МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П014229/02-060415
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Трентал®

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл

Санофи Индия Лимитед, Индия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 060415 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав: В одном мл раствора содержится: *активное вещество*: пентоксифиллин – 20,00 мг. *вспомогательные вещества*: натрия хлорид, вода для инъекций. **Фармакологическое действие** *Фармакодинамика* Трентал улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет воздействия на патологически измененную деформируемость эритроцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов и снижая повышенную вязкость крови.	**Состав** В одном мл раствора содержится: *активное вещество:* пентоксифиллин – 20,00 мг. *вспомогательные вещества:* натрия хлорид – 7,00 мг, вода для инъекций - до 1,00 мл. **Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** Препарат Трентал® уменьшает вязкость крови и улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет: - улучшения нарушенной деформируемости эритроцитов; - уменьшения агрегации тромбоцитов

Старая редакция	Новая редакция
Трентал улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения. В качестве активного действующего вещества Трентал содержит производное ксантина – пентоксифиллин. Механизм его действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови. Оказывая слабое миотропное вазодилатирующее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и незначительно расширяет коронарные сосуды. Лечение Тренталом приводит к улучшению симптоматики нарушений мозгового кровообращения. Успех лечения при окклюзионном поражении периферических артерий (например, перемежающейся хромоте) проявляется в удлинении дистанции ходьбы, устранении ночных судорог в икроножных мышцах и исчезновении	и эритроцитов; - снижения концентрации фибриногена; - снижения активности лейкоцитов и уменьшения адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. В качестве активного вещества препарат Трентал® содержит производное ксантина – пентоксифиллин. Механизм его действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементах крови. Оказывая слабое миотропное сосудорасширяющее действие, пентоксифиллин несколько уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление и незначительно расширяет коронарные сосуды. Пентоксифиллин обладает слабым положительным инотропным эффектом на сердце. Улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения. Лечение препаратом Трентал®

Старая редакция	Новая редакция
болей в покое.	приводит к улучшению симптоматики нарушений мозгового кровообращения. При окклюзионных заболеваниях периферических артерий применение препарата Трентал® приводит к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог в икроножных мышцах и исчезновению болей в покое.
Фармакокинетика Пентоксифиллин интенсивно метаболизируется в эритроцитах и печени. Среди наиболее известных метаболитов – метаболит-1 (M-I; гидроксипентоксифиллин) образуется за счет расщепления, а метаболит-4 (M-IV) и метаболит-5 (M-V; карбоксипентоксифиллин) – за счет окисления основного вещества. M-I имеет такую же фармакологическую активность, как пентоксифиллин. Более чем 90% принятой дозы пентоксифиллина выводится через почки и 3-4% с калом. Период полувыведения пентоксифиллина после введения 100 мг внутривенно составлял примерно 1,1 часа. У пациентов с тяжелыми	***Фармакокинетика*** Пентоксифиллин интенсивно метаболизируется в эритроцитах и печени. Концентрация основного активного метаболита 1-(5-гидроксигексил)-3,7-диметилксантина (метаболит I) в плазме крови в два раза превышает концентрацию исходного пентоксифиллина. Метаболит I находится с пентоксифиллином в обратимом биохимическом редокс-равновесии. Поэтому пентоксифиллин и метаболит I рассматриваются вместе как активная единица. Вследствие этого доступность активной субстанции значительно больше. Период полувыведения

Старая редакция	Новая редакция
нарушениями функции печени период полувыведения пентоксифиллина увеличивается. Пентоксифиллин имеет большой объем распределения (168 л после 30 минутной инфузии 200 мг) и высокий клиренс, составляющий примерно 4500-5100 мл/мин. Пентоксифиллин и его метаболиты не связываются с белками плазмы крови. При тяжелом нарушении функции почек выведение метаболитов замедлено.	пентоксифиллина после внутривенного введения составляет 1,6 ч. Пентоксифиллин имеет большой объем распределения (168 л после 30-минутной инфузии 200 мг) и высокий клиренс, составляющий примерно 4500-5100 мл/мин. Пентоксифиллин и его метаболиты не связываются с белками плазмы крови. Пентоксифиллин полностью метаболизируется и более чем 90 % выводится через почки в форме неконъюгированных водорастворимых метаболитов. ***Пациенты с нарушениями функции почек*** У пациентов с нарушениями функции почек выведение метаболитов замедляется ***Пациенты с нарушениями функции печени*** У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения пентоксифиллина удлиняется и абсолютная биодоступность увеличивается.
Показания к применению Нарушения периферического	**Показания к применению** • Окклюзионная болезнь

Старая редакция	Новая редакция
кровообращения атеросклеротического генеза (в том числе, «перемежающаяся» хромота, диабетическая ангиопатия), трофические нарушения (в том числе, трофические язвы голени, гангрена), обморожения, посттромботический синдром и др. Нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза: нарушения концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния. Нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза, отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха□	периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза (например, «перемежающаяся» хромота, диабетическая ангиопатия). • Трофические нарушения (например, трофические язвы голеней, гангрена). • Нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, как, например, снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния. • Нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза. • Отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха.
Противопоказания • повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому из компонентов препарата;	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому

Старая редакция	Новая редакция
• массивные кровотечения; • обширные кровоизлияния в сетчатку глаза; • кровоизлияния в мозг; • острый инфаркт миокарда; • тяжелые аритмии; • тяжелые атеросклеротические поражения коронарных или мозговых артерий; • неконтролируемая артериальная гипотензия; • возраст до 18 лет; • беременность, период лактации.	вспомогательному веществу препарата. • Массивные кровотечения (риск усиления кровотечения). • Обширные кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза (риск усиления кровотечения). • Кровоизлияния в головной мозг. • Острый инфаркт миокарда. • Возраст до 18 лет. • Беременность (недостаточно данных). • Период грудного вскармливания (недостаточно данных).
С осторожностью препарат следует применять у пациентов с: артериальной гипотензией (риск снижения артериального давления), хронической сердечной недостаточностью, нарушенной функцией почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) (риск аккумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов), тяжелыми нарушениями функции печени (риск аккумуляции и повышенный риск побочных эффектов)□□повышенной склонностью к кровоточивости, в том	**С осторожностью** • Тяжелые нарушения ритма сердца (риск ухудшения аритмии). • Артериальная гипотензия (риск дальнейшего снижения артериального давления, см. раздел «Способ применения и дозы»). • Высокий риск снижения артериального давления (в том числе, при тяжелой ишемической болезни сердца или гемодинамически значимых стенозах сосудов головного мозга). • Хроническая сердечная

Старая редакция	Новая редакция
число, в результате использования антикоагулянтов или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений), после недавно перенесенных оперативных вмешательств	недостаточность. • Нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (риск кумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»). • Тяжелые нарушения функции печени (риск кумуляции и повышенный риск побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»). • Недавно перенесенные оперативные вмешательства. • Повышенная склонность к кровоточивости, например, в результате применения антикоагулянтов (в том числе, непрямых антикоагулянтов [антагонистов витамина К] или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений), см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». • Одновременное применение с гипогликемическими средствами (инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь), см.

Старая редакция	Новая редакция
	раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами». • Одновременное применение с ципрофлоксацином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания** ***Беременность*** Препарат Трентал® не рекомендуется к применению при беременности (так как недостаточно данных). ***Период грудного вскармливания*** Пентоксифиллин проникает в грудное молоко в незначительных количествах. При необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание (учитывая отсутствие опыта применения).
Способ применения и дозы Доза и способ назначения определяются тяжестью нарушений кровообращения, а также на основе индивидуальной переносимости препарата. Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями	**Способ применения и дозы** Доза и способ применения определяются тяжестью нарушений кровообращения, а также на основе индивидуальной переносимости препарата Трентал®. Дозировка устанавливается врачом в

Старая редакция	Новая редакция
больного.	соответствии с индивидуальными особенностями пациента.
Обычная доза составляет две внутривенные инфузии в день (утром и днем), каждая из которых содержит 200 мг пентоксифиллина (2 ампулы по 5 мл) или 300 мг пентоксифиллина (3 ампулы по 5 мл) в 250 мл или 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или раствора Рингера.	Обычная доза составляет от 100 мг до 600 мг препарата Трентал®, разведенная в 250 мл или 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или раствора Рингера, 1 или 2 раза в сутки.
Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы. **100 мг пентоксифиллина должны вводиться, по меньшей мере, в течение 60 минут.** В зависимости от сопутствующих заболеваний (сердечная недостаточность) может возникнуть необходимость в уменьшении вводимых объемов. В таких случаях рекомендуется использовать специальный инфузатор для контролируемой инфузии.	Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы. **100 мг препарата Трентал® должны вводиться, по меньшей мере, в течение 60 минут.** Дополнительно к инфузионной терапии можно назначать препарат Трентал® для приема внутрь. При этом общая суточная доза препарата Трентал® (внутривенная инфузия + прием внутрь) не должна превышать 1200 мг.
После дневной инфузии может быть назначено дополнительно 2 таблетки Трентала 400. Если две инфузии разделены более длительным интервалом, то одна таблетка Трентала 400 из дополнительно	В зависимости от сопутствующих заболеваний (например, хроническая сердечная недостаточность) может возникнуть необходимость в уменьшении вводимых объемов. В таких случаях рекомендуется

Старая редакция	Новая редакция
назначенных двух, может быть принята ранее (приблизительно в полдень). Если, в силу клинических условий, выполнение внутривенной инфузии возможно лишь один раз в день, дополнительно после нее может быть назначено 3 таблетки Трентала 400 (2 таблетки - в полдень и 1 - вечером). Длительная внутривенная инфузия Трентала в течение 24 часов показана в более тяжелых случаях, особенно у пациентов с сильными болями в покое, с гангреной или трофическими язвами (III-IV стадии по Фонтену). Доза Трентала, вводимая парентерально в течение 24 часов, как правило, не должна превышать 1200 мг пентоксифиллина, при этом индивидуальная доза может быть подсчитана по формуле: 0,6 мг пентоксифиллина на кг массы в час. Суточная доза, подсчитанная таким образом, будет составлять 1000 мг пентоксифиллина для больного с массой 70 кг и 1150 мг пентоксифиллина для больного с	использовать специальный инфузатор для контролируемой инфузии. В более тяжелых случаях, особенно у пациентов с сильными болями в покое, с гангреной или трофическими язвами (III-IV стадии по классификации Фонтейна) показана длительная внутривенная инфузия препарата Трентал® в дозе 1200 мг в течение 24 часов. Эту дозу можно разделить на два инфузионных введения по 600 мг, каждое из которых должно продолжаться, по крайней мере, в течение 6 часов. При этом индивидуальная доза может быть расчитана по формуле: 0,6 мг пентоксифиллина на кг массы тела в час. Суточная доза, подсчитанная таким образом, будет составлять 1000 мг пентоксифиллина для пациента с массой тела 70 кг и 1150 мг пентоксифиллина для пациента с массой тела 80 кг. При поддерживающей терапии переходят на прием препарата Трентал® внутрь.

Старая редакция	Новая редакция
массой 80 кг. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) необходимо снизить дозировку на 30%-50%, что зависит от индивидуальной переносимости препарата больным. Уменьшение дозы, с учетом индивидуальной переносимости, необходимо у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким артериальным давлением, а также у лиц, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения давления (пациенты с тяжелой формой ИБС или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно. **Побочное действие** В случаях, когда Трентал используется в больших дозах или при высокой скорости инфузии,	У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) необходимо снизить дозировку на 30-50 %, что зависит от индивидуальной переносимости препарата Трентал® пациентом. Уменьшение дозы, с учетом индивидуальной переносимости, необходимо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким артериальным давлением, а также у пациентов, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения артериального давления (пациенты с тяжелой формой ишемической болезни сердца или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно. **Побочное действие** Ниже представлены побочные реакции, которые отмечались в клинических исследованиях и при

Старая редакция	Новая редакция
иногда могут возникнуть следующие побочные эффекты: со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тревожность, нарушения сна, судороги; со стороны кожных покровов и подкожножировой клетчатки: гиперемия кожи лица, «приливы» крови к коже лица и верхней части грудной клетки, отеки, повышенная ломкость ногтей; со стороны пищеварительной системы: ксеростомия, анорексия, атония кишечника; со стороны сердечно-сосудистой ситемы: тахикардия, аритмия, кардиалгия, прогрессирование стенокардии, снижение артериального давления; со стороны системы гемостаза и органов кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника, гипофибриногенемия; со стороны органов чувств: нарушение зрения, скатома; аллергические реакции: зуд,	постмаркетинговом применении препарата (частота неизвестна). ***Нарушения со стороны нервной системы:*** головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги. ***Нарушения психики:*** ажитация, нарушения сна, тревога. ***Нарушения со стороны сердца:*** тахикардия, аритмия, снижение артериального давления, стенокардия. ***Нарушения со стороны сосудов:*** «приливы» крови к кожным покровам, кровотечения (в том числе, кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника). ***Нарушения со стороны пищеварительной системы:*** ксеростомия (сухость полости рта), анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*** внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы.

Старая редакция	Новая редакция
гиперемия кожи, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок. Очень редко встречаются случаи развития асептического менингита, внутрипеченочного холестаза и повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы.	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*** лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гипофибриногенемия. ***Нарушения со стороны органа зрения:*** нарушение зрения, скотома. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*** кожный зуд, эритема (покраснение кожи), крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки. ***Нарушения со стороны иммунной системы:*** анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Пентоксифиллин способен усиливать действие средств, снижающих артериальное давление (ингибиторы АПФ, нитраты).	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***С гипотензивными средствами*** Пентоксифиллин повышает риск развития артериальной гипотензии при одновременном применении с гипотензивными средствами (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) или другими лекарственными средствами, обладающими потенциальным антигипертензивным эффектом

Старая редакция	Новая редакция
	(например, нитраты). ***С лекарственными средствами, влияющими на свертывающую систему крови*** Пентоксифиллин может усиливать действие лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (прямые и непрямые антикоагулянты, тромболитики, антибиотики, такие как цефалоспорины). При совместном применении пентоксифиллина и непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) в постмаркетинговых исследованиях отмечались случаи усиления антикоагулянтного действия (риск развития кровотечений). Поэтому в начале приема пентоксифиллина или изменении его дозы рекомендуется контролировать степень выраженности антикоагулянтного действия у пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов, например, регулярный контроль МНО (международное нормализованное отношение).
Пентоксифиллин может усиливать действие лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (непрямые и прямые антикоагулянты, тромболитики), антибиотиков (в том числе цефалоспоринов).	
Циметидин повышает	***С циметидином***

Старая редакция	Новая редакция
концентрацию пентоксифиллина в плазме (риск возникновения побочных эффектов).	Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов).
Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению.	***С другими ксантинами*** Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению.
Сахароснижающее действие инсулина или пероральных антидиабетических средств может быть усилено при приеме пентоксифиллина (повышенный риск развития гипогликемии). Необходим строгий контроль за такими пациентами.	***С гипогликемическими средствами (инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь)*** Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться при одновременном применении пентоксифиллина (повышенный риск развития гипогликемии). Необходим строгий контроль состояния таких пациентов, включая регулярный гликемический контроль.
У некоторых пациентов одновременный прием пентоксифиллина и теофиллина может привести к увеличению уровня теофиллина. Это может привести к увеличению или усилению побочных действий, связанных с теофиллином.	***С теофиллином*** У некоторых пациентов при одновременном применении пентоксифиллина и теофиллина отмечается увеличение концентрации теофиллина в крови. В дальнейшем это может приводить к увеличению или усилению побочных действий,

Старая редакция	Новая редакция
	связанных с теофиллином. ***С ципрофлоксацином*** У некоторых пациентов при одновременном применении пентоксифиллина и ципрофлоксацина отмечается увеличение концентрации пентоксифиллина в плазме крови. В дальнейшем это может приводить к увеличению или усилению побочных действий, связанных с применением данной комбинации.
Особые указания Лечение следует проводить под контролем артериального давления. У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз может вызвать выраженную гипогликемию (требуется коррекция дозы). При назначении одновременно с антикоагулянтами необходимо тщательно следить за показателями свертывающей системы крови. У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим систематический контроль уровня гемоглобина и гематокрита. Вводимая доза должна быть	**Особые указания** Лечение следует проводить под контролем артериального давления. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз может вызвать выраженную гипогликемию (может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств и проведение гликемического контроля). При назначении препарата Трентал® одновременно с антикоагулянтами необходим контроль показателей свертывания крови крови. У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим регулярный контроль

Старая редакция	Новая редакция
уменьшена у больных с низким и нестабильным артериальным давлением. У пожилых людей может потребоваться уменьшение дозы (повышение биодоступности и снижение скорости выведения). Безопасность и эффективность пентоксифиллина у детей изучены недостаточно. Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата. Совместимость раствора пентоксифиллина с инфузионным раствором следут проверять в каждом конкретном случае. При проведении внутривенных инфузий больной должен находиться в положении лежа.	гемоглобина и гематокрита. Пациентам с низким и нестабильным артериальным давлением необходимо уменьшить дозу препарата Трентал®. У пожилых пациентов может потребоваться уменьшение дозы пентоксифиллина (повышение биодоступности и снижение скорости выведения). Безопасность и эффективность пентоксифиллина у детей изучены недостаточно. Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата. Совместимость раствора пентоксифиллина с инфузионным раствором следует проверять в каждом конкретном случае. При проведении внутривенных инфузий пациент должен находиться в положении лежа. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности** Учитывая возможные побочные эффекты (например, головокружение) следует соблюдать осторожность при

Старая редакция	Новая редакция
	вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности.
Условия отпуска из аптек	**Условия отпуска**
По рецепту.	Отпускается по рецепту.

Зам. руководителя отдела регистрации Маликова М.Н.

