

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRENTAL 100 mg / 5 ml i.v. enfüzyon için solüsyon içeren ampul

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pentoksifilin 100 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Steril ampul

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Periferik arterlerin tıkaçıcı hastalıkları ve arteriyosklerotik veya diyabetik nedenlerden meydana gelen arteriovenöz dolaşım bozuklukları (kesik topallama, istirahat ağrısı gibi)
- Trofik bozukluklar (bacak ülseri ve gangren gibi).
- Serebral dolaşım bozuklukları.
- Göze ait, dejeneratif vasküler süreç ile seyreden dolaşım bozuklukları.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Prencip olarak, dozaj dolaşım bozukluğunun tipine ve ağırlığına ve hastanın ilacı tolere etme miktarına bağlıdır. Dozaj genellikle aşağıdaki şekildedir:

100 mg pentoksifilinin enfüzyon süresi, en az 60 dakika olmalıdır. Bu süre 300 mg için en az 180 dakikadır.

Periferik arterin tıkaçıcı hastalığı (PAOD) Evre II (intermitan klaudikasyon) ve gözdeki dolaşım bozuklukları; başlangıç tedavisi ya da oral tedaviye destek olarak:

Günde bir ya da iki kez 100-600 mg pentoksifilin infüzyonu uygulanması önerilmektedir.

Pentoksifilin infüzyonunun uygun bir infüzyon solüsyonu içinde uygulanması önerilmektedir; birlikte bulunan hastalığa (örn. konjestif kalp yetersizliği) bağlı olarak, infüzyon hacminin düşük tutulması gerekebilir. Özellikle bu gibi durumlarda, kontrollü hacimli bir infüzyon pompası yararlı olabilir.

Düşük doz infüzyon tedavisi oral tedavi ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen toplam günlük doz 1200 mg pentoksifilinden (intravenöz artı oral) oluşur.

İdame tedavisi için, tedaviye tek başına oral pentoksifilin ile devam edilebilir.

Periferik arterin tıkaçıcı hastalığı (PAOD) Evre III ve IV:

Toplam 1200 mg günlük pentoksifilin dozunun, uygun bir taşıyıcı solüsyon içinde 24 saatlik bir süre içinde devamlı infüzyon şeklinde ya da her biri en az altı saatlik sürelerle günde iki kez verilen 600 mg infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir.

Uygulama şekli:

TRENTAL uygun sıvı ile dilüe edildikten sonra intravenöz enfüzyon olarak verilmelidir.

Enfüzyon çözeltisi olarak serum fizyolojik, Ringer çözeltisi kullanılabilir. Kullanılacak solüsyonla uyumluluk her olguda uygulamadan önce test edilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Sadece berrak solüsyonlar enfüze edilmelidir.

Eşlik eden hastalığa (konjestif kalp yetmezliği gibi) bağlı olarak, enfüzyon miktarını düşük tutmak gerekebilir. Özellikle bu gibi durumlarda, miktar kontrollü enfüzyon pompası kullanmak yararlı olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak.) dozu yaklaşık olarak %30 - 50 oranında azaltmak gerekebilir. Doz azaltımı, hastanın ilacı tolere etmesine bağlı olarak değişir.

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kişisel toleransa bağlı olarak doz azaltımı gereklidir.

Pediyatrik popülasyon:

TRENTAL'in çocuklarda kullanımına ait deneyim yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastaların doz ayarlamasında dikkatli olunmalıdır. Genellikle tedaviye düşük doz ile başlanıp; karaciğer, böbrek ve kardiyak fonksiyonların azalmasındaki sıklığın büyüklüğüne ve beraberindeki başka bir hastalığın veya kullanılan ilaçların varlığına göre ayarlanmalıdır. Aktif metabolit büyük çoğunlukta böbrek yolu ile atılır ve böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda ilaca olan toksik reaksiyon riski artabilir. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarında azalma olabileceğinden, dikkatli şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır, ayrıca renal fonksiyonların takibi faydalı olabilir.

