

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rentylin Injektionslösung 100

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Pentoxifyllin

1 Ampulle zu 5 ml Injektionslösung enthält:
100 mg Pentoxifyllin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Einleitung oder Unterstützung einer oralen Therapie mit Pentoxifyllin (z. B. Rentylin 400/600 Retard-tabletten) bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, insbesondere bei intermittierendem Hinken (Claudicatio intermittens) mit erhaltener Durchblutungsreserve.

Zur Behandlung von akuten arteriellen Durchblutungsstörungen des Auges.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen:

intravenöse Injektion: 1 Ampulle (entspr. 100 mg Pentoxifyllin) pro Tag. In schweren Fällen kann die Dosis auf bis zu 2 Ampullen (entspr. 200 mg Pentoxifyllin) pro Tag erhöht werden. Bei dieser Dosierung sollte jedoch zuvor die individuelle Verträglichkeit getestet werden, indem initial eine halbe Ampulle (entspr. 50 mg Pentoxifyllin) verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ml verabfolgt wird.

intravenöse Infusion: Initial 1 Ampulle (entspr. 100 mg Pentoxifyllin) pro Tag. An den darauffolgenden Tagen kann die Dosis täglich um jeweils 1 Ampulle auf bis zu maximal 3 Ampullen (entspr. 300 mg Pentoxifyllin) pro Tag gesteigert werden.

Bei akuten arteriellen Durchblutungsstörungen des Auges:

intravenöse Infusion: Initial 1 Ampulle (entspr. 100 mg Pentoxifyllin) pro Tag. An den darauffolgenden Tagen kann die Dosis täglich um jeweils 1 Ampulle auf bis zu maximal 3 Ampullen (entspr. 300 mg Pentoxifyllin) pro Tag gesteigert werden.

Gesamttagesdosis:

Bei einer Kombinationsbehandlung (parenteral und oral) soll die Gesamttagesdosis von 1.200 mg Pentoxifyllin nicht wesentlich überschritten werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit deutlich verminderter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist eine Dosisanpassung auf 50-70% der Normdosis vorzunehmen.

Dosierung bei schweren Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist eine Verringerung der Dosierung erforderlich.

Dosierung bei Hypotonie und Kreislauf labilität:

Bei hypotonen und kreislauf labilen Patienten ist die Einleitung der Injektions- und Infusionsbehandlung einschleichend vorzunehmen, da es zu einer vorübergehenden Blutdrucksenkung mit Kollapsneigung und vereinzelt zu stenokardischen Beschwerden kommen kann.

Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Injektion langsam über mindestens 5 Minuten am liegenden Patienten injizieren.

Zur intravenösen Infusion in 250-500 ml Infusionslösung verdünnt über einen Zeitraum von 120-180 Minuten am liegenden Patienten infundieren.

Bei der maximalen Tagesdosis von 600 mg Pentoxifyllin werden jeweils 300 mg vormittags und nachmittags infundiert. Als Infusionslösung können physiologische Kochsalzlösung, Glucoselösung oder übliche Blutersatzlösungen verwendet werden. Im Einzelfall sollte die Verträglichkeit von Rentylin Injektionslösung 100 mit der vorgesehenen Infusionslösung getestet werden.

Die Dauer der Anwendung ist dem individuellen Krankheitsbild anzupassen. Die Infusionsbehandlung wird im Allgemeinen über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

Rentylin Injektionslösung 100 darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Pentoxifyllin, andere Methylxanthine oder einen der sonstigen Bestandteile
- akutem Herzinfarkt
- intrazerebraler Blutung oder anderen klinisch relevanten Blutungen
- Ulcera im Magen und/oder Darmbereich

- hämorrhagischer Diathese
- Netzhautblutungen

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

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

Hinweise:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder bei schweren Leberfunktionsstörungen kann es zur verzögerten Ausscheidung von Pentoxifyllin kommen. In solchen Fällen ist eine Dosisreduktion und eine entsprechende Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitt "Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben").

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rentylin Injektionslösung 100 mit oralen Antikoagulantien ist aufgrund des Blutungsrisikos eine sorgfältige Überwachung und eine häufige Kontrolle der Gerinnungswerte (INR) erforderlich.

Wegen der Gefahr des Auftretens aplastischer Anämien während einer Rentylin Injektionslösung 100-Behandlung sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

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.

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. 250-1000 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.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder bei schweren Leberfunktionsstörungen kann es zur verzögerten Ausscheidung von Pentoxifyllin kommen. In solchen Fällen ist eine Dosisreduktion und eine entsprechende Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitt "Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben").

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rentylin 400 mg/600 mg mit oralen Antikoagulantien ist aufgrund des Blutungsrisikos eine sorgfältige Überwachung und eine häufige Kontrolle der Gerinnungswerte (INR) erforderlich.

Wegen der Gefahr des Auftretens aplastischer Anämien während Rentylin 400 mg/600 mg-Behandlung sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Blutdrucksenkende Arzneimittel (Antihypertonika):

Rentylin Injektionslösung 100 kann die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel verstärken, eine verstärkte Blutdrucksenkung ist möglich.

Antikoagulantien:

Rentylin Injektionslösung 100 kann die Wirkung von Antikoagulantien verstärken. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsbereitschaft aufgrund von z. B. gleichzeitiger Gabe von gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist eine besonders sorgfältige Überwachung (z. B. regelmäßige Kontrolle der INR) erforderlich, da eventuell auftretende Blutungen verstärkt werden können.

