

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Torental 400 mg comprimé à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 400 mg de pentoxifylline.

Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée rose, oblong et biconvexe, marqué 'ATA' d'un côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Torental est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique de la claudication intermittente liée à des artériopathies athéromateuses des membres inférieurs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est de 2 à 3 comprimés par jour, à prendre pendant ou après les repas. Les comprimés sont à avaler, sans croquer, avec une quantité suffisante de liquide (1/2 verre).

Trouble de la fonction rénale :

En cas d'insuffisance rénale sévère, avec une clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min, il est recommandé de diminuer la dose de 30 à 50%, selon la tolérance individuelle.

Trouble hépatique :

Une diminution de la dose proportionnelle à la tolérance du patient est également nécessaire en cas de troubles graves de la fonction hépatique.

Autres :

Patients souffrant d'hypotension ou susceptibles de chutes de tension : voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Torental 400 mg chez les enfants n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

À prendre pendant ou après les repas. Les comprimés doivent être avalés en entier sans les mâcher, avec une quantité suffisante de liquide (environ un demi-verre).

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la pentoxifylline, aux autres dérivés de méthylxanthine ou à un des excipients du comprimé ;
- chez les patients ayant des saignements massifs (hémorragie cérébrale ou gastrique) (risque accru de saignement) ;
- chez les patients ayant une hémorragie rétinienne étendue (risque accru de saignement) ;
- infarctus du myocarde récent.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dès les premiers signes de réaction d'hypersensibilité (réaction anaphylactique /anaphylactoïde), le traitement sera arrêté. Une intervention médicale est indispensable.

Chez les patients hypotendus ou présentant une tendance accrue aux chutes de tension (comme en cas de troubles coronaires sérieux ou de sténose des artères irriguant le cerveau) et chez les patients à la circulation sanguine instable (risque d'hypotension accru), on débutera le traitement à des doses faibles et on n'augmentera que progressivement le dosage.

Une surveillance étroite du patient est requise en cas de :

- troubles graves du rythme cardiaque ;
- infarctus du myocarde ;
- hypotension ;
- insuffisance rénale (clairance de créatinine < 30 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle) ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- patients présentant une tendance accrue aux hémorragies (voir rubrique 4.5).
- patients traités simultanément avec la pentoxifylline et les antagonistes de la vitamine K ou des antiagrégants plaquettaires (voir rubrique 4.5) ;
- patients traités simultanément avec la pentoxifylline et les anti-diabétiques (pour le diabète sucré) (voir rubrique 4.5).
- Les patients qui sont traités concomitamment par pentoxifylline et ciprofloxacine (voir aussi rubrique 4.5).
- Les patients qui sont traités concomitamment par pentoxifylline et théophylline (voir aussi rubrique 4.5).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

i. Interactions pharmacocinétiques

Utilisation concomitante de médicament, classe ou catégorie	Mécanisme d'action ou effet	Recommandation clinique (le cas échéant)
Ciprofloxacine	L'administration concomitante de Torental 400 mg et de ciprofloxacine peut entraîner une légère augmentation de la concentration sérique de pentoxifylline chez certains patients. Ceci est probablement imputable à	Une surveillance stricte du patient est requise.

	l'inhibition du CYP1A2 par la ciprofloxacine. C'est pourquoi une administration concomitante peut être associée à une augmentation et à un renforcement des événements indésirables (voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	
Cimétidine	L'administration concomitante de Torental 400 mg et de cimétidine, un vaste inhibiteur du CYP, peut entraîner une légère augmentation de la concentration sérique de la pentoxifylline et de son Métabolite I, probablement consécutive à une diminution de sa métabolisation dans le foie par la cimétidine.	Cette légère augmentation n'est pas cliniquement significative.
Théophylline	En cas d'utilisation concomitante de Torental 400 mg et de théophylline, le taux sanguin de la théophylline peut augmenter, ce qui peut entraîner une apparition plus intense et plus fréquente d'effets indésirables dus à la théophylline (voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	Une surveillance stricte du patient est requise.

ii. Interactions pharmacodynamiques

Utilisation concomitante de médicament, classe ou catégorie	Mécanisme d'action ou effet	Recommandation clinique (le cas échéant)
Antihypertenseurs	Torental 400 mg peut renforcer l'action des antihypertenseurs et autres médicaments hypotenseurs.	
Anticoagulants	L'action des anticoagulants peut être renforcée par Torental 400 mg (voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	Une surveillance stricte du patient est requise.
Antagonistes de la vitamine K	Des cas d'activité anticoagulante accrue ont été rapportés après la mise sur le marché par des	Chez ces patients, une surveillance de l'activité anticoagulante est recommandée si un

	patients traités concomitamment par pentoxifylline et par des antagonistes de la vitamine K (voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	traitement par pentoxifylline est instauré ou si la dose est modifiée.
Insuline ou antidiabétiques oraux	Une potentialisation de l'effet hypoglycémiant peut survenir chez les diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques oraux (voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	Les patients doivent être suivis de près.
Antiagrégants plaquettaires	Effet additif possible avec les antiagrégants plaquettaires : risque accru de saignement en cas d'utilisation concomitante d'un antiagrégant plaquettaire (tel que clopidogrel, eptifibatide, tirofiban, époprosténol, iloprost, abciximab, anagrélide, AINS [autres que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2], acétylsalicylates [AAS/ASL], ticlopidine, dipyridamol) et de pentoxifylline (voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).	La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante avec la pentoxifylline.

Voir aussi le Résumé des caractéristiques du produit des médicaments administrés en concomitance pour des informations complémentaires et des recommandations.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne possède pas suffisamment de données concernant la prise du Torental 400 mg durant la grossesse chez l'être humain pour pouvoir juger de sa nocivité potentielle. Jusqu'à présent, on n'a pas constaté d'effets tératogènes lors de l'expérimentation animale. Il est néanmoins recommandé de ne pas prendre le Torental 400 mg en cours de grossesse.

Allaitement

La pentoxifylline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Avant d'administrer le Torental 400 mg en période de lactation, il convient de peser le pour et le contre de l'utilisation du médicament.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Torental 400 mg n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et la capacité de manœuvrer des machines.

4.8. Effets indésirables

Ces effets indésirables ont été rapportés lors d'études cliniques ou après la commercialisation. Leur fréquence est indéterminée (ne peut être déterminée à partir des données disponibles) :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Thrombocytopénie (thrombopénie), leucopénie, neutropénie.

Affections du système immunitaire

Réactions anaphylactiques, réaction anaphylactoïde, angioœdème (œdème angioneurotique), spasmes bronchiques, choc anaphylactique.

Affections du système nerveux

Vertiges, maux de tête, méningite aseptique

Affections cardiaques

Arythmie (perturbations du rythme cardiaque), tachycardie, angine de poitrine (angor).

Affections vasculaires

Bouffées de chaleur.

Hémorragies : chez des patients sujets aux hémorragies, il peut se produire des saignements au niveau de la peau, des muqueuses et des hémorragies gastro-intestinales.

Bien que le lien de causalité n'ait pas été établi, des cas d'hémorragies rétinienne ont été mentionnées, surtout chez des patients à risques (diabétiques).

Hypotension (chute de la pression sanguine)

Affections gastro-intestinales

Troubles gastro-intestinaux (plaintes digestives)

Gêne épigastriques (sensation de pression dans la région gastrique)

Ballonnements abdominaux (sensation de lourdeur)

Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, hypersalivation.

Affections hépato-biliaires

Cholestase (cholestase hépatique).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Prurit, érythème (rougeur de la peau), urticaire, éruption.

Affections psychiatriques

Agitation, trouble du sommeil

Investigations

Augmentation des transaminases.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Symptômes : Les premiers symptômes d'un surdosage avec le Torental 400 mg sont des nausées, des vertiges, de la tachycardie ou de l'hypotension artérielle. D'autres symptômes comme la fièvre, l'agitation, le flush, la perte de conscience, la perte de réflexes, les convulsions toni-cloniques peuvent également survenir. Comme symptômes d'une hémorragie gastro-intestinale, il peut se produire des vomissements de couleur brunâtre.

Traitement : On ne connaît pas d'antidote spécifique. Si l'ingestion est récente, on essaiera d'empêcher l'absorption par un lavage d'estomac ou l'administration de charbon actif.

Pour le traitement d'un surdosage aigu et la prévention de complications, on peut appliquer des mesures générales et spécifiques de soins intensifs et des mesures thérapeutiques appropriées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : vasodilatateur périphérique ;
Code ATC : C04A D03.

La pentoxifylline est un dérivé de la xanthine agissant sur différents facteurs qui influencent la microcirculation et l'irrigation tissulaire.

Aussi bien l'expérimentation animale que les études chez l'homme ont montré que la pentoxifylline peut faire augmenter la capacité de se déformer des érythrocytes, capacité modifiée par la pathologie, ce qui réduit la viscosité sanguine. Cela est notamment dû à l'augmentation de la concentration d'ATP intracellulaire dans l'érythrocyte.

La pentoxifylline réduit la concentration, anormalement élevée, du fibrinogène plasmatique, inhibe l'agrégation des érythrocytes et, en stimulant la synthèse de la prostacycline, diminue l'agrégation thrombocytaire, ce qui influence favorablement les propriétés rhéologiques du sang. Grâce à une fluidité accrue, le Torental 400 mg améliore l'irrigation nutritive des tissus mal irrigués, au niveau de la microcirculation post-sténotique.

La pentoxifylline diminue l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et, en inhibant leur activité, elle limite les dommages causés à l'endothélium.

Des études in vitro ont également démontré que la pentoxifylline inhibait l'action de l'interleukine-1 et du facteur de nécrose tumorale sur les neutrophiles polynucléaires. Ces médiateurs diminuent la mobilité, augmentent l'adhésion et la libération excessive d'ions super-oxydes et de peroxydes d'hydrogène. L'importance clinique de cette action a été soulignée dans des études expérimentales complémentaires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pentoxifylline est soluble dans l'eau et très soluble dans le chloroforme et le méthanol. Les données pharmacocinétiques générales sont issues d'études menées sur des volontaires sains.

Absorption

La libération de la pentoxifylline du Torental 400 mg est uniforme pendant 7 heures et elle diminue à partir de la 8^e heure, de sorte que la résorption est régulière et les taux sanguins constants.

Après administration orale, la pentoxifylline est presque intégralement résorbée.

Distribution

La pentoxifylline ne se lie pas aux protéines.

Biotransformation

Elle subit un "first pass effect" marqué et plusieurs métabolites peuvent être détectés dans le plasma assez rapidement après l'administration. La biodisponibilité absolue de la pentoxifylline dans le Torental 400 mg est d'environ 20%.

La pentoxifylline est essentiellement métabolisée par réduction avec formation de Métabolite I et par oxydation avec formation de différents autres métabolites, en particulier le Métabolite V. La métabolisation s'effectue probablement par le CYP1A2.

Les Métabolites I et V ont une activité biologique similaire à la pentoxifylline sur la flexibilité des érythrocytes et l'inhibition de l'agrégation de thrombocytes.

Le Métabolite I est un stéréo-isomère d'alcool. Le Métabolite I énantiomère (R) le moins favorisé, la lisofylline, est l'isomère actif. Tant le Métabolite I énantiomère (R) (lisofylline) que le Métabolite I énantiomère (S) peuvent être retransformés en pentoxifylline.

Les concentrations plasmatiques maximales de la pentoxifylline et de ses métabolites sont atteints environ 2 à 4 heures après absorption du Torental 400 mg. La concentration sérique atteint 40 à 80 ng/ml après une dose quotidienne de 1200 mg. Ces concentrations restent constantes pendant une longue période.

La pentoxifylline est probablement métabolisée dans le foie par le CYP1A2. Le Métabolite I est un stéréo-isomère d'alcool et tant le Métabolite I énantiomère (R) (lisofylline) que le Métabolite I énantiomère (S) peuvent être retransformés en pentoxifylline. La lisofylline est transformée en pentoxifylline par le biais d'une réaction catalysée par le CYP1A2.

Elimination

La pentoxifylline a une demi-vie d'élimination de 0,4 à 0,8 h. Le Torental 400 mg a une demi-vie apparente de 3,5 - 4 h, étant donné la libération prolongée. L'excrétion se fait pour 90 à 95% par voie urinaire. On ne retrouve pas de pentoxifylline sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La cinétique de la pentoxifylline est non linéaire et est donc dose-dépendante.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

Fumeurs

Les fumeurs peuvent présenter une exposition systémique à la pentoxifylline réduite par rapport aux non-fumeurs.

Il existe d'importantes variations intra- et interindividuelles pour les différents paramètres pharmacocinétiques.

On n'a pas détecté de signes d'accumulation ou d'induction enzymatique après une administration orale répétée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'autres données de sécurité préclinique pertinentes pour le prescripteur que celles mentionnées dans d'autres sections.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose – stéarate de magnésium - povidone – talc par comprimé pelliculé. Erythrosine (E 127) - hypromellose – macrogol 8000 - talc – dioxyde de titane (E 171) pour l'enrobage*.

* le pelliculage commercial (Opadry 02F24006) peut être utilisé à la place des composants de pelliculage individuels

6.2. Incompatibilités

Pas d'application

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 30, 60 ou 100 comprimés sous plaquette Alu/PVC.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'application.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Neuraxpharm Belgium
Botanic Tower, Boulevard Saint-Lazare, 4-10
1210 Bruxelles

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE130006

LU: 2006048519

- 0893728: 30 comprimés

- 0467595: 60 comprimés
- 0182001: 60x1 comprimés
- 0118269: 100 comprimés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 décembre 1984

Date de dernier renouvellement : 27 février 2006

10. DATE DE DERNIÈRE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 04/2026