Diğer:

Tansiyonu düşük veya dolaşım sistemleri labil olan hastalarda, kan basıncını düşüren özel riskler taşıyan hastalarda (örn. ağır koroner kalp hastalığı olan hastalar veya beyine kan sağlayan damarlarda tıkanıklık olan kişiler gibi) tedaviye düşük doz ile başlanmalı, daha sonra doz yavaş yavaş artırılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

TRENTAL aşağıdaki hastalarda ve durumlarda kullanılmamalıdır:

- Pentoksifilin'e, diğer metilksantinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar
- Serebral hemoraji
- Yaygın retinal hemoraji
- Akut miyokard enfarktüsü
- Şiddetli kardiyak aritmi
- Kanama diatezi
- Gastrik ve/veya intestinal ülser

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonların ilk semptomları görüldüğünde, TRENTAL hemen kesilmeli ve doktora haber verilmelidir.

Aşağıdaki hastalarda dikkatli takip gerekir;

- Düşük tansiyonu olanlar,
- Şiddetli koroner arter hastalığı olanlar,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar (kreatinin klerensi <30 ml/dk)
- Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar,
- Koagülasyon hastalıkları ve antikoagülan tedaviye bağlı olarak kanama eğilimi artmış olanlar (kanama ile ilgili olarak, bkz. bölüm 4.3),
- Pentoksifilin ve vitamin K antagonistleri veya düşük moleküler ağırlıklı heparinin birlikte kullanıldığı hastalar
- Pentoksifilin ve antidiyabetik ajanların birlikte kullanıldığı hastalar
- Kan basıncında düşme riski olanlar (örn. ağır koroner kalp hastalığı veya beyne kan sağlayan damarlarda tıkanıklık olan hastalar),
- Sistemik lupus eritematozus ya da karışık bağ dokusu hastalığı olanlar
- Pentoksifilin ile tedavi sırasında aplastik anemi riski nedeniyle kan tablosu düzenli olarak izlenmelidir.

TRENTAL'in çocuklarda kullanımına ait deneyim yoktur.

Bu tıbbi ürün bir ampulünde 35 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önlem alınması gereken durumlar:

İnsülin veya oral antidiyabetiklerin kan şekerini düşürücü etkisini arttırabilir. Bundan dolayı diabetes mellitus tedavisi gören kişiler dikkatlice izlenmelidir.

Pentoksifilin ve vitamin K antagonistleri veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası artmış antikoagülan aktivite vakaları rapor edilmiştir. Bu hastalarda, pentoksifilin uygulanmaya başlandığında veya dozunun değişikliğinde, antikoagülan aktivitenin izlenmesi tavsiye edilir.

Dikkat edilmesi gereken durumlar:

Antihipertansif ajanların kan basıncını düşürücü etkileri ve kan basıncını düşürme potansiyeli taşıyan ilaçların etkisi, TRENTAL tedavisi sırasında, artabilir.

Bazı hastalarda, pentoksifilin ve teofilinin beraber kullanımı teofilin düzeyini artırabilir. Bunun sonucu olarak, teofiline bağlı advers etkiler artabilir ve ağırlaşabilir.

Simetidin, siprofloksazin, sistemik ketorolak ile birlikte kullanım pentoksifilin düzeyini/etkisini artırabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Pentoksifilin'in gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. TRENAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pentoksifilin az miktarda anne sütüne geçer. Bu konuda yeterli deneyim olmadığından, muhtemel risk ve yararları dikkatlice saptanmadan TRENAL süt veren kadınlara verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Çok yüksek dozların uygulandığı sıçanlarda, intrauterin ölüm sayısında bir artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, fare, sıçan, tavşan ve köpeklerdeki üreme araştırmalarında teratojenite, embriyotoksosite ya da fertilite veya perinatal gelişim bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRENAL'in araç ve makine kullanma becerileri üstünde bilinen bir yan etkisi yoktur. Ancak baş dönmesi olursa araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası rapor edilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopenik purpura ile trombositopeni, fatal olabilen aplastik anemi (pansitopeni).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri hipersensitivite reaksiyonları

Çok seyrek: Pentoksifilin uygulamasından sonra dakikalar içinde gelişen anjiyoödem, bronkospazm ve anafilaktik şok gibi, ağır anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ajitasyon, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tremor, baş ağrısı

Çok seyrek: Parestezi, konvülsiyonlar, intrakranial kanama, aseptik menenjit semptomları (SLE, karışık bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalıkları olan hastalarda)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bulanıklığı, konjunktivit
Çok seyrek: Retinal hemoraji, retina dekolmanı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Kardiyak aritmi (taşikardi)
Seyrek: Angina pectoris, dispne

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Yüz ve boyun kızarmasıyla birlikte olan sıcak basması
Seyrek: Hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma, yellenme, midede baskı, diyare gibi gastrointestinal şikayetler
Seyrek: Gastrik ve intestinal kanama

Hepatobilyer hastalıklar:

Çok seyrek: İntrahepatik kolestaz, karaciğer enzimlerinde artış

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritem, , ürtiker
Seyrek: Mukokutanöz kanama
Çok seyrek: Epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, terleme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrek: Ürogenital kanama

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Ateş
Seyrek: Periferik ödem

Araştırmalar:

Seyrek: Kan basıncında düşüş
Çok seyrek: Transaminaz seviyesinde artış, kan basıncında yükselme

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Akut pentoksifilin doz aşımının ilk semptomları bulantı, baş dönmesi, taşikardi ya da kan basıncında düşme olabilir. Bunun yanı sıra, ateş, ajitasyon, flush, bilinç kaybı, refleks

kaybı, tonik-klonik konvülziyonlar ve – gastrointestinal kanamanın bir belirtisi olarak – kahve telvesi kıvamında kusma gibi belirtiler olabilir.

Tedavi:

Spesifik bir antidot bilinmemektedir. Eğer doz aşımı henüz meydana gelmişse, toksinin primer eliminasyonu (örn. gastrik lavaj) ya da absorpsiyonunun geciktirilmesi (örn. aktif kömür) yoluyla daha fazla sistemik absorpsiyonu önlemek üzere girişimlerde bulunulabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pürin türevleri

ATC kodu: C04AD03

Pentoksifilin, bozulmuş eritrosit deformabilitesini artırır, eritrosit agregasyonunu azaltır, trombosit agregasyonunu azaltır, fibrinojen düzeylerini düşürür, lökositlerin endotele adezyonunu azaltır, lökosit aktivasyonu ve bunun neden olduğu endotel hasarını azaltır ve kan viskozitesini düşürür.

Dolayısıyla, pentoksifilin, kanın akışkanlığını artırarak ve antitrombotik etkiler göstererek mikrodolaşım perfüzyonunu artırır.

Pentoksifilin yüksek dozlarda ya da hızlı infüzyonla uygulanması halinde, periferik direnç hafifçe azalabilir. Pentoksifilin kalp üzerinde hafif bir pozitif inotropik etki gösterir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Pentoksifilin oral uygulamadan sonra emilimi hızla ve hemen hemen tam olduğundan, intravenöz uygulamayı takiben tam emilim beklenir.

Dağılım:

Pentoksifilin uygulanmasını ve emilimini takiben, “ilk geçiş” metabolizmasına uğrar.

Biyotransformasyon:

Başlıca biyotransformasyon ürünü Metabolit V'dir. Aktif ana metabolit olan 1-(5-hidroksiheksil)-3,7-dimetil-ksantin (metabolit I), geri dönüşlü biyokimyasal redoks dengesine sahip ana bileşiğin plazmadaki konsantrasyonunun iki katı olarak ölçülebilir. Bu nedenle, pentoksifilin ve metabolit I tek bir aktif birim olarak değerlendirilmelidir ve dolayısıyla ana bileşiğin yararlanımı anlamlı ölçüde daha yüksektir.

Pentoksifilin tamamen metabolize olur.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamadan sonra pentoksifilin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 1.6 saattir.

%90'ından fazlası konjuge olmayan suda çözünebilir polar metabolitler formunda böbrek yoluyla atılır. Atılım neredeyse tamamen idrar ile olur. Esasen idrarda hiç ana bileşik

bulunmaz. Ana bileşik ve metabolitlerinin plazma düzeylerinde büyük değişiklikler görülebilmesine rağmen, Metabolit V'nin idrardaki miktarı istikrarlı ve dozla orantılıdır. Uygulanan dozun %4'ünden azı feçesle atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolit atılımı gecikir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pentoksifilin eliminasyon yarılanma ömrü uzar ve mutlak biyoyararlanımı artar.

Yaşlı hastalar:

Yaşlı popülasyonda (60-68 yaş, n=6), daha genç popülasyona kıyasla (22-30 yaş, n=6) pentoksifilin EAA'sı artar ve eliminasyon hızı azalır (Bkz. Bölüm 4.2, Geriyatrik popülasyon).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Akut toksisite araştırmaları, LD₅₀ değerlerinin farelerde intravenöz ve oral uygulamadan sonra sırasıyla 195 mg/kg vücut ağırlığı ve 1385 mg/kg vücut ağırlığı ve sıçanlarda intravenöz ve oral uygulamadan sonra sırasıyla 230 mg/kg vücut ağırlığı ve 1770 mg/kg vücut ağırlığı olduğunu göstermiştir. Bu, pentoksifilin toksisitesinin düşük olduğunu göstermektedir.

Kronik toksisite

Kronik toksisite araştırmaları, 1 yıl süreyle sıçanlara günde 1000 mg/kg vücut ağırlığına varan dozda ve köpeklere günde 100 mg/kg vücut ağırlığına varan dozlarda pentoksifilin uygulanmasını takiben madde ile ilişkili herhangi bir organ hasarı olmadığını göstermiştir. Bir araştırmada, köpeklere bir yıl süreyle 320 mg/kg vücut ağırlığı ya da daha yüksek dozların uygulanmasını takiben, birkaç hayvanda testlerde koordinasyon eksikliği, dolaşım yetersizliği, kanamalar, pulmoner ödem ya da dev hücreler gözlenmiştir.

Mutajenite

Mutajenite testi (Ames testi, mikronükleus testi, UDS testi) mutajenik etkiye ilişkin herhangi bir bulgu ortaya çıkarmamıştır.

Karsinojenite

On sekiz ay süreyle 450 mg/kg vücut ağırlığına varan oral pentoksifilin dozları uygulanan farelerde, herhangi bir karsinojenik etki bulgusu saptanmamıştır.

On sekiz ay süreyle 450 mg/kg vücut ağırlığına varan oral pentoksifilin dozları uygulanan dişi sıçanlarda, benign meme fibroadenomlarının sayısında bir artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte daha yaşlı sıçanlarda benign meme fibroadenomları çoğunlukla spontan olarak ortaya çıkmaktadır.

Üreme toksikolojisi

Çok yüksek dozların uygulandığı sıçanlarda, intrauterin ölüm sayısında bir artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, fare, sıçan, tavşan ve köpeklerdeki üreme araştırmalarında

teratojenite, embriyotoksisite ya da fertilitite veya perinatal gelişim bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

5 cc hacminde, hidrolitik cam sınıfı I, bal rengi, baskı rengi kırmızı, OPC'li ve kırmızı tanıtım halkalı, 5 enfüzyon ampülü içeren ambalajlarda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
No:193 Levent -İSTANBUL
Tel: (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

197/23

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.07.2001

Ruhsat yenileme tarihi:23.07.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