

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trental® 600 mg
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 600 mg Pentoxifyllin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Pinkfarbene, bikonvexe, längliche Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „ATT“ und Firmenlogo auf beiden Seiten.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine (Claudicatio intermittens), wenn andere Therapiemaßnahmen wie z. B. ein Gehtraining, gefäßlumeneröffnende und/oder rekonstruktive Verfahren nicht durchzuführen bzw. nicht angezeigt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, 2-mal täglich 1 Retardtablette Trental 600 mg (entsprechend 1200 mg Pentoxifyllin pro Tag). Für Patienten mit niedrigen oder schwankenden Blutdruckwerten können besondere Dosierungsanweisungen erforderlich sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) ist eine Dosisanpassung auf 50 - 70 % der Normdosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit vorzunehmen, z. B. durch Einnahme von 2-mal täglich 400 mg Pentoxifyllin anstelle von 2-mal täglich 600 mg Pentoxifyllin.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist eine Verringerung der Dosierung erforderlich, die vom Arzt entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung und der Verträglichkeit individuell festzulegen ist.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Trental bei Kindern und Jugendlichen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten werden unzerkaut nach dem Essen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Die Dauer der Anwendung ist dem individuellen Krankheitsbild anzupassen und wird vom Arzt festgelegt.

Hinweis

Bei beschleunigter Magen-Darm-Passage (Abführmittel, Diarrhö, operative Verkürzung des Darms) kann es in vereinzelten Fällen zur Ausscheidung von Tablettenres-

ten kommen. Falls die vorzeitige Ausscheidung nur hin und wieder auftritt, ist dem Vorgang keine Bedeutung beizumessen.

4.3 Gegenanzeigen

Trental 600 mg darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Pentoxifyllin, andere Methylxanthine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutem Herzinfarkt,
- intrazerebraler Blutung oder anderen klinisch relevanten Blutungen (erhöhtes Blutungsrisiko),
- Ulcera im Magen und/oder Darmbereich,
- hämorrhagischer Diathese,
- Netzhautblutungen (erhöhtes Blutungsrisiko).

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Pentoxifyllin auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei den ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu benachrichtigen.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Koronarsklerose, nach Herzinfarkt oder postoperativ nach chirurgischen Eingriffen.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) sollte Pentoxifyllin nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Pentoxifyllin mit oralen Antikoagulanzen (Vitamin-K-Antagonisten) sind aufgrund des Blutungsrisikos eine sorgfältige Überwachung und eine häufige Kontrolle der Gerinnungswerte (INR) erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5).

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist bei Patienten erforderlich, die gleichzeitig mit Pentoxifyllin und folgenden Arzneimitteln behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.5):

- orale Antidiabetika oder Insulin,
- Ciprofloxacin,
- Thrombozytenaggregationshemmer (siehe auch Abschnitt 4.5),
- Theophyllin.

Wegen der Gefahr des Auftretens aplastischer Anämien während der Pentoxifyllin-Therapie sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) oder bei schweren Leberfunktionsstörungen kann es zur verzögerten Ausscheidung von Pentoxifyllin kommen. Eine entsprechende Überwachung ist erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) ist eine Dosisanpassung auf 50 - 70 % der Normdosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit vorzunehmen, z. B. durch Einnahme von 2-mal täglich 400 mg Pentoxifyllin anstelle von 2-mal täglich 600 mg Pentoxifyllin.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist eine Verringerung der Dosierung erforderlich, die vom Arzt entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung und der Verträglichkeit individuell festzulegen ist.

Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock)

Bei ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria, Flush, Unruhe, Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Übelkeit) einen venösen Zugang schaffen. Neben den gebräuchlichen Notfallmaßnahmen wie Kopf-Oberkörper-Tieflage, Freihalten der Atemwege und Applikation von Sauerstoff sind medikamentöse Sofortmaßnahmen wie die intravenöse Volumensubstitution, Epinephrin (Adrenalin) i. v., Glukokortikoide (z. B. 250 - 1.000 mg Methylprednisolon i. v.) sowie Histaminrezeptorantagonisten indiziert.

Je nach Schwere der klinischen Symptomatik können künstliche Beatmung und bei Kreislaufstillstand Reanimation entsprechend den üblichen Empfehlungen erforderlich sein.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Antihypertensiva

Pentoxifyllin kann die Wirkung von Antihypertensiva oder Arzneimitteln mit blutdrucksenkendem Potenzial verstärken; eine verstärkte Blutdrucksenkung ist möglich.

Antikoagulanzen

Pentoxifyllin kann die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsbereitschaft aufgrund gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Arzneimitteln können eventuell auftretende Blutungen verstärkt werden. Außerdem sind bei Patienten, die gleichzeitig mit Pentoxifyllin und Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) behandelt wurden, Fälle von verstärkter Gerinnungshemmung berichtet worden. Daher wird empfohlen, bei solchen Patienten die gerinnungshemmende Wirkung sorgfältig (z. B. durch regelmäßige Kontrolle der INR) zu überwachen, besonders, wenn eine Therapie mit

Pentoxifyllin begonnen oder die Dosierung geändert wird.

Thrombozytenaggregationshemmer

Aufgrund des erhöhten Risikos für das Auftreten von Blutungen sollte die gleichzeitige Anwendung von Pentoxifyllin mit Thrombozytenaggregationshemmern (wie z. B. Clopidogrel, Eptifibatid, Tirofiban, Epoprostenol, Iloprost, Abciximab, Anagrelid, NSAR, außer selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylate [Acetylsalicylsäure/Lysinacetylsalicylsäure], Ticlopidin, Dipyridamol) mit Vorsicht erfolgen.

Orale Antidiabetika, Insulin

Verstärkte Senkung des Blutzuckers ist möglich, sodass hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Die Blutzuckereinstellung sollte in individuell festzulegenden Abständen kontrolliert werden.

Theophyllin

Erhöhte Blutspiegel von Theophyllin sind möglich, sodass bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen Nebenwirkungen von Theophyllin verstärkt in Erscheinung treten können.

Cimetidin

Erhöhung der Plasmaspiegel von Pentoxifyllin und des aktiven Metaboliten I sowie Wirkungsverstärkung von Pentoxifyllin sind möglich.

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung mit Ciprofloxacin kann bei einigen Patienten die Serumkonzentration von Pentoxifyllin erhöhen. Deshalb kann es bei gleichzeitiger Gabe zu einer Zunahme und Verstärkung der Nebenwirkungen kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Pentoxifyllin soll während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da keine ausreichenden Erfahrungen mit schwangeren Frauen vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.3).

Während der Stillzeit geht Pentoxifyllin in die Muttermilch über, allerdings erhält der Säugling nur äußerst geringe Mengen des Wirkstoffs, sodass bei begründeter Anwendung in der Stillzeit Wirkungen beim Säugling nicht zu erwarten sind. Vor der Anwendung von Pentoxifyllin bei stillenden Frauen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Trental 600 mg können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten, die in klinischen Studien oder nach Inverkehrbringen berichtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie mit thrombozytopenischer Purpura und unter Umständen fatale aplastische Anämie (Panzytopenie).

Nicht bekannt: Leukopenie / Neutropenie. Deshalb sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (siehe Nebenwirkungen der Haut).

Sehr selten: schwere, innerhalb von Minuten nach Gabe von Pentoxifyllin auftretende anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen wie Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock.

Bei den ersten Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt zu benachrichtigen.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitiertheit, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen.

Sehr selten: Parästhesien, Konvulsionen, intrakranielle Blutung. Symptomatik einer aseptischen Meningitis; prädisponiert scheinen hierfür Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein. Nach Absetzen von Pentoxifyllin war die Symptomatik bei allen beobachteten Fällen reversibel.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Konjunktivitis. Sehr selten: Netzhautblutung, Netzhautablösung.

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Pentoxifyllin auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Tachykardie.

Selten: Angina Pectoris, Dyspnoe.

Gefäßkrankungen

Häufig: Flush.

Selten: Blutungen (siehe Nebenwirkungen verschiedener Organe).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magendruck, Diarrhö.

Selten: Magen- und Darmblutungen.

Nicht bekannt: Obstipation, Hypersalivation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: intrahepatische Cholestase, Anstieg von Leberenzymen (siehe „Untersuchungen“).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Erythem, Urtikaria.

Selten: Haut- und Schleimhautblutungen.

Sehr selten: epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Schwitzen.

Nicht bekannt: Ausschlag.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: urogenitale Blutungen.

Untersuchungen

Selten: erniedrigter Blutdruck.

Sehr selten: Transaminasen oder alkalische Phosphatase erhöht, erhöhter Blutdruck.

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich: Fieber.

Selten: periphere Ödeme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Schwindel, Brechreiz, Blutdruckabfall, Tachykardie, Flush, Bewusstlosigkeit, Fieber, Agitation, Areflexie, tonisch-klonische Krämpfe, kaffeersatzartiges Erbrechen sowie Arrhythmien.

Therapiemaßnahmen

Falls die Überdosierung noch nicht lange zurückliegt, kann eine Magenspülung vorgenommen oder die weitere Resorption des Wirkstoffs durch die Anwendung von Aktivkohle verzögert werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, so dass die Therapie symptomatisch erfolgt. Zur Vermeidung von Komplikationen kann eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Periphere Vasodilatoren, Purin-Derivate.
ATC-Code: C04AD03.

Pentoxifyllin verbessert die Fließeigenschaften des Blutes durch die Senkung der erhöhten Blutviskosität und hat weitere pharmakologische Eigenschaften, die erklärt werden durch:

- Erhöhung der gestörten Erythrozytenverformbarkeit durch Hemmung der Phosphodiesterase mit konsekutivem Anstieg von intrazellulärem cAMP und ATP sowie Hemmung der Erythrozytenaggregation,
- Hemmung der Thrombozytenaggregation,
- Senkung des pathologisch erhöhten Plasma-Fibrinogenspiegels,
- Hemmung der Leukozytenaktivierung und der Adhäsivität von Leukozyten am Gefäß-Endothel.

Studien zur Untersuchung des Effektes von Pentoxifyllin auf die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und/oder Mortalität liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pentoxifyllin wird aus Trental 600 mg retardiert über 10 - 12 Stunden freigesetzt, so dass sich gleichmäßige Blutspiegel über diese Zeit ausbilden. Das freigesetzte Pentoxifyllin wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Substanz unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt, so dass die systemische Verfügbarkeit nur bei 20 - 30 % liegt.

Pentoxifyllin wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Der aktive Hauptmetabolit 1-(5-Hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxanthin (Metabolit I) ist im Plasma in zweifach höherer Konzentration als die Muttersubstanz messbar und steht mit dieser in einem reversiblen biochemischen Gleichgewicht. Deshalb sind Pentoxifyllin und Metabolit I als wirksame Einheit zu betrachten. Pentoxifyllin unterliegt einer biphasischen Elimination; die initiale Halbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 0,4 - 0,8 Stunden, die der Metaboliten 1,0 - 1,6 Stunden. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Pentoxifyllin wird mit ca. 1,6 Stunden angegeben. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal in Form von wasserlöslichen polaren Metaboliten ohne Konjugation; nur 4 % werden fäkal eliminiert. Unverändertes Pentoxifyllin wird nur in Spuren ausgeschieden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung der Metaboliten verzögert.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die absolute Bioverfügbarkeit erhöht (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dosen von 80 mg/kg Körpergewicht p. o. zeigten beim Menschen die im Abschnitt 4.9 aufgeführten Anzeichen der Überdosierung (siehe auch dort).

In chronischen Toxizitätsuntersuchungen ließen sich nach Verfütterung von Pentoxifyllin über 1 Jahr bei Ratten bis täglich 1.000 mg/kg KG und bei Hunden bis täglich 100 mg/kg KG keine substanzbedingten toxischen Organschäden erkennen. Bei Dosierungen über 1 Jahr von täglich 320 mg/kg KG oder darüber wurden an einzelnen Hunden Inkoordination, Kreislaufversagen, Hämorrhagien, Lungenödem oder Riesenzellen in den Tests festgestellt.

In Mutagenitätsuntersuchungen mit Pentoxifyllin ergaben sich keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen auf ein tumorerezeugendes Potenzial an Mäusen und Ratten verliefen negativ.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Hunden durchgeführt. Es ergaben sich keine Anhaltspunkte auf teratogene Schäden, Embryotoxizität und Beeinflussung der Fertilität. In sehr hohen Dosen wurde eine erhöhte Resorptionsrate beobachtet. Pentoxifyllin und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose
Povidon K 25
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Erythrosin (E 127)
Macrogol 8000

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung
Packungsgrößen:
Packungen mit
- 20 Retardtabletten
- 50 Retardtabletten
- 100 Retardtabletten
Klinikpackung mit
- 300 (10 x 30) Retardtabletten

Beutel aus Polyethylen (Schüttpackung)
Packungsgröße:

- Klinikpackung mit 500 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

5818.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.02.1985
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18.08.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig