

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Trental® 100 mg Ampullen
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Trental® 300 mg Ampullen
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pentoxifyllin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Trental 100 mg Ampullen:**

1 Ampulle zu 5 ml enthält 100 mg Pentoxifyllin.

Trental 300 mg Ampullen:

1 Ampulle zu 15 ml enthält 300 mg Pentoxifyllin.

Enthält Natriumchlorid (siehe Abschnitt 4.4). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Einleitung und Unterstützung einer oralen Behandlung mit Pentoxifyllin bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium II nach Fontaine (Claudicatio intermittens).

Durchblutungsbedingte Innenohr-Funktionsstörungen (Schwerhörigkeit, Hörsturz u. a.).

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Je nach Schweregrad des Krankheitsbildes kann eine ausschließlich orale, kombinierte oral-parenterale (i.v. Infusion) oder nur eine parenterale Medikation (i.v. Infusion) durchgeführt werden.

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.

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.

Trental 100 mg Ampullen und Trental 300 mg Ampullen sollen als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die angegebene Infusionsdauer sollte nicht unterschritten werden.

Bei hypotonen und kreislauffabilen Patienten ist die Infusionsbehandlung einschleichend vorzunehmen, da in diesen Fällen alle durchblutungsfördernden Präparate zu einer passageren Blutdrucksenkung mit Kollapsneigung und vereinzelt zu stenokardischen Beschwerden führen können.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist eine entsprechende Behandlung vorzunehmen. Größere Flüssigkeitsvolumina sind bei der Infusionsbehandlung dieser Patienten zu vermeiden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen im Stadium II nach Fontaine (Claudicatio intermittens)

Die i.v. Infusionsbehandlung kann in Abhängigkeit vom Schweregrad der Durchblutungsstörung, dem Körpergewicht sowie der Verträglichkeit nach folgendem Schema durchgeführt werden:

1- bis 2-mal täglich je eine Infusion von 100–300 mg Pentoxifyllin in einer geeigneten Trägerlösung.

Die Infusionsdauer beträgt 60 Minuten/100 mg Pentoxifyllin.

Die intravenös verabreichte Menge Pentoxifyllin sollte durch eine orale Therapie mit Retardtabletten zu 400 mg bzw. 600 mg Wirkstoffgehalt ergänzt werden. Die Gesamtdosis (parenteral + oral) sollte 1.200 mg Pentoxifyllin nicht überschreiten.

Durchblutungsbedingte Innenohr-Funktionsstörungen (Schwerhörigkeit, Hörsturz u. a.)

Für die stationäre Therapie mit Pentoxifyllin wird eine intravenöse Infusion von zweimal täglich 15 ml (2 x 300 mg Pentoxifyllin) mit je 3 Stunden Dauer empfohlen. Zusätzlich kann eine orale Gabe von Pentoxifyllin bis zur Höchstdosis von 1.200 mg Pentoxifyllin täglich erfolgen.

Für die ambulante Behandlung wird eine intravenöse Infusion von einmal täglich 15 ml (1 x 300 mg Pentoxifyllin) über eine Dauer von 3 Stunden empfohlen. Zur Kurzinfusion können einmal täglich 5 ml (1 x 100 mg Pentoxifyllin) verabreicht werden (Infusionsdauer: 60 Minuten). Ergänzend sollte jeweils eine orale Gabe von Pentoxifyllin bis zur Höchstdosis von 1.200 mg Pentoxifyllin täglich erfolgen.

Im Rahmen einer rheologischen Strategie kann zusätzlich eine Hämodilutionstherapie mit einer geeigneten Infusionslösung (z. B. HAES) durchgeführt werden. Kombinationen von Arzneimitteln können bei der Behandlung des Hörsturzes zweckmäßig sein. Dabei sind die Kompatibilität und mögliche Wechselwirkungen der Substanzen zu beachten.

Als Trägerlösungen für die Infusionsbehandlung können physiologische Kochsalzlösung oder andere übliche Lösungen verwendet werden. Im Einzelfall sollte die Verträglichkeit mit der zu verwendenden Trägerlösung getestet werden.

Nachbehandlung:

Nach eingetretener Besserung kann die Therapie allein mit oraler Medikation weitergeführt werden.

Die Dauer der Anwendung ist dem individuellen Krankheitsbild anzupassen und wird vom Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Trental 100 mg und 300 mg Ampullen dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Pentoxifyllin, andere Methylxanthine oder einen der 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.

Die parenterale Anwendung von Pentoxifyllin erfordert eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung bei Patienten, die durch einen Blutdruckabfall besonders gefährdet wären, z. B. Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit oder relevanten Stenosen der hirnversorgenden Blutgefäße.

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

Bei hypotonen und kreislauffabilen Patienten ist die Infusionsbehandlung einschleichend vorzunehmen, da in diesen Fällen alle durchblutungsfördernden Präparate zu einer passageren Blutdrucksenkung mit Kollapsneigung und vereinzelt zu stenokardischen Beschwerden führen können.

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).

Patienten, die gleichzeitig mit Pentoxifyllin und oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, müssen sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wegen der Gefahr des Auftretens aplastischer Anämien während 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 (Kreatininclearance unter 30 ml/min) ist eine Dosisanpassung auf 50–70 % der Normdosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit vorzunehmen.

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.

Hinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

Eine Trental 300 mg Ampulle enthält 1,8 mmol (41,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Trental 100 mg Ampullen enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel müssen beachtet werden:

Antihypertensiva:

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

Antikoaganzien:

Pentoxifyllin kann die Wirkung von Antikoaganzien verstärken. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung 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.

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 Pentoxifyllin-Plasmaspiegel und Wirkungsverstärkung von Pentoxifyllin sind möglich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Pentoxifyllin soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Erfahrungen mit schwangere-

ren 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 100 mg und 300 mg Ampullen können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten, die in klinischen Studien oder nach Inverkehrbringen berichtet wurden. Manche Nebenwirkungen können durch Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit vermieden werden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

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).

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.

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.

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.

4.9 Überdosierung**Symptome:**

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

Therapiemaßnahmen:

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

Sofortmaßnahmen bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Schock):

Bei ersten Anzeichen (z. B. kutane Reaktionen wie Urtikaria, Flush, Unruhe, Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Übelkeit) Infusion abbrechen, Kanüle in der Vene belassen oder 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Methylxanthin-Derivat mit durchblutungsfördernden Eigenschaften; Hämorrheologikum.

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 zerebrovasculäre Morbidität und/oder Mortalität liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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).

Die Gewebeerträglichkeit nach parenteraler Verabreichung ist gut.

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 Testes festgestellt.

In Mutagenitätsuntersuchungen mit Pentoxifyllin ergaben sich keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes 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

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Trental 100 mg Ampullen:

Packungen mit
5 Ampullen zu 5 ml N 1
Kombinationspackung zur i.v.-Infusion
(5 Trental 100 mg Ampullen zu 5 ml +
5 Glasflaschen zu 100 ml Ringerlösung zur
Infusion) N 1
Klinikpackung mit 20 Ampullen zu 5 ml

Trental 300 mg Ampullen:

Packung mit 10 Ampullen zu 15 ml N 2
Klinikpackung mit 20 Ampullen zu 15 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi-aventis.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Trental 100 mg Ampullen und Trental 300 mg Ampullen:
Reg.-Nr. 10021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Nicht zutreffend.

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel sind nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin