

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trental 400 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pentoksyfyllin 400 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter

Depottablettene er avlange, bikonvekse, fiolettrosa, har filmdrasjering og trykket "ATA" på den ene siden.

4. KLINISKE EGENSKAPER

4.1 Indikasjoner

Claudicatio intermittens (ateriosclerosis obliterans Fontaines klassifikasjon grad II.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Normal dosering er 1 depottablett (400 mg) 3 ganger daglig. Eventuelt lavere dose (400 mg x 2) hos pasienter med lav kroppsvekt. Tablettene skal svelges hele med minst ½ glass vann/væske til eller like etter måltid.

Ved nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min) bør dosen reduseres med ca. 30-50 % tilpasset den enkeltes toleranse.

Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon bør også dosen reduseres tilpasset den enkeltes toleranse.

Hos hypotonikere, pasienter med ustabil sirkulasjon eller pasienter som er utsatt for risiko for reduksjon av blodtrykket (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesykdom eller stenose av blodkar som forsyner hjernen), må behandlingen begynne med lave doser. Dosen økes gradvis. Effekten inntreffer gradvis i løpet av 2-4 uker. Ved manglende effekt etter 8 uker bør preparatet seponeres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Overømfintlighet overfor metyl-xantiner
- Alvorlige blødninger som f.eks. cerebrale blødninger og massiv netthinneblødning
- Akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved første tegn til anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner skal pentoksyfyllin seponeres og pasienten skal kontakte lege umiddelbart.

Spesiell kontroll er påkrevet ved behandling av:

- pasienter med alvorlige hjerterytmier
- hypotonikere
- pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance under 30 ml/min)
- pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- pasienter med økt blødningstendens på grunn av medisinerings med antikoagulantia eller koagulasjonsforstyrrelser (se pkt. 4.3)
- pasienter som samtidig behandles med vitamin K-antagonister (se pkt. 4.5)
- pasienter som samtidig behandles med legemidler mot diabetes (se pkt. 4.5)
- pasienter som samtidig behandles med ciprofloksacin (se pkt. 4.5)
- pasienter som samtidig behandles med teofyllin (se pkt. 4.5)

Pasienter som har alvorlig hudiskemi med hvilesmerter og truende eller manifest gangren bør utredes hos spesialist.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen erfaring ved bruk av pentoksyfyllin hos barn.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kan forsterke den blodtrykksenkende effekten av antihypertensiva og andre medikamenter med blodtrykksenkende effekt.

Kan forsterke den blodsukkersenkende effekt av insulin og perorale antidiabetika. Pasienter som blir behandlet for diabetes mellitus må derfor kontrolleres nøye.

Samtidig administrering av pentoksyfyllin og teofyllin kan øke teofyllinspeilet hos enkelte pasienter med derav øket mulighet for bivirkninger av teofyllin.

Samtidig administrering med ciprofloksacin kan øke serumkonsentrasjonen av pentoksyfyllin hos enkelte pasienter. Derfor kan det være en økning av og forsterkning av bivirkninger forbundet med samtidig administrering.

Etter markedsføring er det sett tilfeller av økt antikoagulasjonseffekt hos pasienter samtidig behandlet med vitamin K-antagonist. Hos disse pasientene anbefales det å monitorere antikoagulasjonsaktivitet ved oppstart av pentoksyfyllinbehandling eller ved endring av dosen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk av pentoksyfyllin under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane fostre. Bruk av preparatet under graviditet bør derfor unngås.

Amming

Det er ukjent om pentoksyfyllin går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter følgende frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$; $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne	Enkeltstående tilfeller av trombocytopeni.
Ukjent frekvens	Leukopeni, neutropeni.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne	Enkeltstående tilfeller av alvorlig anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon med f.eks. angionevrotisk ødem, bronkospasmer og sjokk. Ved tegn på anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon må pentoksyfyllin øyeblikkelig seponeres.
---------	---

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige	Agitasjon, søvnforstyrrelser
----------------	------------------------------

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige	Svimmelhet, hodepine
Sjeldne	Aseptisk meningitt

Hjertesykdommer

Mindre vanlige	Hjertearytmier, f.eks. takykardi
Sjeldne	Angina pectoris

Karsykdommer

Vanlige	«Flush»
Sjeldne	Blødninger i f.eks. hud, slimhinner, mage/tarm

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	Magebesvær (gastrointestinalt og epigastrisk ubehag, abdominal distensjon), kvalme, oppkast, diaré
Ukjent frekvens	Økt spyttproduksjon

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne	Enkeltstående tilfeller av intrahepatisk kolestase
---------	--

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige	Kløe, rød hud, urtikaria
Ukjent frekvens	Utslett

Undersøkelse

Sjeldne	Blodtrykksfall, enkeltstående tilfeller av økte transaminaser
---------	---

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Initialt: Kvalme, svimmelhet, takykardi, blodtrykksfall. Senere: Feber, agitasjon, hetetokter, bevisstløshet, arefleksi, kramper og «kaffegrut»-oppkast som tegn på gastrointestinal blødning.

Behandling

Intet kjent antidot. Behandling av nylig inntatt overdose er tiltak som hindrer videre systemisk absorpsjon av aktivt stoff (f.eks. medisinsk kull) og eliminasjon av toksinet (f.eks. ventrikkelskylling). Behandling av akutt overdose og forebygging av komplikasjoner vil kunne nødvendiggjøre generell og spesiell intensiv medisinsk oppfølging og terapeutiske tiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifert kardilaterende middel, ATC-kode: C04A D03.

Virkningsmekanisme

Pentoksyfyllin øker erytrocyttfleksibiliteten, reduserer erytrocyttaggregasjonen, reduserer plateaggregasjonen, senker fibrinogennivået og senker blodviskositeten. Reduserer også leukocyttenes adhesivitet til endotelet, reduserer leukocyttaktivering og dermed skade på endotelet.

Pentoksyfyllin fremmer mikrosirkulasjonsperfusjonen ved å bedre blodstrømmen og ved antitrombotiske egenskaper.

Perifer motstand kan reduseres noe hvis pentoksyfyllin administreres i høye doser. Pentoksyfyllin har en svak positiv inotrop virkning på hjertet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pentoksyfyllin absorberes hurtig og nesten fullstendig etter peroral dosering.

Pentoksyfyllin frigjøres sakte i løpet av 10-12 timer med konstante plasmaverdier over ca. 12 timer.

Etter nesten fullstendig absorpsjon gjennomgår pentoksyfyllin en førstepassasjemetabolisme i leveren. Absolutt biotilgjengelighet er 19 ± 13 %. Den aktive metabolitten 1-(5-hydroksyheksyl)-3,7-dimetylxantin (metabolitt 1) måles i dobbel konsentrasjon av opprinnelig substans, med hvilken den er i reversibel biokjemisk redokslikevekt. Pentoksyfyllin og metabolitt 1 blir derfor ansett som en aktiv enhet, og tilgjengeligheten av aktiv substans er derfor signifikant høyere.

Etter peroral dosering er halveringstiden for eliminasjon av pentoksyfyllin ca. 1,6 timer.

Pentoksyfyllin blir fullstendig metabolisert og mer enn 90 % blir utskilt gjennom nyrene i form av ukonjugerte vannløselige polare metabolitter. Metabolittutskillelsen blir forsinket hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon blir halveringstiden for eliminasjon av pentoksyfyllin forlenget og absolutt biotilgjengelighet øker.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

LD₅₀ ved peroral administrering på mus var 1385 mg/kg kroppsvekt, på rotte 1770 mg/kg kroppsvekt. LD₅₀ ved intravenøs administrering på mus var 195 mg/kg kroppsvekt, på rotte 230 mg/kg kroppsvekt. Dette viser en lav akutt toksisitet av pentoksyfyllin.

Kronisk toksisitet

Daglige doser på opp til 1000 mg/kg kroppsvekt til rotter og opp til 100 mg/kg kroppsvekt til hunder i ett år viste ingen substansrelaterte toksiske organskader. I en studie hvor hunder ble gitt doser på 320 mg/kg kroppsvekt eller mer i ett år, viste flere av dyrene manglende koordinasjon, sirkulasjonssvikt, blødninger, lungeødem eller gigantceller i testiklene.

Reproduksjonstoksiske studier

Økt antall intrauterine dødsfall ble observert hos rotter som hadde fått ekstremt høye doser. Ellers viste reproduksjonstoksiske studier på mus, rotter, kaniner og hunder ingen tegn på teratogenitet, embryotoksitet, nedsatt fertilitet eller redusert perinatal utvikling.

Mutagenitet

Mutagenitetstester (Ames test, micronucleus test, UDS test) viste ingen tegn på mutagenitet.

Neoplastisk potensial

Mus som ble gitt daglige perorale doser på opp til 450 mg/kg kroppsvekt i 18 måneder viste ingen tegn på karsinogenitet.

Hos hunnrotter som fikk daglige perorale doser opp til 450 mg/kg kroppsvekt i 18 måneder, ble det observert økt antall benigne mammafibroadenomer. Benigne mammafibroadenomer forekommer imidlertid ofte spontant hos eldre rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hydrokxyetylcellulose,
povidon 25000, talkum,
magnesiumstearat.

Filmdrasjering

Hypromellose,
talkum,
titandioksid (E171),
erytrosin (E127),
makrogol 8000.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brunt glass med skrukork av polyetylen eller blisterpakning av PVC/aluminium.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Neuraxpharm Sweden AB
Box 98
182 11 Danderyd, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7199

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 1987
Dato for siste fornyelse: 24. august 2007

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2023