

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRENTAL CR 600 mg film tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pentoksifilin 600 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

CR film tablet.

Her iki yüzü çentikli, bir yüzü çift ATT baskılı, pembe-mor, oblong, bikonveks film tablet.

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:

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

Hekimin başka önerisi olmadığı sürece, günde 2 defa 1 tablet TRENTAL CR 600 mg alınmalıdır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Tabletler yemekle beraber veya hemen yemeklerden sonra, çiğnenmeden biraz sıvı (yaklaşık 1/2 bardak) yardımı ile yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, kişisel toleransa bağlı olarak doz azaltılması 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 olanlar veya beyine kan sağlayan damarlarda tıkanıklık olan kişiler) tedaviye düşük doz ile başlanmalı, daha sonra doz yavaş yavaş artırılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TRENTAL aşağıdaki hastalarda kullanılmamalıdır:

- Pentoksifilin'e, diğer metilksantinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar
- İntraserebral kanama veya klinik olarak ilişkili diğer kanamalar (hemoraji riskinde artış)
- Retinal hemoraji (kanama riskinde artış)
- Akut miyokard enfarktüsü
- Şiddetli kardiyak aritmi
- Kanama diatezi
- Gastrik ve/veya intestinal ülser

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipersensitivite reaksiyonların ilk semptomları görüldüğünde, TRENTAL hemen kesilmeli ve doktora haber verilmelidir.

Bir kalp krizi sonrasında veya cerrahi girişimler sonrası post-operatif olarak kardiyak aritmileri, hipotansiyonu, koroner sklerozu olan hastalar için yakın medikal gözetim özellikle gereklidir.

Pentoksifilin sistemik lupus eritematozus (SLE) ya da karışık bağ dokusu hastalığı olanlarda sadece dikkatli bir şekilde risk-fayda değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Kanama riskinden dolayı, pentoksifilin ile oral antikoagülanların (K vitamini antagonistleri) eş zamanlı kullanımı sırasında yakından gözetim ve koagülasyon parametrelerinin (INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)) sık sık kontrolü gerekir (aynı zamanda Bkz. Bölüm 4.5).

Pentoksifilin ile eş zamanlı olarak aşağıdaki ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda özellikle dikkatli takip gerekir (aynı zamanda Bkz. Bölüm 4.5):

- oral antidiyabetikler veya insülin,
- siprofloksasin,
- trombosit agregasyon inhibitörleri (aynı zamanda Bkz. Bölüm 4.5)

– teofilin.

Pentoksifilin ile tedavi sırasında aplastik anemi riskine bağlı olarak, kan sayımı dzenli olarak takip edilmelidir.

Pentoksifilinin eliminasyonu böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan az) veya Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda gecikebilir. Uygun izlem gerekir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak.'dan az) doz bireysel tolerabiliteye bağlı olarak standart dozun %50-70'ine ayarlanmalıdır (rn. günde iki kez 600 mg pentoksifilin yerine günde iki kez 400 mg pentoksifilin almak).

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar durumunda, doktor tarafından bireysel bazda hastalığın ciddiyetine ve hastanın tolerabilitesine göre karar verilerek bir doz azaltması gerekir.

Şiddetli hipersensitivite reaksiyonları (Şok) olayında derhal alınacak nlemler

İlk belirtiler grldğinde (rn. Ürtiker gibi deri reaksiyonları, sıcak basması, huzursuzluk, baş ağrısı, terleme nöbetleri, bulantı) damar yolu açılır. Aynı zamanda hastayı bacaklar yukarıda olacak Şekilde sırtüstü pozisyona getirme, hava yollarını açık tutma ve oksijen verme, intravenöz hacim replasmanı, i.v. epinefrin (adrenalin), glukokortikoidler (rn. 250-1000 mg i.v. metilprednizolon) ve histamin reseptör antagonistleri gibi genel acil durum önlemleri endikedir.

Genel tavsiyelere uygun olarak, klinik belirtilerin Őiddetine bağlı olarak suni solunum ve dolaŐımın durması halinde resüsitasyon gerekebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileŐimler ve diğer etkileŐim Őekilleri

Bu tıbbi ürünün aşağıdaki etkileŐimleri dikkate alınmalıdır:

Antihipertansifler

Pentoksifilin antihipertansifler veya hipotansif potansiyeli olan ilaçların etkisini artırabilir: kan basıncında azalma Şiddetlenebilir.

Antikoagülanlar

Pentoksifilin antikoagülanların etkisini artırabilir. EŞ zamanlı olarak antikoagülan ilaçların kullanımına bağlı olarak kanama eğiliminde artış olan hastalarda meydana gelen herhangi bir kanamada artış meydana gelebilir. Bundan başka, pentoksifilin ve vitamin K antagonistleri (kumarinler) ile birlikte tedavi edilen hastalarda artmış antikoagülasyon vakaları bildirilmiŐtir. Bu nedenle, özellikle pentoksifilin ile tedavi baŐlatıldıęında veya dozaj deęiŐtirildięinde, bu hastalarda antikoagülan etkinin dikkatlice izlenmesi (rn. INR'nin dzenli kontrolü) nerilir.

Trombosit agregasyon inhibitörleri

Pentoksifilin ile eş zamanlı olarak bir trombosit agregasyon inhibitörü (rn. klopidogrel, eptifibatid, tirofiban, epoprostenol, iloprost, absiksimab, anagrelid, selektif COX-2

inhibitörleri dışındaki NSAİİ'ler) uygulandığında kanama riskindeki artıştan dolayı dikkatli olunmalıdır.

Oral antidiyabetikler, insülin

Kan şekerinde hipoglisemik reaksiyonlara neden olan daha belirgin bir düşüş olabilir. Vaka bazında belirlenecek aralıklarla glisemik kontrol izlemi yapılmalıdır.

Teofilin

Teofilinin kan düzeylerinde artış muhtemeldir, dolayısıyla, solunum hastalıklarının tedavisi sırasında teofilinin istenmeyen etkileri şiddetlenebilir.

Simetidin

Pentoksifilin ve aktif Metabolit I'in plazma seviyelerinde artış ve aynı zamanda pentoksifilinin etkisinde artış söz konusu olabilir.

Siprofloksasin

Eş zamanlı siprofloksasin kullanımı bazı hastalarda pentoksifilinin serum konsantrasyonunu artırabilir. Bu nedenle eş zamanlı kullanımda advers reaksiyonlarda ya da advers reaksiyon şiddetinde artışa yol açabilir.

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.

TRENTAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Pentoksifilin az miktarda anne sütüne geçer. Bu konuda yeterli deneyim olmadığından, muhtemel risk ve yararları dikkatlice saptanmadan TRENTAL 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

TRENTAL'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)

Bilinmiyor: Lökopeni/nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri hipersensitivite reaksiyonları

Çok seyrek: Pentoksifilin uygulamasından sonra dakikalar içinde gelişen anjionörotik ödem, 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 bozuklukları, 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

Bilinmiyor: Konstipasyon, hipersalivasyon

Hepatobilyer hastalıklar:

Çok seyrek: İntrahepatik kolestaz, karaciğer enzimlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritem, ürtiker

Seyrek: Mukokutanöz kanama

Çok seyrek: Epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, terleme

Bilinmiyor: Döküntü

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 ve alkalın fosfataz seviyesinde artış, kan basıncında yükselme

Süpheli 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 aritmiler, bulantı, baş dönmesi, taşikardi ya da kan basıncında düşme olabilir. Bunun yanı sıra, ateş, ajitasyon, flush, bilinç kaybı, refleks kaybı, tonik-klonik konvülsiyonlar ve – gastrointestinal kanamanın bir belirtisi olarak – kahve telvesi kıvamında kusma gibi belirtiler olabilir.

Tedavi:

Spesifik bir antidot bilinmemektedir. Eğer doz aşımı henüz meydana gelmişse, toksik maddenin 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 kanın artmış viskozitesini düşürerek kanın akış özelliklerini iyileştirir ve aşağıdaki durumlar ile açıklanan daha başka farmakolojik özelliklere sahiptir:

- Eritrosit agregasyonunu azaltarak ve fosfodiesteraz inhibisyonunu takiben hücre içi cAMP ve ATP'yi artırarak bozulmuş eritrosit deformabilitesini artırır,
- Eritrosit agregasyonunu inhibe eder,
- Patolojik olarak yükselmiş fibrinojen düzeylerini düşürür,
- Lökosit aktivasyonu ve lökositlerin vasküler endotele adhezyonunu inhibe eder.

Pentoksifilin kardiyo- ve serebrovasküler morbidite ve/veya mortalite üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, pentoksifilin hızla ve hemen hemen tam olarak emilir. TRENAL CR 600 mg film tablet uygulamasını takiben pentoksifilin 10-12 saat boyunca yavaşça salınır, böylece yaklaşık 12 saat süreyle sabit plazma düzeyleri oluşur. Doz uygulamasından kısa süre önce besin alınması, hemen salınan formunun emilimi geciktirir ama toplam emilim etkilenmez.

TRENAL CR 400 mg tabletin uygulamasını takiben, ana bileşiğin ve metabolitlerinin plazma düzeyleri 2-4 saat içinde doruk düzeye ulaşır ve uzun bir süre sabit kalır. TRENAL Tablet'in yemekle alınması, pentoksifilin ortalama C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %28 ve %13 oranında bir artışa neden olmuştur. Metabolit 1'in C_{maks} değeri de yaklaşık %20 artmıştır. Pentoksifilin tabletten yavaş salınması plazma düzeylerindeki doruk ve vadileri ortadan kaldırarak gastrointestinal toleransı artırır.

Dağılım:

Hemen hemen tam absorpsiyondan sonra, pentoksifilin bir "ilk geçiş" metabolizmasına uğrar. Bu nedenle, sistemik biyoyararlanımı sadece %20-30'dur.

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:

Oral ya da intravenöz uygulamadan sonra pentoksifilin ın 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 ilaç bulunmaz. Ana ilaç ve metabolitlerinin plazma düzeylerinde büyük değişiklikler görülebilmesine rağmen, Metabolit V'nin idrardaki miktarı istikrarlı ve dozla orantılıdır. Uygulanan dozun %4'ünden azı feçesle atılır.

12 saatlik aralıklarla uygulanan iki TRENAL CR 600 mg film tablet ve 8 saatlik aralıklarla uygulanan üç TRENAL 400 mg retard draje biyoeşdeğerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolit atılımı gecikir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pentoksifilin ın 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 fertilitate veya perinatal gelişim bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksietilselüloz

Povidon K 25

Talk

Magnezyum stearat

Metilhidroksi propilselüloz

Titandioksit (E 171)

Eritrosin (E 127)

Makrogol 8000

6.2. Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/PVC blisterde 20 ve 50 CR film tablet içeren, karton kutu içinde ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık rnleri Ltd. şti.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

193 Apt. No:193/11

şişli-İstanbul

Tel: 0 212 339 10 00

Faks: 0 212 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

197/30

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.07.2001

Ruhsat yenileme tarihi:23.07.2011

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ: