KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRENTİLİN® 100 mg/ 5 mL IV enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her ampulde 100 mg Pentoksifilin bulunur.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum monohidrojen fosfat (6.9 mg)
Potasyum dihidrojen fosfat (1.5 mg)
Sodyum Klorür (35 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Renksiz sulu çözelti.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Periferik arterlerin tıkayıcı hastalıkları ve arteriyosklerotik veya diyabetik nedenlerden meydana gelen arteriovenöz dolaşım bozuklukları (kesik topallama, istirahat ağrısı gibi)
- Trofik bozukluklar (bacak ülseri ve kangren 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 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 tıkayıcı 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 tıkayıcı hastalığı (PAOD) Evre III ve IV:
Toplam 1200 mg günlük pentoksifilin dozunun, uygun bir taşıyıcı solüsyon içinde 24 saatlik bir sure 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:
TRENTİLİN® 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:
TRENTİLİN®'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
TRENTİLİN® aşağıdaki hastalarda ve durumlarda kullanılmamalıdır:
- Pentoksifilin'e, diğer metilksantinlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar
- Ayrıca serebral kanaması olan, geniş ölçüde retinal kanaması olan, akut miyokard enfarktüsü geçiren ve ciddi kardiyak aritmileri bulunan hastalarda da.
- Kanama bozukluğu olan kişiler
- Mide veya bağırsak ülseri olan hastalar

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonların ilk semptomları görüldüğünde, TRENTİLİN® hemen kesilmeli ve doktora haber verilmelidir.

Aşağıdaki hastalarda dikkatli takip gerekir;

- Hipotansiyonu olan veya ciddi koroner arter hastalığı bulunan hastalarda: pentoksifilin dikkatle kullanılmalıdır; çünkü geçici bir hipotansif etki görülebilir ve nadir vakalarda koroner arter perfüzyonunda azalmaya yol açabilir.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda: Kreatinin klerensi 30 mL/dakikanın altında olan hastalarda birikimi önlemek için Pentoksifilinin günlük dozunun günde bir veya iki tablete düşürülmesi gerekebilir. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da dozun azaltılması gerekebilir.
- Pentoksifilin ile birlikte anti-vitamin K veya trombosit agregasyon inhibitörleri kullanan hastalarda (bkz. bölüm 4.5).
- Pentoksifilin ile birlikte antidiyabetik ilaçlar kullanan hastalarda (bkz. bölüm 4.5).
- Pentoksifilin ile birlikte siprofloksasin kullanan hastalarda (bkz. bölüm 4.5).
- Pentoksifilin ile birlikte teofilin kullanan hastalarda (bkz. bölüm 4.5).
- Anemisi olan hastalar

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; yani aslında "potasyum içermez".

Bu ilaç her ampul başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Önlem alınması gereken durumlar:

Pentoksifilin enjeksiyonunun yüksek dozlarının, nadir vakalarda insülinin ve oral hipoglisemik ajanların hipoglisemik etkisini artırdığı gösterilmiştir. Ancak pentoksifilinin oral uygulamasını takiben insülin salınımı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Diyabet tedavisi alan hastaların dikkatle izlenmesi önerilir.

Pentoksifilin ile anti-vitamin K birlikte tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde antikoagülan aktivitede artış vakaları bildirilmiştir. Pentoksifilin başlandığında veya dozu değiştirildiğinde bu hastalarda antikoagülan aktivitenin izlenmesi önerilir.

Pentoksifilin, antihipertansif ajanların etkisini artırabilir ve bu ilaçların dozunun azaltılması gerekebilir.

Pentoksifilin, kanama riskinin artması ve/veya protrombin zamanının uzaması nedeniyle ketorolak ile birlikte verilmemelidir.

Pentoksifilin ile teofilinin birlikte uygulanması bazı hastalarda teofilin düzeylerini artırabilir. Bu nedenle teofilinin istenmeyen etkilerinde artış ve şiddetlenme görülebilir.

Siprofloksasin ile birlikte uygulama bazı hastalarda pentoksifilinin serum konsantrasyonunu artırabilir. Bu nedenle birlikte kullanıma bağlı advers reaksiyonlarda artış ve şiddetlenme görülebilir.

Trombosit agregasyon inhibitörleri ile olası additif etki: Kanama riskinin artması nedeniyle, trombosit agregasyon inhibitörlerinin (klopidogrel, eptifibatid, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelid, seçici COX-2 inhibitörleri dışındaki non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, asetilsalisilatlar (ASA/LAS), tiklopidin, dipiridamol gibi) pentoksifilin ile birlikte uygulanması dikkatle yapılmalıdır.

Simetidin ile birlikte uygulama, pentoksifilinin ve aktif metaboliti olan lisofillinin plazma konsantrasyonunu 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.
TRENTİLİN® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Pentoksifilin az miktarda anne sütüne geçer. Bu konuda yeterli deneyim olmadığından, muhtemel risk ve yararları dikkatlice saptanmadan TRENTİLİN® emziren 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, embriyotoksisite ya da fertilite veya perinatal gelişim bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu ilacı kullanırken başınız dönebilir. Böyle bir durum olursa araç kullanmayın ve herhangi bir alet ya da makine kullanmayın.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bu advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir. Görülme sıklıkları bilinmemektedir.

Sistem Organ Sınıfı	**Sıklık**	**Advers Reaksiyon**
Kan ve Lenf Sistemi Bozuklukları	Bilinmiyor	Trombositopeni, Lökopeni / Nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyonlar, Anafilaktoid reaksiyon, Anjiyoödem
Psikiyatrik hastalıklar	Bilinmiyor	Ajitasyon, Uyku bozukluğu
Sinir hastalıkları	Bilinmiyor	Baş dönmesi, Baş ağrısı, Aseptik menenjit*
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Aritmi, Taşikardi, Anjina pektoris
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Hemoraji**, Hipotansiyon
Solunum sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Bronkospazm
Gastrointestinal Bozukluklar	Bilinmiyor	Gastrointestinal bozukluk, Epigastrik rahatsızlık, Abdominal distansiyon, Bulantı, Kusma, İshal, Kabızlık, Hipersalivasyon
Hepatobiliyer hastalıklar	Bilinmiyor	Kolestaz
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Kaşıntı, Eritem, Ürtiker, Sıcak basması, Döküntü
Araştırmalar	Bilinmiyor	Transaminazlarda artış

Seçilmiş Advers Reaksiyonların Tanımı

* Aseptik menenjit bildirimleri ağırlıklı olarak altta yatan bağ dokusu hastalığı bulunan hastalarda görülmüştür.

** Pentoksifilin ile tedavi edilen hastalarda, antikoagülanlar veya trombosit agregasyon inhibitörleri ile birlikte kullanılsa da kullanılmasa da, çok nadir bazı kanama olayları (örneğin deri ve mukoza kanamaları) bildirilmiştir. Ciddi vakalar çoğunlukla gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, birden fazla bölge ve cerrahi yara alanlarında yoğunlaşmıştır ve kanama için risk faktörleriyle ilişkilidir. Pentoksifilin tedavisi ile kanama arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir. İzole vakalarda trombositopeni görülmüştür.

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

Aşırı dozun tedavisi semptomatik olmalı ve özellikle kardiyovasküler sistemin desteklenmesine

özen gösterilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Periferal vazodilatörler, Pürin türevleri
ATC kodu: C04AD03

Hemorheolojik açıdan önemli olan lökosit özellikleri, hayvan çalışmalarında ve insanlarda in vitro çalışmalarda değişime uğramıştır. Pentoksifilinin lökosit deformabilitesini artırdığı ve nötrofil adezyonunu ile aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Pentoksifilinin 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 pentoksifilinin 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 pentoksifilinin eliminasyon yarılanma ömrü uzar ve mutlak biyoyararlanımı artar.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Akut toksisite
Akut toksisite araştırmaları, LD_{50} 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, pentoksifilinin 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 fertilite veya perinatal gelişim bozukluğuna ilişkin herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum monohidrojen fosfat
Potasyum dihidrojen fosfat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit (Gerektiğinde pH ayarlayıcısı olarak)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3 .Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25˚C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ampul içeren kutularda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründe arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler yada artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.
Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16
34382 Şişli / İSTANBUL
Tel: (+90 212) 220 64 00
Fax: (+90 212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

173/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 12.04.1995
Ruhsat yenileme tarihi : 22.03.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
