионаличност е увеличена (виж 4.2 и 4.3.).

Бионаличност

Проучването на бионаличността с две паралелни групи от по 15 доброволци, което е било извършено през 1984 г., е показало следните резултати в равновесно състояние в сравнение с референтното лекарство:



	<i>Трентал 600</i> (600 мг на 12 часа)	<i>Трентал 400</i> (400 мг на 8 часа)
Максимална плазмена концентрация (C_{max}) ng/ml	206 ± 108	120 ± 59
Време до получаване на максималната плазмена концентрация (T_{max}) h	2.1 ± 1.8	2.6 ± 1.8
Площ под кривата концентрация-време (AUC) ng · h/ml	755 ± 301	520 ± 238

Две таблетки Трентал 600 с удължено освобождаване и три таблетки Трентал 400 с удължено освобождаване, прилагани на 12 и 8 часа съответно, са биоеквивалентни.

Ако преминаването през стомашно-чревния тракт се ускори (лаксативи, диария, хирургическо скъсяване на червата), в много редки случаи може да се елиминират остатъци от таблетката.

Ако по-ранното елиминиране на лекарството става само много рядко, това не е свързано с никакви специални последствия.

5.3. Предклинични данни за безопасност

а) Остра токсичност

Дози от 80 мг/кг телесно тегло, приети перорално, са предизвикали симптомите, описани в 4.9. при хора.

Тъканната поносимост след парентерално приложение е добра.

В зависимост от пътя на приложение острата токсичност на пентоксифилина при мишки и плъхове е както следва: 0.17-0.23 г/кг при интравенозно инжектиране, 0.24-0.37 г/кг при интраперитонеално инжектиране и над 1.2-2.1 г/кг при перорално въвеждане.

б) Хронична токсичност

При изследване на хроничната токсичност не са намерени токсични увреждания на органите, свързани с веществото, при третиране на плъхове с окспентифилин в продължение на една година с дози до 1000 мг/кг телесно тегло и на кучета с до 100 мг/кг телесно тегло дневно. В отделни случаи са отбелязани липса на координация,

циркулаторна недостатъчност, кръвоизливи, белодробен оток или гигантски клетки в тестисите при кучета, получавали дози от 320 мг/кг телесно тегло и повече в продължение на една година.



в) Канцерогенен и мутагенен потенциал

Продължителни изследвания на канцерогенния потенциал са провеждани върху мишки и плъхове с дози до 570 мг/кг телесно тегло дневно за период до 18 месеца. При плъховете е имало и 6-месечен период на последващо наблюдение. При мишките не е наблюдаван канцерогенен потенциал. Гранично увеличение на случаите на доброкачествени фиброаденоми на млечната жлеза е отбелязано при женските плъхове. Значението на тази находка за човека все още не е сигурно, понеже това е било само гранично, статистически незначимо увеличение на случаите на тумор, който се развива спонтанно при по-възрастните плъхове.

Изследванията за мутагенност (тест на Ames, микронуклеус тест, UDS тест) не са показали данни за мутагенен ефект.

г) Репродуктивна токсичност

Проучванията на репродуктивната токсичност са провеждани върху плъхове, мишки, зайци и кучета. Не са получени данни за тератогенно увреждане, ембриотоксичност или повлияване на фертилитета. При много високите дози е наблюдавана повишена степен на резорбции.

Пентоксифилинът и метаболитите му преминават в кърмата.

6. Фармацевтични данни**6.1. Списък на помощните вещества**

Обвита таблетка с удължено освобождаване:

Hydroxyethylcellulose, poly(1-vinyl-2-pyrrolidone) 25 000, talc, magnesium stearate, sucrose, arabic gum, Macrogol 6000, colouring agents: E127, E171

Разтвор за инфузия:

Sodium chloride, water for injections

6.2. Несъвместимости

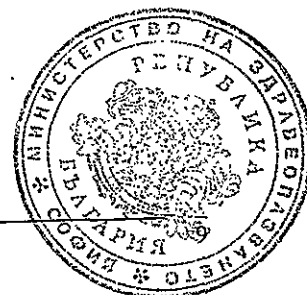
Няма известни

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

под 25°C на тъмно

6.5. Данни за опаковката

Трентал 400

таблетки с удължено освобождаване
20 таблетки с удължено освобождаване

Трентал

Разтвор за инфузия
(ампули, съдържащи 100 мг пентоксифилин)
опаковка от 5 x 5 мл
опаковка от 25 x 5 мл

7. Производител

Aventis Pharma Sanayi ve Ticaret Ltd Sti. Istanbul Davutpasa
Cad. 14534020 Topkapi-Turkey tel. 00902124820000

Притежател на разрешението за употреба

Aventis Pharma Deutschland GmbH D65926 Frankfurt am Main Germany

8. Регистрационен № в регистъра

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението)**

10. Дата на (частична) актуализация на текста
м. юли 1999 г.

