

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Torental 400 mg tablet met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 400 mg pentoxifylline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Roze, langwerpige en biconvexe tablet met verlengde afgifte, aan één zijde gemerkt met 'ATA'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Torental is aangewezen bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van claudicatio intermittens te wijten aan atheromateuze arteriopathiën van de onderste ledematen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering bedraagt 2 tot 3 tabletten per dag, in te nemen tijdens of na de maaltijden. De tabletten moeten ingeslikt worden, zonder ze te kauwen, met een voldoende hoeveelheid vloeistof (1/2 glas).

Nierfunctiestoornis:

In geval van ernstige nierinsufficiëntie, met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, is het aanbevolen om de dosis met 30 tot 50% te verlagen, in functie van de individuele tolerantie.

Leverfunctiestoornis:

Een verlaging van de dosis volgens de tolerantie van de patiënt is eveneens noodzakelijk in geval van ernstige gestoorde leverfunctie.

Anderen:

Patiënten die lijden aan hypotensie of die gevoelig zijn voor bloeddrukdalingen: zie rubriek 4.4 "Bijzondere voorzorgen".

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Torental 400 mg bij kinderen werden niet aangetoond. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

In te nemen tijdens of na de maaltijden. De tabletten moeten ingeslikt worden, zonder ze te kauwen, met een voldoende hoeveelheid vloeistof (1/2 glas).

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor pentoxyfylline, voor de andere derivaten van methylxanthine of voor één van de hulpstoffen van de tablet;
- Bij patiënten met massieve bloeding (cerebrale bloedingen of maagbloedingen)(risico op toegenomen bloeding).
- Bij patiënten met uitgebreide retinabloeding (risico op toegenomen bloeding)
- Recent myocardinfarct.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanaf de eerste symptomen van een overgevoeligheidsreactie (anafylactische/anafylactoïde reactie), moet de behandeling stopgezet worden. Een medische interventie is absoluut noodzakelijk.

Bij patiënten met hypotensie of met toegenomen neiging tot bloeddrukdaling (zoals dit het geval is bij ernstig coronair lijden of stenose van de arteriën die de hersenen bevoeien) en bij patiënten met een onstabiele circulatie (verhoogd risico op hypotensie), moet men de behandeling starten met lage dosissen en mag de dosis slechts geleidelijk verhoogd worden.

Strikt toezicht van de patiënt is vereist in geval van:

- Ernstige hartritmestoornissen;
- Myocardinfarct;
- Hypotensie;
- Nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min per 1,73 m² lichaamsoppervlakte);
- Ernstige leverinsufficiëntie;
- Patiënten met een verhoogde neiging tot bloedingen (zie ook rubriek 4.5 “Interacties”).
- Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met pentoxifylline en vitamine K-antagonisten of bloedplaatjesaggregatieremmers (zie ook rubriek 4.5 “Interacties”)
- Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met pentoxifylline en antidiabetica (voor diabetes mellitus) (zie ook rubriek 4.5 “Interacties”)
- Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met pentoxifylline en ciprofloxacine (zie ook rubriek 4.5 “Interacties”).
- Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met pentoxifylline en theofylline (zie ook rubriek 4.5 “Interacties”).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

i. Farmacokinetische interacties

Gelijktijdig gebruik geneesmiddel, klasse of categorie	Werkingsmechanisme of effect	Klinische aanbeveling (indien van toepassing)
Ciprofloxacine	De gelijktijdige toediening van Torental 400 mg en	Strikt toezicht van de patiënt is vereist.

	ciprofloxacin kan de serumconcentratie van pentoxifylline verhogen in sommige patiënten. Dit is waarschijnlijk te wijten aan CYP1A2 inhibitie door ciprofloxacin. Daarom kan gelijktijdige toediening gepaard gaan met een toename en versterking van de bijwerkingen (zie ook rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).	
Cimetidine	De gelijktijdige toediening van Torental 400 mg en cimetidine, een brede CYP inhibitor, kan de serumconcentratie van pentoxifylline en zijn Metaboliet I licht verhogen, waarschijnlijk door een vermindering van zijn metabolisatie in de lever door cimetidine.	Deze lichte stijging heeft geen klinisch belang.
Theofylline	Bij het gelijktijdige gebruik van Torental 400 mg en theofylline kan de bloedspiegel van theofylline stijgen, waardoor de bijwerkingen van theofylline intenser en frequenter kunnen optreden (zie ook rubriek 4.4 « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »).	Strikt toezicht van de patiënt is vereist.

ii. Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik geneesmiddel, klasse of categorie	Werkingsmechanisme of effect	Klinische aanbeveling (indien van toepassing)
Antihypertensiva	Torental 400 mg kan de werking van antihypertensiva en andere bloeddruk-verlagende geneesmiddelen versterken.	

Anticoagulantia	De werking van anticoagulantia kan versterkt worden door Torental 400 mg (zie ook rubriek 4.4 « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »).	Strikt toezicht van de patiënt is vereist.
Vitamine K-antagonisten	Er werden post-marketing gevallen van een toegenomen anticoagulerende activiteit gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met pentoxifylline en vitamine K-antagonisten (zie ook rubriek 4.4 « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »).	Bij deze patiënten is monitoring van de anticoagulerende activiteit aanbevolen als de behandeling met pentoxifylline wordt opgestart of als de dosis wordt veranderd.
Insuline of orale antidiabetica	Bij diabetici die behandeld worden met insuline of orale antidiabetica, kan er een potentiëring van het glycemieverlagende effect optreden (zie ook rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").	Patiënten nauwgezet opvolgen.
Bloedplaatjesaggregatie-remmers	Mogelijk additief effect met bloedplaatjesaggregatie-remmers: verhoogd risico op bloeding bij gelijktijdig gebruik van een bloedplaatjes-aggregatieremmer (zoals clopidogrel, eptifibatide, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelide, NSAIDs (andere dan selectieve COX-2 inhibiboren), acetylsalicylaten (ASA/LAS), ticlopidine, dipyridamol) met pentoxifylline (zie ook rubriek 4.4 « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »).	Gelijktijdig gebruik met pentoxifylline moet met de nodige voorzorg gebeuren.

Zie ook de Samenvatting van de Productkenmerken van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen voor bijkomende inlichtingen en aanbevelingen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de inname van Torental 400 mg tijdens de zwangerschap bij de mens om zijn potentiële schadelijkheid te kunnen beoordelen. Tot op

heden werden er geen teratogene effecten waargenomen in dierproeven. Het is evenwel aanbevolen om Torental 400 mg niet in te nemen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Pentoxifylline en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Vooraleer Torental 400 mg toe te dienen tijdens de periode van borstvoeding, is het aanbevolen om de voordelen en de nadelen van het gebruik van het geneesmiddel af te wegen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Torental 400 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Deze bijwerkingen werden gerapporteerd in klinische studies of na het op de markt brengen. De frequenties zijn niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombocytopenie (trombopenie), leukopenie, neutropenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reacties, anafylactoïde reactie, angio-oedeem (angioneurotisch oedeem), bronchospasmen anafylactische shock.

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid, hoofdpijn, aseptische meningitis

Hartaandoeningen

Aritmie (hartritmestoornis), Tachycardie, Angina Pectoris

Bloedvataandoeningen

Warmteopwellingen.

Bloedingen: bij patiënten die gevoelig zijn voor bloedingen, kunnen er bloedingen optreden ter hoogte van de huid, de slijmvliezen en gastro-intestinale bloedingen.

Alhoewel het oorzakelijk verband niet werd aangetoond, werden er retinabloedingen gemeld, vooral bij risicopatiënten (diabetici).

Hypotensie(daling van de bloeddruk)

Maagdarmstelselaandoeningen

Gastro-intestinale stoornissen (spijsverteringsklachten).

Epigastrische last (drukkend gevoel ter hoogte van de maag). Abdominale opzetting (volheidsgevoel),

Nausea, braken, diarree, constipatie, hypersalivatie.

Lever- en galaandoeningen

Cholestase (hepatische cholestase).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Jeuk, erytheem (roodheid van de huid), urticaria, rash.

Psychische stoornissen:

Agitatie, slaapstoornissen

Onderzoeken: Stijging van de transaminasen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg: 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. Overdosering

Symptomen: De eerste symptomen van overdosering met Torental 400 mg zijn nausea, vertigo, tachycardie of arteriële hypotensie. Andere symptomen zoals koorts, agitatie, flush, bewustzijnsverlies, verlies van reflexen, tonisch-clonische convulsies kunnen eveneens voorkomen. Als symptoom van een gastro-intestinale bloeding kan een bruin gekleurd braaksel voorkomen.

Behandeling: Er is geen specifiek antidotum bekend. Na recente inname, moet men proberen om de absorptie te voorkomen door een maagspoeling of de toediening van actieve kool. Voor de behandeling van een acute overdosering en de preventie van complicaties, kunnen algemene en specifieke intensieve zorgen en aangepaste therapeutische maatregelen nodig zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perifere vasodilatator;

ATC-code: C04A D03.

Pentoxifylline is een xanthinederivaat dat werkt op verschillende factoren die de microcirculatie en de weefselirrigatie beïnvloeden.

Zowel dierstudies als studies bij de mens hebben aangetoond dat pentoxifylline de capaciteit van de vervormbaarheid van de erythrocyten kan verhogen – deze capaciteit is veranderd door de aandoening – waardoor de viscositeit van het bloed afneemt. Dit is met name te wijten aan de verhoging van de intracellulaire ATP concentratie in de erythrocyt.

Pentoxifylline verlaagt de abnormaal verhoogde plasmaspiegel van fibrinogeen, inhibeert de aggregatie van de erythrocyten en vermindert de trombocytenaggregatie door de synthese van prostacycline te stimuleren, wat de rheologische eigenschappen van het bloed gunstig beïnvloedt.

Dankzij de toegenomen vloeibaarheid, verbetert Torental 400 mg de nutritieve doorbloeding van slecht doorbloede weefsels ter hoogte van de poststenotische microcirculatie.

Pentoxifylline vermindert de adhesie van de leukocyten aan het endotheel en door hun activiteit te inhiberen, beperkt het de letsels toegebracht aan het endotheel.

In vitro studies hebben eveneens aangetoond dat pentoxifylline de werking van interleukine-1 en van tumor necrosis factor op de polynucleaire neutrofielen remt. Deze mediators verminderen de mobiliteit, verhogen de adhesie en de overdreven vrijstelling van superoxide-ionen en waterstofperoxide. Het klinisch belang van deze werking werd benadrukt in aanvullend experimenteel onderzoek.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Pentoxifylline is oplosbaar in water en heel goed oplosbaar in chloroform en methanol. De algemene farmacokinetische gegevens zijn afkomstig van studies met gezonde vrijwilligers.

Absorptie

De vrijstelling van pentoxifylline in Torental 400 mg is gelijkmatig gedurende 7 uur en vermindert vanaf het 8ste uur, zodat de resorptie regelmatig is en de bloedspiegels constant zijn.

Na orale toediening wordt pentoxifylline nagenoeg volledig geresorbeerd.

Distributie

Pentoxifylline bindt zich niet aan eiwitten.

Biotransformatie

De molecule ondergaat een uitgesproken « first pass effect » en verschillende metabolieten kunnen vrij snel na de toediening opgespoord worden in het plasma. De absolute biodisponibiliteit van pentoxifylline in Torental 400 mg bedraagt ongeveer 20%.

Pentoxifylline wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door reductie met vorming van Metaboliet I en door oxidatie met vorming van verschillende andere metabolieten, i.h.b. Metaboliet V. De metabolisatie gebeurt waarschijnlijk door CYP1A2.

Metabolieten I en V hebben een gelijkaardige biologische activiteit als pentoxifylline op de erythrocytenflexibiliteit en inhibitie van de trombocytenaggregatie.

Metaboliet I is een stereoisomeer alcohol. Het minder bevoordeelde (*R*)-Metaboliet I enantiomeer, lisofylline, is het actieve isomeer. Zowel de (*R*)-Metaboliet I enantiomeer (lisofylline) als de (*S*)-Metaboliet I enantiomeer kunnen terug omgezet worden in pentoxifylline.

De maximale plasmaconcentraties van pentoxifylline en zijn metabolieten worden ongeveer 2 tot 4 uur na absorptie van Torental 400 mg bereikt. De serumconcentratie bedraagt 40 tot 80 ng/ml na een dagdosis van 1 200 mg. Deze concentraties blijven constant gedurende een lange periode.

Pentoxifylline wordt waarschijnlijk gemetaboliseerd in de lever door CYP1A2. Metaboliet I is een stereoisomeer alcohol en zowel de (*R*)-Metaboliet I enantiomeer (lisofylline) als de (*S*)-Metaboliet I enantiomeer kunnen terug omgezet worden in pentoxifylline. Lisofylline wordt omgezet in pentoxifylline via een CYP1A2-gekatalyzeerde reactie.

Eliminatie

Pentoxifylline heeft een eliminatiehalfleven van 0,4 tot 0,8 u. Torental 400 mg heeft een apparent halfleven van 3,5 - 4 u, als gevolg van de verlengde afgifte. De excretie gebeurt voor 90 tot 95% via de urine. Men vindt geen ongewijzigd pentoxifylline terug in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van pentoxifylline is niet lineair en is daarom dosisafhankelijk.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Rokers

Rokers kunnen een verlaagde systemische blootstelling aan pentoxifylline vertonen in vergelijking met niet-rokers.

Er bestaan belangrijke intra- en interindividuele variaties voor de verschillende farmacokinetische parameters.

Er werden geen tekens van accumulatie of enzyminductie waargenomen na herhaalde orale toediening.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere relevante preklinische veiligheidsgegevens voor de voorschrijver dan deze die reeds in andere rubrieken werden vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Hydroxyethylcellulose – magnesiumstearaat - povidon – talk per omhulde tablet.

Erythrosine (E 127) - hypromellose – macrogol 8 000 - talk – titaandioxide (E 171) voor de omhulling.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen met 30, 60 of 100 tabletten in blisterverpakking.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE130006

LU: 2006048519

- 0893728: 30 comprimés
- 0467595: 60 comprimés
- 0182001: 60x1 comprimés
- 0118269: 100 comprimés

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 1984

Datum van laatste verlenging: 27 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 02/2025