

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pentilin 400 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 400 mg pentoksifilīna (*Pentoxiphyllinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Tabletes ir baltas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Perifēriskās asinsrites (makrocirkulācijas un mikrocirkulācijas) traucējumi aterosklerozes, cukura diabēta un asinsvadu spazmu dēļ (mijklibošana, diabētiskā makroangiopātija un mikroangiopātija, Reino sindroms).

Venozās asinsrites traucējumi (posttrombotisks sindroms, kāju čūlas).

Smadzeņu asinsrites traucējumi (pārejošas išēmijas lēkmes, komplikācijas pēc insulta, un hroniska smadzeņu asinsrites mazspēja).

Acs asinsrites traucējumi (akūti un hroniski stāvokļi nepietiekamas asinsrites dēļ tīklenē).

4.2 Devas un lietošanas veids

Deva ir atkarīga no slimības smaguma pakāpes, tāpēc precīzu devu vienmēr nosaka ārsts. Parastā pentoksifilīna sākumdeva ir 1 tablete pa 400 mg trīs reizes dienā. Dienas devām, kas pārsniedz 1200 mg, nav papildus terapeitisku priekšrocību.

Pēc tam, kad klīniskais stāvoklis ir uzlabojies, dienas devu var samazināt līdz 1 tabletei pa 400 mg divas reizes dienā. Viegļāku slimības formu gadījumos 1 tablete pa 400 mg divas reizes dienā ir pietiekami no ārstēšanas sākuma. Lai gan terapijas vēlamos efektus var novērot jau pēc 2 – 4 terapijas nedēļām, terapija jāturpina vismaz 8 nedēļas, lai novērtētu ārstēšanas efektivitāti.

Devas nieru mazspējas gadījumā:

Ja kreatinīna klīrenss ir zem 10 ml/min (0,16 ml/s), jālieto 50 – 70% no parastās ieteicamās devas.

Pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, ieteicamā sākumdeva ir 400 mg, kas pakāpeniski, ar intervāliem ne mazāk par 4 dienām, jāpalielina līdz parastās ieteicamās devas sasniegšanai.

Devas aknu slimību gadījumā:

Pacientiem ar aknu cirozi pentoksifilīna un tā metabolītu biopieejamība un koncentrācija serumā ir palielināta, pusperiods ir ievērojami palielināts un plazmas klīrenss samazināts. Tomēr šķiet, ka atsevišķiem pacientiem ar aknu slimību nav nepieciešama devas piemērošana, jo ir iespējams ārpusaknu metabolisms.

Devas gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem devas korekcija nav nepieciešama.

Bērnu populācija

Pentilin lietošanas drošība un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta.

Dati nav pieejami.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret pentoksifilīnu un kādu citu no preparāta sastāvdaļām, paaugstināta jutība pret līdzīgām zālēm un/vai vielām no ksantīna atvasinājumu grupas, piemēram, teofilīnu, kofeīnu, holīna teofilinātu, aminofilīnu vai teobromīnu.

Pentilīnu nedrīkst lietot pacienti ar akūtu miokarda infarktu, porfīriju, stipru asiņošanu, tīklenes asiņošanu un tādu slimību gadījumā, kad ir palielināts asiņošanas risks.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pentilin jālieto piesardzīgi pacientiem ar sirds mazspēju, sirds ritma traucējumiem, smagu kardiovaskulāru un cerebrovaskulāru aterosklerozi, jo var rasties stenokardija, hipotensija un aritmijas.

Piesardzība jāievēro arī pacientiem ar smagākiem aknu vai nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar zemu vai nestabilu asinsspiedienu devas jāsamazina, jo var rasties hipotensija un stenokardija.

Pacientiem ar citām slimībām un stāvokļiem, kam pievienojas asiņošana (stāvoklis pēc ķirurģiskām operācijām, peptiska čūla), jānovēro protrombīna laiks (INR), hematokrīts un hemoglobīna koncentrācija.

Nav noteikta lietošanas drošība pacientiem jaunākiem par 18 gadiem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pentoksifilīna un antihipertensīvo līdzekļu vienlaicīga lietošana pastiprina antihipertensīvo līdzekļu iedarbību, tāpēc atbilstoši jāpielāgo to deva.

Pacientiem, kas vienlaikus lieto antikoagulantus vai antiagregantus un pentoksifilīnu, var būt lielāks asiņošanas risks, tāpēc nepieciešama biežāka protrombīna laika (INR) noteikšana.

Pentoksifilīna koncentrācija serumā ir ievērojami palielināta, vienlaicīgi lietojot cimetidīnu. Jāpievērš uzmanība pentoksifilīna pārdozēšanas pazīmēm pacientiem. Citiem H₂ receptoru antagonistiem (famotidīns, ranitidīns un nizatidīns) ir mazāka ietekme uz pentoksifilīna metabolismu.

Vienlaicīga pentoksifilīna un teofilīna lietošana var palielināt teofilīna līmeni serumā. Tādēļ jānovēro teofilīna līmenis serumā un nepieciešamības gadījumā jāsamazina tā deva.

Vienlaicīga pentoksifilīna un ketorolaka lietošana var izraisīt protrombīna laika palielināšanos un palielinātu asiņošanas risku. Asiņošanas risks var būt palielināts arī vienlaicīgi lietojot pentoksifilīnu un meloksikāmu. Vienlaicīga ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama.

Ciprofloksacīns inhibē pentoksifilīna metabolismu aknās, tāpēc vienlaicīga pentoksifilīna un ciprofloksacīna lietošana var izraisīt palielinātu pentoksifilīna koncentrāciju serumā. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas ārstēšanas ar pentoksifilīnu un ciprofloksacīnu, pentoksifilīna deva jāsadala uz pusēm.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Informācijas par pentoksifilīna lietošanu grūtniecības laikā nav, tomēr pētījumos ar dzīvniekiem nevēlamās blakusparādības nav novērotas. Grūtniecības laikā Pentilin ir kontrindicēts.

Pentoksifilīns nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Tā kā iegūtā pieredze nav pietiekama, pirms Pentilin ordinēšanas mātēm, kuras zīda bērnu, jāsalīdzina iespējamie riski un ieguvums.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav ziņots, ka pentoksifilīns ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr atsevišķiem pacientiem tas var izraisīt reiboni, tādējādi netieši vājinot psihofizisko spēju vadīt transportlīdzekli un strādāt ar iekārtām. Kamēr pacientiem nav zināms, kā viņi reaģē uz šī preparāta lietošanu, viņiem nav atļauts vadīt motorizētus transportlīdzekļus vai strādāt ar iekārtām.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības parādītas turpmākajā tabulā. Lielākajā daļā gadījumu nevēlamās blakusparādības bija atkarīgas no devas lieluma. Samazinot devu, šīs nevēlamās blakusparādības kļuva vieglākas vai izzuda. Ārstēšana jāpārtrauc reti.

To sastopamība definēta, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās zāļu lietošanas izraisītās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			trombocitopēnija, leukopēnija, protrombīna laika pagarināšanās, asiņošana (piemēram, ādas, gļotādu, kuņģa vai zarnu trakta asinsvadu asiņošana)	
Imūnās sistēmas traucējumi			alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas, šoks,	

			angioneirotiska tūska, bronhu spazmas, ādas izsitumi)	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			hipoglikēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		galvassāpes, reibonis	bezmiegs, trīce, uzbudinājums	
Sirds funkcijas traucējumi		tahikardija	nenozīmīgas sāpes krūšu kurvī	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	sejas pietvīkums		hipotensija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	sāpes kuņģa rajonā, vemšana, slikta dūša, meteorisms			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				intrahepātiskaolestāze, paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā ieteicams biežāk kontrolēt cukura koncentrāciju asinīs un protrombīna laiku, kā arī leukocītu un trombocītu skaitu.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas rezultātā var rasties šādi simptomi: sejas piesārtums, hipotensija, miegainība, bezsamaņa, vemšana, paaugstināta ķermeņa temperatūra, nemiers un krampji. Pasākumi pēc lielāka zāļu daudzuma lietošanas: kuņģa skalošana un nepieciešamības gadījumā simptomātiska ārstēšana: asinsspiediena uzturēšana vai koriģēšana, elpošanas uzturēšana un krampju ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: perifēri vazodilatatori (C04AD03).

Pentoksifilīna labvēlīgā iedarbība uz asins reoloģiskām īpašībām primāri rodas, samazinot asins viskozitāti un palielinot eritrocītu spēju deformēties. Pentoksifilīna darbības mehānisms asins reoloģisko īpašību uzlabošanai ir ATF, cAMF un citu ciklisku nukleotīdu koncentrācijas palielināšana eritrocītos. Turklāt, inhibējot ar membrānu saistītās fosfodiesterāzes (kas izraisa palielinātu cAMF koncentrāciju) un tromboksāna sintēzi, pentoksifilīns stipri inhibē spontānu un stimulētu trombocītu agregāciju *in vitro* un *in vivo* un vienlaicīgi stimulē prostaciklīna (prostaglandīna I₂) sintēzi.

Pentoksifilīna terapijas laikā pastiprinās gan perifēriskā, gan smadzeņu asins plūsma. Daudzos pētījumos pēc perorālas un intravenozas pentoksifilīna lietošanas novērota audu skābekļa parciāls spiediena palielināšanās išēmisku apakšējo ekstremitāšu muskuļos.

Oksigenācijas uzlabošanās bija atkarīga no devas lieluma. Citos pētījumos novērota pentoksifilīna inducēta audu skābekļa parciālspiediena palielināšanās smadzeņu garozā un cerebrospinālā šķidrumā pacientiem ar cerebrovaskulārām slimībām; skābekļa parciālspiediena palielināšanās tika noteikta arteriālajās asinīs pacientiem ar aterosklerozi un tīklenes audos pacientiem ar retinopātiju.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas pentoksifilīns uzsūcas ātri un pilnīgi. Maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 2 – 3 stundu laikā. Atbilstoši dažādiem datiem, izkliedes tilpums, kurā pentoksifilīns tiek izkliedēts ļoti ātri pēc uzsūkšanās, svārstās no $168 \pm 82,3$ l līdz 376 ± 135 l. Pentoksifilīns saistās ar eritrocītu membrānu un tiek strauji metabolizēts. Līdz šim nav ziņojumu par nozīmīga pentoksifilīna daudzuma saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām. Pentoksifilīns galvenokārt tiek metabolizēts aknās un mazākā daudzumā eritrocītos. Tas pakļauts nozīmīgam un izteiktam pirmā loka metabolismam. Reducēšanās procesā (ar α - ketoreduktāzes palīdzību) tas tiek metabolizēts par farmakoloģiski aktīvu metabolītu 1 un oksidēšanās procesā - par daudziem citiem metabolītiem, starp kuriem nozīmīgs ir farmakoloģiski aktīvais metabolīts 5. Metabolīti izdalās galvenokārt ar urīnu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

LD₅₀ vērtība žurku tēviņiem pēc perorālas lietošanas bija 976 mg/kg un pēc intraperitoneālas ievadīšanas 207 mg/kg; žurku mātītēm tā bija 824 mg/kg pēc perorālas lietošanas un 220 mg/kg pēc intraperitoneālas ievadīšanas. Gan žurku mātītēm, gan tēviņiem LD₅₀ vērtība pēc intravenozas ievadīšanas bija lielāka par 200 mg/kg.

LD₅₀ vērtība peļu tēviņiem pēc perorālas lietošanas bija 794 mg/kg, pēc intraperitoneālas ievadīšanas 370 mg/kg un 129,9 mg/kg pēc intravenozas ievadīšanas. Žurku mātītēm LD₅₀ vērtība bija 638 mg/kg pēc perorālas lietošanas, 325 mg/kg pēc intraperitoneālas ievadīšanas un 134,9 mg/kg pēc intravenozas ievadīšanas.

Žurkām nāve iestājās pirmā dienā pēc pentoksifilīna lietošanas. Mazākā deva žurku tēviņiem radīja ķermeņa masas zudumu 15. – 21. dienā pēc aktīvās vielas intraperitoneālas ievadīšanas.

Uzreiz pēc pentoksifilīna ievadīšanas pelēm radās šādi simptomi: uzbudinājums, trīce, krampji, Strauba efekts un sedācija pirms nāves. Nāve iestājās 15 minūtes pēc pentoksifilīna lietošanas. Klīniskās izpausmes bija vairāk izteiktas, lietojot lielākas aktīvās vielas devas.

Pēc intravenozas ievadīšanas pelēm radās elpošanas traucējumi un krampji. Dzīvnieki nomira 1 – 5 minūtes pēc zāļu lietošanas. No devas lieluma atkarīgas patoloģiski morfoloģiskas pārmaiņas netika novērotas ne pelēm, kas nomira uzreiz pēc pentoksifilīna lietošanas, ne tām, kam veica autopsiju 21. dienā pēc zāļu lietošanas.

Pamatojoties uz akūtiem pētījumiem, var secināt, ka pentoksifilīns ir mēreni toksisks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

- *Tabletes kodols:*

hipromeloze
makrogols 6000
magnija stearāts
koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

- *Tabletes apvalks:*

hipromeloze
makrogols 6000
titāna dioksīds (E171)
talks
eritrozīns (E127)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 ° C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (Al folija, PVH folija): 20 ilgstošās darbības tabletes pa 400 mg (2 blisteri pa 10 tabletēm) kastītē.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009. gada decembris