1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Polfilin 400 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 400 mg pentoksifilīna (pentoxifyllinum).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.
Baltas, apaļas, abpusēji izliektas ilgstošās darbības tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Perifēro artēriju okluzīvas slimības (IIb stadija pēc Fontēna) simptomu atvieglošanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie
Parasti lieto 400 mg pentoksifilīna 3 reizes dienā (1200 mg pentoksifilīna dienā).

Pacientiem ar hipotensiju vai asinsrites regulācijas traucējumiem devu jāpiemēro individuāli. Šādiem pacientiem dienas deva jāsamazina un tā jāpalielina pakāpenīgi; tas attiecināms arī uz pacientiem ar hipotensijas risku (piem., pacientiem ar smagu koronāro sirds slimību vai smadzeņu asinsvadu stenozi).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) var būt nepieciešamība samazināt zāļu devu par aptuveni 30-50%, atkarībā no individuālās zāļu panesības. Tādējādi lieto 1 ilgstošās darbības tableti vienu vai divas reizes dienā (pretstatā parastajai devai 3 reizes dienā).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem
Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem dienas devu nepieciešams samazināt. Zāļu devu jānosaka ārstam, ņemot vērā slimības smagumu un individuālo panesību.

Gados vecākiem pacientiem
Gados vecākiem pacientiem ar saglabātu nieru un aknu darbību devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija
Nav pieredzes Polfilin lietošanā bērniem.

Lietošanas veids
Tabletes jālieto pēc ēšanas, nesakošļājot un uzdzerot pietiekami daudz šķidruma.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no pacienta klīniskā stāvokļa. Par ārstēšanas ilgumu jāizlemj ārstam.

4.3. Kontrindikācijas

• Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, metilksantīniem (kofeīnu, teofilīnu, teobromīnu) vai pret jebkuru no Polfilin palīgvielām.
• Tīklenes asiņošana (asiņošanas pastiprināšanās risks).
• Klīniski nozīmīga asiņošana (asiņošanas pastiprināšanās risks).
• Akūts miokarda infarkts vai insults.
• Smaga aritmija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kad parādās anafilaktiskas vai anafilaktoīdas reakcijas pirmās pazīmes, nekavējoties jāpārtrauc pentoksifilīna lietošana un par to jāinformē ārsts.

Pacientiem ar hipotensiju vai smagu koronāro artēriju slimību pentoksifilīns jālieto piesardzīgi, jo ir iespējama pārejoša hipotensīva iedarbība, kas atsevišķos gadījumos var samazināt koronāro artēriju perfūziju.

Pacientu, kam ir hipotensija vai nestabila asinsrite, kā arī pacientu, kam ir īpašs asinsspiediena pazemināšanās risks (piemēram, pacientiem ar smagu koronāro sirds slimību vai nozīmīgām smadzenes apasiņojošo asinsvadu stenozēm), ārstēšana jāsāk ar mazām devām. Šādos gadījumos ir atļauta tikai pakāpeniska devas palielināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Īpaši rūpīga uzraudzība nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrensu < 30 ml/min) var būt jāsamazina pentoksifilīna dienas deva, lai nepieļautu tā uzkrāšanos organismā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt jāsamazina zāļu deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Īpaši rūpīga uzraudzība nepieciešama arī pacientiem:
– ar sirds aritmiju;
– ar miokarda infarktu;
– ar hipotensiju;
– ar palielinātu noslieci uz asiņošanu, piemēram, antikoagulantu lietošanas vai koagulācijas traucējumu dēļ. Informāciju par asiņošanu skatīt arī 4.3. apakšpunktā;
– kuri vienlaikus tiek ārstēti ar pentoksifilīnu un K vitamīna antagonistiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu);
– kuri vienlaikus tiek ārstēti ar pentoksifilīnu un pretdiabēta līdzekļiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Var pastiprināties insulīna un perorālo pretdiabēta līdzekļu asinīs esošā cukura līmeni pazeminošā iedarbība. Tādēļ pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts, ir nepieciešama rūpīga uzraudzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Novērots, ka retos gadījumos pentoksifilīna injekcija pastiprina insulīna un perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu hipoglikemizējošo iedarbību. Tomēr pēc perorālas pentoksifilīna lietošanas ietekme uz insulīna atbrīvošanos nav novērota. Tādēļ pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts, ir nepieciešama rūpīga uzraudzība.

Pentoksifilīns var pastiprināt prethipertensijas līdzekļu un citu zāļu, kas var pazemināt asinsspiedienu, asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Pacientiem, kuri vienlaikus ir ārstēti ar pentoksifilīnu un K vitamīna antagonistiem, ir aprakstīti antikoagulācijas pastiprināšanās gadījumi. Kad šādiem pacientiem tiek sākta pentoksifilīna lietošana vai mainīta tā deva, ieteicams kontrolēt antikoagulācijas aktivitāti.

Vienlaicīga pentoksifilīna un teofilīna lietošana dažu pacientu organismā var palielināt teofilīna koncentrāciju. Tādēļ var pastiprināties teofilīna izraisītās nevēlamās blakusparādības.

Īpaši rūpīgi jāuzrauga pacienti, kuri lieto asiņošanas tendenci palielinošas zāles, piemēram, antikoagulantus un trombocītu agregācijas inhibitorus (viens no tiem ir aspirīns).
Pentoksifilīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ketorolaku, jo ir paaugstināts asiņošanas risks un/vai protrombīna laika palielināšanās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pietiekamas pieredzes šo zāļu lietošanā grūtniecības laikā. Tādēļ pentoksifilīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti
Pentoksifilīns izdalās mātes pienā minūtes laikā tādā daudzumā, ka tas nevarētu apdraudēt bērnu. Nepietiekamas pieredzes dēļ, pirms Polfilin nozīmēšanas sievietei, kas baro bērnu ar krūti, ārstam ir rūpīgi jāizvērtē iespējamie riski un ieguvumi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pentoksifilīns var izraisīt ar CNS saistītas blakusparādības, piemēram, reiboni, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādību novērtējumam ir lietots sekojošs biežuma iedalījums:
Ļoti bieži: (≥ 1/10), bieži: (≥1/100 līdz <1/10), retāk: (≥1/1000 līdz <1/100), reti: (≥1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti: (< 1/10,000).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Ļoti reti: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi
Reti: anafilaktiskas un anafilaktoīdas reakcijas, nieze, eritēma un nātrene. Dažos gadījumos dažas minūtes pēc zāļu lietošanas ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas (angioneirotiska tūska, bronhu spazmas un anafilaktisks šoks). Kad parādās pirmās paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes, nekavējoties jāpārtrauc pentoksifilīna lietošana un par to jāinformē ārsts.

Psihiskie traucējumi
Ļoti reti: uzbudinājums, bezmiegs, nemiers, miega traucējumi.

Nervu sistēmas traucējumi
Reti: reibonis, galvassāpes.
Ļoti reti: aseptisks meningīts.*

Sirds funkcijas traucējumi
Reti: aritmija, tahikardija.
Ļoti reti: stenokardija.
Nevēlamās blakusparādības parasti attīstās pēc lielas zāļu devas lietošanas.

Asinsvadu sistēmas traucējumi
Retāk: karstuma viļņi.

Ļoti reti: hipotensija, asiņošana.**

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi
Retāk: kuņģa-zarnu trakta traucējumi, slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās, diskomforta sajūta kuņģa apvidū, caureja.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Ļoti reti: intrahepatiska žults stāze.

Izmeklējumi
Ļoti reti: paaugstināts aknu enzīmu (transamināžu un sārmainās fosfatāzes) līmenis.

* Aseptisks meningīts galvenokārt aprakstīts pacientiem, kam vienlaikus ir saistaudu patoloģijas.