Orale Antidiabetika, Insulin:

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

Ciprofloxacin

Nach gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Pentoxifyllin wurden erhöhte Serumkonzentrationen von Pentoxifyllin beobachtet.

Theophyllin:

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

Cimetidin:

Erhöhung der Pentoxifyllin-Plasmaspiegel und Wirkungsverstärkung von Rentylin Injektionslösung 100 ist möglich.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Pentoxifyllin bei Schwangeren vor (siehe auch Abschnitt 5.3 „Toxikologische Eigenschaften“).

Während der Stillzeit geht Pentoxifyllin in die Muttermilch über, allerdings erhält der Säugling nur äußerst geringe Mengen an Substanz, so dass bei begründeter Anwendung in der Stillzeit Wirkungen beim Säugling nicht zu erwarten sind.

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

Reaktionsvermögen:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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)

Magen / Darm / Leber / Gallenwege

Häufig können Magen-Darm-Beschwerden wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magendruck oder Durchfall auftreten. Vereinzelt können Gallestauung (intrahepatische Cholestase) sowie ein Anstieg von Leberenzymen (Transaminasen, alkalische Phosphatase) auftreten.

Herz und Gefäße

Gelegentlich kann Flush (Gesichtsrötung mit Hitzegefühl), selten können Herzrhythmusstörungen (wie z. B. Tachykardien), Blutdrucksenkung, Angina pectoris, Dyspnoe oder periphere Ödeme / Angioödeme auftreten.

Vereinzelt kann es auch zu einer Blutdruckerhöhung kommen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten kommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Juckreiz, Hautrötung, Urtikaria (Quaddeln mit Juckreiz).

In Einzelfällen ist über sehr schwere, innerhalb von Minuten nach Gabe auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen (angioneurotisches Ödem, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, anaphylaktischer Schock) berichtet worden, siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Blut und Blutkörperchen

Sehr selten wurde unter einer Behandlung mit Rentylin Injektionslösung 100 über das Auftreten von Blutungen (z. B. Haut und Schleimhäute, Magen, Darm, Urogenitaltrakt), intrakraniellen Blutungen und Netzhautblutungen sowie in Einzelfällen von Netzhautablösungen berichtet.

Treten Netzhautblutungen während der Behandlung mit Rentylin Injektionslösung 100 auf, ist das Präparat abzusetzen.

Über das Auftreten einer Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchenzahl) mit thrombozytopenischer Purpura und u.U. fataler aplastischen Anämie (verminderte oder fehlende Produktion sämtlicher Blutzellen, Panzytopenie) wurde in Einzelfällen berichtet. Aus diesem Grund sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen.

Sonstiges

Gelegentlich treten Schwindel, Tremor, Kopfschmerzen, Fieber auf.

Vereinzelt wurden Unruhe, Schlafstörungen, vermehrtes Schwitzen, Parästhesien, Sehstörungen, Konjunktivitis, Krämpfe, epidermale Nekrolyse sowie Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

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

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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, Purinderivate
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 Adhesivität von Leukozyten am Gefäß-Endothel

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird das freigesetzte Pentoxifyllin 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. Pentoxifyllin unterliegt einer biphasischen Elimination; die initiale Halbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 0,4 - 0,8 h, die der Metaboliten 1,0 - 1,6 h. Die terminale Plasmahalbwertszeit von Pentoxifyllin wird mit ca. 1,6 Stunden angegeben.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal, nur 4% werden fäkal eliminiert. Unverändertes Pentoxifyllin wird nur in Spuren ausgeschieden.

Bei stark eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert und die absolute Bioverfügbarkeit erhöht (siehe auch Abschnitt "Gegenanzeigen" und "Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben").

Rentylin Injektionslösung 100:

Pentoxifyllin ist - praktisch pH-unabhängig - gut wasserlöslich. Nach i.v.-Gabe von 100 mg Pentoxifyllin (n=6 Probanden) aus Rentylin Injektionslösung 100 wurde unmittelbar nach Injektion (Messzeitpunkt 5 Minuten) eine Plasmakonzentration von 2603 ng/ml gemessen.

Die Elimination von Pentoxifyllin aus dem Plasma erfolgt nach i.v.-Gabe über eine hohe Clearance-Rate biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit (HWZ) von ca. 8 Minuten und einer terminalen HWZ von ca. 1 - 1,5 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsuntersuchungen ließen sich nach Verfütterung von Pentoxifyllin über 1 Jahr bei Ratten bis täglich 1000 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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

d) Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen wurden an Ratten, Mäusen und Kaninchen 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 Metabolite gehen in die Muttermilch über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Rentylin Injektionslösung 100 ist über 5 Jahre haltbar.
Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung (N1).

Kombinationspackungen zur i.v. Infusion (N1) bestehend aus:

1. Rentylin Injektionslösung 100, 5 Ampullen zu je 5 ml
2. Ringer-Lösung, 5 Flaschen zu 100 ml zur i.v. Infusion
3. 5 Infusionsgeräte, 5 Perfusionsbestecke.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
AM-RE-IL-20-FI-4.0

Dublin 4
Irland
medinfo@amdipharm.com

8. Zulassungsnummer(n)

3843.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

24.06.85 / 29.11.2010

10. Stand der Information

01/2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

AM-RE-IL-20-FI-4.0

