

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trental 400 mg comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação modificada contém 400 mg de pentoxifilina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Comprimido cor-de-rosa, oblongo, biconvexo e revestido, com impressão “ATA” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Doença arterial periférica oclusiva crónica do estágio IIb de Fontaine (claudicação intermitente) quando as outras medidas, tais como caminhar, dilatação do lúmen dos vasos e/ou procedimentos reconstrutivos, não possam ser efetuados ou não sejam indicados;
- Perturbações da função do ouvido interno (comprometimento da audição, perda súbita de audição, etc), associadas a perturbações circulatórias;
- Tratamento da úlcera da perna.

4.2 Posologia e modo de administração

Salvo prescrição médica contrária, a posologia inicial é de 3 comprimidos por dia; tratamento de manutenção é, por regra, de 2 comprimidos diários. Os comprimidos devem tomar-se sem mastigar após as refeições com uma quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água).

Populações especiais

População pediátrica

Não existe experiência quanto à administração na população pediátrica.

Insuficiência hepática

A pentoxifilina tem eliminação reduzida em doentes com insuficiência hepática e deve ser usada com precaução nestes doentes.

Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 30 mL/min), poderá ser necessária uma redução da dose de aproximadamente 30 a 50%.

Outros

O tratamento com Trental deverá ser administrado com precaução em doentes hipotensos e doentes com doença coronária grave e doença vascular cerebral. A dose inicial deverá ser reduzida e gradualmente aumentada.

4.3 Contra-indicações

Trental não deve ser administrado em:

- Doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a outras metil-xantinas, ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1- Doentes com tendência aumentada de hemorragia (risco acrescido de hemorragias)
- Doentes com hemorragia cerebral
- Doentes com hemorragia retiniana extensa (com risco acrescido de hemorragias)
- Enfarte agudo do miocárdio ou arritmias cardíacas graves.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aos primeiros sinais de reacção anafilática ou do tipo anafilactóide, a pentoxifilina deve ser descontinuada e o médico deverá ser informado.

É necessária monitorização estreita em:

- doentes com arritmias cardíacas graves
- doentes com enfarte do miocárdio- doentes com doença coronária grave
- doentes com hipotensão
- doentes com compromisso da função renal (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min.)
- doentes com compromisso grave da função hepática
- doentes com tendência aumentada para hemorragias devido, p. ex., a medicação anticoagulante ou a distúrbios da coagulação (ver também secção 4.3)
- doentes medicados concomitantemente com pentoxifilina e anti-vitamina K ou inibidores da agregação plaquetária (ver também secção 4.5)
- doentes medicados concomitantemente com pentoxifilina e com medicamentos antidiabéticos (ver também secção 4.5)
- doentes medicados concomitantemente com pentoxifilina e ciprofloxacina (ver também secção 4.5)
- doentes medicados concomitantemente com pentoxifilina e teofilina (ver também secção 4.5)

- doentes que possam ter um risco particular de diminuição da pressão arterial (por exemplo, doentes com doença coronária grave ou estenoses relevantes dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro)
- em crianças, uma vez que não existe experiência quanto à administração nesta população.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Precauções de utilização

Doses elevadas de Trental mostraram, raramente, potenciar a ação hipoglicemiante da insulina e de outros fármacos hipoglicémicos. Contudo, não se verificou alteração na libertação de insulina após a administração de Trental. Assim, recomenda-se que os doentes sob medicação antidiabética sejam controlados cuidadosamente.

Foram notificados casos ocorridos em pós-comercialização de uma actividade anti-coagulante aumentada em doentes concomitantemente medicados com pentoxifilina e anti-vitamina K. A monitorização da atividade anti-coagulante nestes doentes é recomendada quando o tratamento com pentoxifilina é iniciado ou a dose alterada.

A ter em consideração

O efeito dos anti-hipertensores ou de outros medicamentos com potencial hipotensor pode ser aumentado pela pentoxifilina.

A administração concomitante de pentoxifilina e teofilina pode elevar os níveis de teofilina nalguns doentes. Por isso pode haver um aumento ou intensificação dos efeitos adversos da teofilina.

A administração concomitante com ciprofloxacina pode aumentar a concentração sérica de pentoxifilina em alguns doentes. Portanto, pode haver um aumento e intensificação das reações adversas associados à co-administração.

Potencial efeito aditivo com inibidores da agregação plaquetária: devido ao risco aumentado de hemorragia, a administração concomitante de um inibidor da agregação plaquetária (tal como clopidogrel, eptifibatida, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelida, AINEs excepto inibidores COX-2 seletivos, acetilsalicilatos [AAS / ASL], ticlopidina, dipiridamol) com pentoxifilina deve ser feita com precaução.

A administração concomitante com cimetidina pode aumentar a concentração plasmática da pentoxifilina e do metabolito ativo I.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe experiência suficiente quanto ao uso do Trental na gravidez. Assim, recomenda-se que não seja administrado durante a gravidez.

Amamentação

A pentoxifilina passa para o leite materno em quantidades mínimas. Por não haver experiência suficiente, o médico deve pesar cuidadosamente os riscos e benefícios da administração do Trental a mulheres que amamentam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por cada classe de sistemas de órgãos de acordo com a terminologia MedDRA. Estes efeitos indesejáveis foram notificados durante ensaios clínicos ou em experiência pós-comercialização e as frequências são desconhecidas.

Sistema de Órgãos	Reação Adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopénia, leucopénia/ neutropénia
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática, reacção anafilactoide, angioedema, broncoespasmos, choque anafilático.
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação, perturbações do sono.
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, cefaleias, meningite asséptica
Cardiopatias	Arritmia (Arritmia Cardíaca), Taquicardia, Angina Pectoris
Vasculopatias	Rubor ou sensação de calor facial, hemorragias
Doenças gastrointestinais	Distúrbios gastrointestinais (queixas gastrointestinais), desconforto epigástrico (pressão gástrica), distensão abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, hipersalivação
Afeções hepatobiliares	Colestase (colestase intrahepática)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, eritema, urticária, erupção cutânea
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das transaminases Diminuição da pressão arterial (Queda da pressão arterial)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

a) Sintomas de intoxicação

Os primeiros sintomas de sobredosagem aguda com pentoxifilina podem ser náuseas, tonturas, taquicardia ou hipotensão. Adicionalmente, sinais tais como febre, agitação, rubor e calor faciais, perda de conhecimento, diminuição dos reflexos assim como convulsões tónico-clónicas – como sinal de hemorragia gastrointestinal – e vómitos com cor de café podem ocorrer.

b) Tratamento da intoxicação

Não existe antídoto específico conhecido. Dentro das medidas habituais a tomar em caso de intoxicação, deve-se prestar especial atenção ao controlo da tensão arterial. Caso a ingestão tenha acabado de ocorrer, as tentativas podem incluir o impedimento da continuação da absorção sistémica da substância ativa através de lavagem gástrica ou através do atraso na sua absorção (através de carvão ativado). Em caso de hipotensão marcada, deve-se proceder à perfusão de um expansor de plasma. Devem-se manter as vias respiratórias livres e administrar diazepam em caso de convulsões.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.5.2 - Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Outros vasodilatadores, código ATC: C04AD03

Mecanismo de ação

A pentoxifilina melhora a fluidez do sangue devido à sua ação sobre a diminuição patológica da deformabilidade dos eritrócitos reduzindo a sua agregação, a agregação plaquetária, reduzindo os níveis de fibrinogénio, a adesão dos leucócitos ao endotélio e sua ativação, resultando na lesão do endotélio e diminuição da viscosidade do sangue.

Portanto, a pentoxifilina promove a perfusão microcirculatória através do aumento da fluidez do sangue e pelos seus efeitos antitrombóticos.

A resistência periférica pode ser ligeiramente reduzida se a pentoxifilina for administrada em elevadas doses ou por infusão rápida. A pentoxifilina exerce um efeito inotrópico positivo moderado no coração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O Trental é rápido e extensamente absorvido no trato gastrointestinal.