** Ir daži ļoti retu gadījumu ziņojumi par asiņošanu (piemēram, ādā, gļotādās) pacientiem, kuri lietoja pentoksifilīnu ar un bez antikoagulantiem vai trombocītu agregācijas inhibitoriem. Nopietnākie gadījumi galvenokārt tika attiecināti uz kuņģa un zarnu traktu, uroģenitālo sistēmu, dažādas lokalizācijas un ķirurģiskām brūcēm, un tika saistīti ar asiņošanu riska faktoriem. Cēloņsakarība starp pentoksifilīna lietošanu un asiņošanu nav noteikta. Dažos gadījumos radās trombocitopenija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; Fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti intoksikācijas gadījumi ar pentoksifilīnu gan pieaugušiem, gan bērniem.
Intoksikācijas simptomi un pazīmes ir atkarīgas no devas.
44 pacientiem, kas bija lietojuši pentoksifilīnu augstās devās, akūtas saindēšanās pazīmes parādījās 4-5 stundu laikā pēc lietošanas un saglabājās 12 stundas. Augstākā lietotā deva bija 80 mg/kg.

Pārdozēšanas (intoksikācijas) simptomi:
Sejas piesārtums, hipotensija, krampji, reiboņi, slikta dūša, tahikardija, miegainība, apziņas traucējumi, arefleksija, kuņģa-zarnu trakta asiņošanas pazīme- kafijas biezumiem līdzīgu masu vemšana, drudzis, uzbudinājums. Visi pacienti atveseļojās.
Vienam pacientam, kurš tīši lietoja 4-6 g pentoksifilīna, parādījās smaga bradikardija (30-40 sitieni/min), I pakāpes atrioventrikulārā blokāde (saglabājās 18 stundas pēc pārdozēšanas) un II pakāpes blokāde, hipokaliēmija, sāpes epigastrālajā apvidū, slikta dūša, vemšana un stiprs uzbudinājums.

Ārstēšana:
Pentoksifilīnam nav speciāla antidota. Pārdozēšanas gadījumā veic kuņģa skalošanu, simptomātisku terapiju un mākslīgo elpināšanu, terapiju cirkulācijas stabilizācijai, kontrolē krampju gatavību. Pentoksifilīna uzsūkšanos aizkavē, ordinējot aktivēto ogli. Pacientiem komatozā stāvoklī ar konvulsijām vai bez rīšanas refleksa pirms kuņģa skalošanas jāveic intubācija.
Akūtas pārdozēšanas ārstēšanai un komplikāciju profilaksei var būt nepieciešama vispārēja un specifiska intensīva medicīniska uzraudzība un terapeitiski pasākumi.

Steidzamie pasākumi smagu reakciju (šoka) gadījumā:
Parādoties pirmajām sensibilitātes pazīmēm (ādas reakcijām: nātrenei, asins pieplūduma izraisītam sejas apsārtumam, nemieram, galvassāpēm, paroksizmālai svīšanai, sliktai dūšai), zāļu lietošana jāpārtrauc un

jāveic vispārējie neatliekamās palīdzības pasākumi: pacients jānogulda, jāpaceļ kājas, jāatbrīvo elpceļi, jālieto skābeklis.

Farmakoterapija
Nekavējoties intravenozi jāievada adrenalīns (epinefrīns) – 1 ml 1:1000 adrenalīna šķīdums jāatšķaida līdz 10 ml vai arī jāizmanto adrenalīna šķīdums koncentrācijā 1:10 000. Lēnas injekcijas veidā jāievada 1 ml atšķaidītā šķīduma (atbilst 0,1 mg adrenalīna), vienlaikus kontrolējot pulsu un asinsspiedienu, pacientu novērojot attiecībā uz iespējamu aritmiju. Adrenalīna ievadīšanu var atkārtot. Pēc tam jāievada cirkulējošā šķidruma tilpumu palielinošas zāles, piemēram, koloīdi aun Ringera šķīdums. Papildus var intravenozi ievadīt glikokortikoīdus, piemēram, 250 – 1000 mg metilprednizolona. Glikokortikoīda ievadīšanu var atkārtot.
Deva jānosaka kā pieaugušam pacientam ar vidēju ķermeņa masu. Bērniem deva jānosaka atkarībā no ķermeņa masas. Atkarībā no klīniskajiem simptomiem var veikt papildpasākumus, piemēram, mehānisku plaušu ventilāciju vai ievadīt histamīna receptoru antagonistus. Sirds apstāšanās gadījumā jāveic reanimācijas pasākumi saskaņā ar vispārpieņemtajiem noteikumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības Farmakoterapeitiskā grupa: perifērie vazodilatatori. ATĶ kods: C04AD03

Pentoksifilīns ir sintētisks ksantīna atvasinājums. Pentoksifilīns un tā metabolīti uzlabo asins plūsmu un asins viskozitāti. Pacientiem ar hronisku arteriālu nepietiekamību tiek uzlabota asins pieplūde patoloģiski izmainītajos reģionos, tādējādi tiek uzlabota audu oksigenācija.

Zāļu darbības mehānisms nav precīzi noskaidrots. Pentoksifilīns izraisa reoloģisko asins īpašību izmaiņas, samazinot asins viskozitāti, uzlabojot eritrocītu elastību. Pētījumos ar dzīvniekiem un cilvēkiem ir pierādīts, ka šīs izmaiņas attiecas arī uz leikocītiem. Pentoksifilīns veicina leikocītu deformēšanos un inhibē neitrofīlo leikocītu adhēziju un aktivēšanos.
Skābekļa koncentrācija audos pacientiem ar perifēro artēriju bojājumu palielinās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Biopieejamības pētījumi Polfilin 400 mg ilgstošās darbības tabletēm, salīdzinot ar standartpreparātu, tika veikti ar *cross-over* metodi, iekļaujot tajos 24 brīvprātīgos, kuru vecums bija 18-24 gadi. Puse no brīvprātīgajiem saņēma vienreizēju devu, bet citi –daudzkārtīgas devas.

Uzsūkšanās
Pentoksifilīns gandrīz pilnībā tiek absorbēts no gremošanas trakta. Tā “pirmā loka ” metabolisms notiek aknās. Drīz pēc tā lietošanas plazmā parādās vairāki metabolīti.
Pēc ilgstošās darbības tablešu lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā 153,1 ± 65,6 ng/ml tika sasniegta pēc 2,04 ± 0,89 st. Uzturs neietekmēja AUC izmērus.

Izkliede
Nav zināms, vai pentoksifilīns un tā metabolīti šķērso placentas barjeru. Turpretī pentoksifilīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā.

Biotransformācija
Pēc gandrīz pilnīgas uzsūkšanās pentoksifilīns ir pakļauts pirmā loka metabolismam. Cilmjvielas absolūtā biopieejamība ir 19 ± 13 %. Pentoksifilīns metabolizējas eritrocītos un aknās, galvenokārt reducēšanās, oksidēšanās un demetilācijas ceļā. Galvenie metabolīti ir: 1-[5-hidroksiheksil]-3,7-dimetilksantīns un 1-[3-karboksipropil]-3,7-dimetilksantīns, kuru līmenis plazmā ir 5-8 reizes augstāks nekā pentoksifilīnam.

Eliminācija
Pacientiem ar normālu nieru un aknu funkciju apmēram 95 % no devas izdalās ar urīnu 24 stundās,

galvenokārt metabolītu veidā, no kuriem 50-80 % ir 1-[3- karboksipropil]-3,7- dimetilksantīns un 20 % pārējie metabolīti. Pēc perorālas lietošanas pentoksifilīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 1,6 stundas. Tikai ļoti nelielos daudzumos pentoksifilīns izdalās neizmainītā veidā. Mazāk nekā 4 % no devas izdalās ar fekālijām.
Zāles organismā nekumulējas.

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem nav veikti farmakokinētiskie pētījumi. Pacientiem ar aknu cirozi pentoksifilīna un tā metabolīta 1-[3- karboksipropil]-3,7- dimetilksantīna koncentrācija un t_{max} bija ievērojami augstāka nekā pacientiem ar normālu aknu funkciju. Zāļu eliminācija arī bija pagarināta. Tāpēc pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem jāsamazina pentoksifilīna devas.
Vecāka gadagājuma pacientiem AUC vērtības ir paaugstinātas, un eliminācijas pusperiods samazināts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte
Deva 80 mg/kg, lietojot iekšķīgi, izraisa vienādas reakcijas gan dzīvniekiem, gan cilvēkiem, kā aprakstīts 4.9. apakšpunktā. Devas, kas izraisīja akūtu toksicitāti pelēm un žurkām bija atkarīgas no ievadīšanas veida: 0,17-0,23 g/kg ķermeņa svara pēc intravenozas ievadīšanas, 0,24-0,37 g/kg ķermeņa svara pēc intraperitoneālas ievadīšanas, vairāk kā 1,2-2,1 g/kg ķermeņa svara pēc iekšķīgas ievadīšanas.

Atkārtotu devu toksicitāte
Hroniskas toksicitātes pētījumos netika novēroti ar zāļu lietošanu saistīti orgānu toksiski bojājumi, vienu gadu lietojot pentoksifilīnu žurkām 1000 mg/kg ķermeņa svara dienā un suņiem
100 mg/kg ķermeņa svara dienā. Vienā pētījumā, lietojot pentoksifilīnu suņiem vienu gadu devā 320 mg/kg ķermeņa svara dienā vai lielākās devās, vairākiem dzīvniekiem novēroja kustību koordinācijas traucējumus, asinsrites mazspēju, asiņošanu, plaušu tūsku, gigantisko šūnu klātbūtni sēkliniekos.

Kancerogenitate un mutagenitāte
Literatūrā nav datu par pentoksifilīna mutagēno vai kancerogēno iedarbību cilvēkiem.
In vitro veiktos testos (*Ames* testi) mutagēna iedarbība netika novērota.
Zāles neuzrādīja kancerogēnu iedarbību pelēm, kas saņēma pentoksifilīnu perorāli devā 570 mg /kg dienā 18 mēnešus ilgi. Žurku mātītēm, kas saņēma pentoksifilīnu devā virs 570 mg / kg dienā
18 mēnešus, tika novērots labdabīgas krūšu adenofibromas incidences pieaugums, tomēr pilnībā saistību ar zāļu lietošanu nevarēja apstiprināt, jo krūšu adenofibromas tika novērotas arī vecākām sieviešu kārtas žurkām, kuras nelietoja pentoksifilīnu.

Reproduktīvā toksicitāte
Pentoksifilīna reproduktīvā toksicitāte tika pētīta žurkām, pelēm, trušiem un suņiem. Rezultāti neuzrādīja teratogenitāti, embriotoksisku ietekmi vai ietekmi uz auglību. Žurkām, kuras grūtniecības periodā saņēma 25 reizes lielākas devas nekā iekšķīgā terapeitiskā deva cilvēkam, tika novērota paaugstināta augļa rezorbcija. Pentoksifilīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:
Hipromeloze
Metakrilskābes un etilakrilāta kopolimērs 1:1 (Eudragit RL 100)
Metakrilskābes un etilakrilāta kopolimērs 1:1 (Eudragit L 100) Magnija
stearāts
Talks

Apvalks:
Hipromeloze
Makrogols 6000
Titāna dioksīds
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20, 60 vai 120 tabletes PVH-Al blisterī, kartona iepakojumā ar pievienotu lietošanas instrukciju.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

03-0050

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

12.02.2003 / 15.02.2008

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS