

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trental 400 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet met gereguleerde afgifte bevat 400 mg pentoxifylline.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige claudicatio intermittens bij patiënten die geen looptraining kunnen ondergaan of die niet hebben gereageerd op looptraining.

4.2 Dosering en wijze van toediening

In het algemeen bedraagt de dosering 2 tot 3 tabletten per dag, na de maaltijd. De tabletten inslikken zonder kauwen.

Indien een behandeling van 2 à 3 maanden onvoldoende resultaat te zien heeft gegeven, is voortzetting van de behandeling met Trental 400 mg niet zinvol.

4.3 Contra-indicaties

- massale bloedingen (ook retinaal)
- overgevoeligheid voor pentoxifylline of één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)
- overgevoeligheid voor andere methylxanthines
- lever- en/of nierfunctiestoornissen
- hypotensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de eerste tekenen van een anafylactische reactie moet gebruik van Trental 400 mg gestopt worden, en direct een arts gewaarschuwd worden.

Bij patiënten met ernstige vaatstoornissen dient men rekening te houden met de mogelijkheid van een tijdelijke bloeddrukdaling, gepaard gaande met angina pectoris.

Voorzichtigheid is hierbij geboden, met name bij hogere doseringen. De behandeling van dergelijke patiënten dient dan ook te geschieden met geleidelijk oplopende doseringen, startend met 1 tablet Trental 400 mg per dag.

Gedurende het gebruik van Trental 400 mg, is het noodzakelijk om de volgende patiëntgroepen te monitoren:

- patiënten met ernstige hartritmestoornissen
- patiënten met myocardinfarct
- patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pentoxifylline en anti-vitamine K antagonisten (Coumarines) of plaatjesaggregatieremmers. Er zijn gevallen beschreven van een versterkte remming van de coagulatie bij gelijktijdige behandeling met vitamine K antagonisten en pentoxifylline (zie ook rubriek 4.5).
- patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pentoxifylline en antidiabetica. Pentoxifylline kan mogelijk het bloedsuikerverlagende effect van antidiabetica versterken (zie ook rubriek 4.5).
- patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pentoxifylline en ciprofloxacine (zie ook rubriek 4.5).
- patiënten die gelijktijdig worden behandeld met pentoxifylline en theofylline (zie ook rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen interactie aangetoond met digoxine en antacida. De interactie met andere vaatverwijders is niet systematisch bekeken. Interactie met bètasympaticomimetica, fenobarbital en H₂-antagonisten is niet onderzocht.

Het bloedsuikerverlagende effect van antidiabetica kan mogelijk worden versterkt door pentoxifylline. Daarom moeten patiënten die behandeld worden voor diabetes mellitus speciaal worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.4).

Gevalen van toegenomen anti-coagulatie zijn gemeld in patiënten die gelijktijdig zijn behandeld met pentoxifylline en anti-vitamine K. Het is aan te bevelen om bij patiënten die beginnen met pentoxifylline of waarbij de dosis daarvan wordt aangepast, de anti-coagulatie speciaal te controleren (zie ook rubriek 4.4).

Bij gelijktijdig gebruik van Trental 400 mg en antihypertensiva of andere bloeddrukverlagende middelen kan individuele aanpassing (verlaging) van de dosering van het antihypertensivum gewenst zijn.

Gelijktijdig toediening van pentoxifylline en theofylline kan de theofylline spiegel in sommige patiënten verhogen. Daardoor kan er een toename zijn in (de ernst van) de bijwerkingen van theofylline.

Gelijktijdig toediening van pentoxifylline en ciprofloxacine kan de pentoxifylline spiegel in sommige patiënten verhogen. Daardoor kan er een toename zijn in (de ernst van) de bijwerkingen van pentoxifylline.

Potentieel additioneel effect met plaatjesaggregatieremmers: door een verhoogd bloedingsrisico dient gelijktijdige toediening van een plaatjesaggregatieremmer (zoals clopidogrel, eptifibatide, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelide, andere NSAID's dan selectieve COX-2 inhibitoren, acetylsalicylaten [ASA/LAS], ticlopidine, dipyridamol) met pentoxifylline met voorzichtigheid te geschieden.

Gelijktijdige toediening met cimetidine kan de plasmaconcentratie verhogen van pentoxifylline en de actieve Metaboliet I.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen nadelige effecten van pentoxifylline op de vruchtbaarheid bekend.

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pentoxifylline bij zwangere vrouwen.

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven (zie 5.3).

Trental 400 mg wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Pentoxifylline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Trental 400 mg moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Niet bekend:

- Trombocytopenie (trombopenie) met mogelijke trombocytopenische purpura als symptoom

- Aplastische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

- Anafylactische reactie
- Anafylactoïde reactie
- Angioedeem
- Bronchospasme
- Anafylactische shock

Psychische stoornissen

Niet bekend:

- Agitatie
- Slaapstoornis

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend:

- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Aseptische meningitis*

Hartaandoeningen

Niet bekend:

- Cardiale arrhythmie
- Tachycardie
- Angina pectoris

Bloedvataandoeningen

Niet bekend:

- Opvliegers
- Haemorrhagie (inclusief huidbloeding, slijmvliesbloeding en retinale hemorrhage met mogelijke afname in gezichtsscherpte)

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend:

- Epigastraal ongemak
- Abdominale distensie
- Braken
- Misselijkheid
- Diarree

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend:

- Cholestase

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend:

- Pruritus
- Erythema
- Urticaria
- Rash

Onderzoeken

Niet bekend:

- Verhoging van transaminase
- Bloeddrukverlaging

* met name bij patiënten met een collageenaandoening (b.v. SLE, MCTD)

4.9 Overdosering

Bij overdosering met Trental 400 mg kunnen opvliegers, bewusteloosheid, braken, tonisch-clonische krampen optreden.

Naast de algemene maatregelen voor vergiftigingsbehandeling dienen de bloeddruk en het hart streng gecontroleerd te worden.

De ademhalingswegen vrijhouden. Ingeval van krampen kan een benzodiazepine worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Purine derivaten. ATC Code: C04AD03

Trental 400 mg bevat als werkzaam bestanddeel het xanthinederivaat pentoxifylline. In experimenteel onderzoek is gebleken dat pentoxifylline de vervormbaarheid van de erythrocyt kan doen toenemen, waardoor de bloedviscositeit afneemt.

Dit wordt onder andere veroorzaakt door toename van de intracellulaire ATP-concentratie in de erythrocyt.

Daarnaast wordt door sommige onderzoekers een afname van het verhoogde plasma fibrinogeen gehalte gevonden. Andere, mogelijk tot de werking bijdragende effecten zijn een afname van de trombocytenuitstrooming en een (zwak) vaatverwijdend effect. Bij patiënten met claudicatio intermittens wordt door sommige onderzoekers een toename van de loopafstand gevonden. De invloed op de arteriosclerose is onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er bestaan grote intra- en interindividuele variaties voor de verschillende farmacokinetische parameters van pentoxifylline.

Absorptie

Na orale toediening wordt pentoxifylline vrijwel volledig geabsorbeerd.

Ongeveer 2-4 uur na toediening van Trental 400 mg (een tablet met geregleerde afgifte van 400 mg pentoxifylline), worden de maximale plasmaconcentraties van pentoxifylline en metabolieten bereikt.

Deze concentraties blijven gedurende langere tijd constant.

Verdeling

Er is geen aanwijzing gevonden van cumulatie na herhaalde orale toediening.

Pentoxifylline vertoont geen eiwitbinding.

Metabolisme

Pentoxifylline wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd.

Het ondergaat een aanzienlijke "first pass" eliminatie en vrij snel na de inname kunnen verschillende metabolieten worden aangetoond in het plasma. De absolute biologische beschikbaarheid van pentoxifylline in Trental 400 mg bedraagt ongeveer 20%. Pentoxifylline heeft een actieve metaboliet 1-(5'-hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthine (Metaboliet I). De concentratie van M1 is ongeveer 2 keer zo hoog als die van pentoxifylline. Omdat de activiteit van beide gelijk is dienen pentoxifylline en M1 beschouwd te worden als een actieve eenheid en daarom is de beschikbaarheid van actief bestanddeel significant hoger. Het bij de eliminatie betrokken leverenzym is zeer waarschijnlijk CYP1A2. Interactie (via enzyminductie of enzyminhibitie) met geneesmiddelen die via hetzelfde leverenzym worden omgezet moet daarom altijd in overweging genomen worden.

Er is geen aanwijzing gevonden dat pentoxifylline enzyminductie veroorzaakt.

Excretie

De uitscheiding (van de metabolieten) vindt bijna volledig plaats via de urine. In de urine kan geen onveranderd pentoxifylline worden aangetoond.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hydroxyethylcellulose, povidon (E1201), talk (E553b), magnesiumstearaat (E470b).

Tabletomhulsel:

Hypromellose (E464), talk (E553b), titaandioxide (E171), erythrosine (E127), macrogol 8000.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trental 400 mg wordt geleverd in verpakkingen à 100 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Amsterdamsestraatweg 5,
1411 AW Naarden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

RVG 11175

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 1986
Datum van laatste hernieuwing: 1 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 6 juni 2023