Distribuição

A ligação da pentoxifilina às proteínas plasmáticas não é significativa e a distribuição é relativamente uniforme nos tecidos do organismo; parece não haver efeitos cumulativos após doses repetidas.

Biotransformação

Após completa absorção, a pentoxifilina sofre um efeito de primeira passagem. A biodisponibilidade absoluta do composto original é de $19 \pm 13\%$. A atividade do metabolito maioritário 1 (5 hidroxihexil)-3,7 dimetil-xantina (Metabolito I) é mensurável numa concentração duas vezes superior à concentração plasmática do composto original com o qual tem uma reação bioquímica de equilíbrio redox. Por esta razão, a pentoxifilina e o seu Metabolito I devem ser considerados como a unidade ativa, sendo a disponibilidade da substância ativa significativamente melhor.

Eliminação

A semi-vida de eliminação da pentoxifilina após administração oral é de aproximadamente 1,6 horas.

A pentoxifilina é completamente metabolizada e mais de 90% é eliminada por via renal na forma de metabolitos polares não-conjugados e hidrossolúveis.

Populações especiais

Em doentes com insuficiência hepática, a semi-vida de eliminação da pentoxifilina é prolongada e a biodisponibilidade absoluta é aumentada.

Em doentes com insuficiência renal grave, a excreção do metabolito é feita mais lentamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Estudos toxicológicos agudos revelaram valores de LD50 em ratinhos de 195mg/kg de peso corporal após administração intravenosa, e 1385 mg/kg de peso corporal após administração oral, e em ratos de 230 mg/kg de peso corporal após administração intravenosa e 1770 mg/kg de peso corporal após administração oral. Isto demonstra que a toxicidade da pentoxifilina é reduzida.

Toxicidade crónica

Do ponto de vista toxicológico crónico a administração diária durante 1 ano de 1000 mg/Kg de peso corporal no rato e de 100 mg/Kg de peso corporal no cão não provocou qualquer

lesão orgânica tóxica. Num estudo, após administração de doses de 320 mg/kg ou superiores a cães durante um ano, vários animais apresentaram falta de coordenação, falhas circulatórias, hemorragias, edema pulmonar e identificação laboratorial de células gigantes.

Carcinogenicidade

Em ratinhos aos quais foram administradas doses orais de pentoxifilina superiores a 450 mg/kg de peso corporal, diariamente durante mais de 18 meses, não foram verificados efeitos carcinogênicos.

Em ratos fêmeas que receberam diariamente por via oral doses superiores a 450 mg/kg de peso corporal de pentoxifilina, durante mais de 18 meses, verificou-se um aumento do número de fibroadenomas mamários benignos. No entanto, fibroadenomas mamários benignos espontâneos verificam-se frequentemente em ratos mais velhos.

Mutagenicidade

Estudos de mutagenicidade (teste de ames, teste de micronucleus, teste UDS) não revelaram evidência de efeitos mutagênicos.

Teratogenicidade

Um número aumentado de mortes intrauterinas foram observadas em ratos aos quais se administraram doses extremamente elevadas. Contudo, estudos de reprodução em ratinhos, ratos, coelhos e cães, de uma forma geral não revelaram evidência de teratogenicidade, embriotoxicidade ou qualquer dano da fertilidade ou desenvolvimento perinatal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Hidroxietilcelulose

Povidona

Talco

Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Eritrosina (E127)

Macrogol 8000

Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/Alu com 10, 20, 30, 60 e 120 comprimidos de libertação modificada de 400 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda.,
Avenida Dom João II, nº 35, Edifício Infante, 6º I,
1990-083 Lisboa,
Portugal"

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 4600185 – 10 comprimidos de libertação modificada, 400 mg, blister de PVC/Alu

Nº de registo: 8402420 – 30 comprimidos de libertação modificada, 400 mg, blister de PVC/Alu

Nº de registo: 4600284 – 60 comprimidos de libertação modificada, 400 mg, blister de PVC/Alu

Nº de registo: 4600383 – 120 comprimidos de libertação modificada, 400 mg, blister de PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 Abril 1978

Data da última renovação: 12 Fevereiro 2010

APROVADO EM
11-09-2023
INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO