

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agapurin 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pentoxifyllinum 400 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním
Popis přípravku: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- chronické periferní arteriální a arteriovenózní poruchy krevního zásobování aterosklerotické, diabetické a zánětlivé etiologie (ischemická choroba tepen dolních končetin na podkladě aterosklerózy, diabetická angiopatie, tromboangitis obliterans),
- dystrofické poruchy (posttrombotický syndrom, ulcus cruris, gangréna, omrzliny) a angioneuropatie (parestezie, akrocyanóza, morbus Raynaud),
- chronická cerebrovaskulární insuficience (stavy po překonání náhlé cévní mozkové příhody),
- poruchy prokrvení sítnice, cévnatky a vnitřního ucha.

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

První týden se podává iniciální dávka 3krát 400 mg. V případě výrazného poklesu krevního tlaku, nebo výskytu GIT nebo nervových (CNS) nežádoucích účinků, lze iniciální dávku snížit na 2krát denně 400 mg. Při dlouhodobé léčbě a dobré snášenlivosti podáváme 2krát denně 400 mg.

Pacienti s renální insuficiencí

U pacientů s omezenou funkcí ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je nutno přizpůsobit dávkování na 50-70 % normální dávky v závislosti na individuální snášenlivosti.

Pacienti s jaterní insuficiencí

U těžších forem je vhodné dávku redukovat.

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících do 18 let je málo klinických zkušeností, proto se nedoporučuje podávat pentoxifylin.

Maximální dávka: doporučuje se nepřekročit dávku 1 200 mg/den.

Způsob podání

Tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Užívají se celé ve stejném čase, nejlépe během jídla nebo po jídle a zapíjí se nerozkousané trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na pentoxifylin, metylxantiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- pacienti po nedávném mozkovém krvácení,
- pacienti s nedávným krvácením do sítnice.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláště pečlivé sledování je třeba u pacientů:

- se známou hemoragickou diatézou,
- se závažnými arytmiemi,
- s těžkou formou ICHS (zvl. akutní IM) či cerebrovaskulárním onemocněním,
- s hypotenzí,
- s poruchou funkce jater či ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min),
- po nedávném chirurgickém zákroku,
- současně léčených pentoxifylinem a antagonisty vitaminu K nebo inhibitory agregace trombocytů,
- současně léčených pentoxifylinem a ciprofloxacinem,
- současně léčených pentoxifylinem a theofylinem.

Vyšší dávky pentoxifylinu zesilují účinek inzulínu a antidiabetik, což může vyvolat hypoglykemii, proto jsou doporučovány častější kontroly glykemie s případnou úpravou antidiabetické léčby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky snižující krevní tlak

Pentoxifylin zesiluje účinky antihypertenziv a jiných vazodilatancií.

Perorální antidiabetika, inzulín

Vyšší dávky pentoxifylinu zesilují účinek inzulínu a antidiabetik.

Antikoagulancia

Zvýšený výskyt krvácivých komplikací se může projevit u pacientů současně léčených antikoagulancii.

Antiagregancia

Potenciální aditivní efekt s inhibitory agregace trombocytů: Při současném užívání inhibitoru agregace trombocytů (jako např. klopido-grel, eptifibatid, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelid, NSAID jiné než selektivní inhibitory COX-2, acetylsalicyláty [ASA/LAS], tiklopidin, dipyridamol) a pentoxifylinu se z důvodu zvýšeného rizika krvácení doporučuje zvýšená opatrnost.

Theofylin

Při současném užívání s theofylinem může u některých pacientů dojít ke zvýšení sérové hladiny theofylinu.

Cimetidin

Při současném užívání s cimetidinem může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace pentoxifylinu a jeho aktivního metabolitu I.

Ciprofloxacin

Při současném užívání s ciprofloxacinem může u některých pacientů dojít ke zvýšení sérové hladiny pentoxifylinu. Může tedy dojít ke zvýšení četnosti a intenzity nežádoucích účinků spojených s užíváním této kombinace léčivých látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Z výsledků teratogenních studií vyplývá, že podávání pentoxifylinu (potkanům a králíkům) nemělo žádný vliv na reprodukční schopnost, fertilitu a nebyl zaznamenán ani vyšší výskyt fetálních malformací.

Těhotenství

Přestože podle studií na zvířatech nedochází k ovlivnění fertility ani malformacím plodu, nedoporučuje se pro nedostatečné klinické zkušenosti podávat pentoxifylin během těhotenství.

Kojení

Poněvadž se pentoxifylin vylučuje do lidského mateřského mléka, užívání přípravku během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Gastrointestinální nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a po ukončení léčby obvykle ustoupí. V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky s uvedením četnosti výskytu velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	aplastická anémie, trombocytopenie*
	není známo	leukopenie/neutropenie
Poruchy imunitního systému	vzácné	anafylaktický šok***
Poruchy metabolismu a výživy	vzácné	hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	vzácné	neklid, poruchy spánku, halucinace
Poruchy nervového systému	méně časté	točení hlavy, bolesti hlavy
Poruchy oka	méně časté	rozmazané vidění
Srdeční poruchy	vzácné	tachykardie, palpitace, arytmie, angina pectoris
Cévní poruchy	méně časté	flush
	vzácné	hypotenze
	velmi vzácné	krvácení (např. do kůže, sliznic, žaludku, střeva)**

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	vzácné	bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	časté	nauzea, zvracení, nadýmání, bolesti břicha, průjem
	není známo	zácpa, hypersalivace
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	cholestáza
Poruchy kůže a podkoží	vzácné	kožní alergické reakce, erytém, pruritus, urtikarie, angioedém, zvýšené pocení
	není známo	vyrážka
Vyšetření	vzácné	zvýšení jaterních enzymů v séru

* Je vhodné pravidelně kontrolovat hemogram.

** Pokud se objeví hemoragie retiny, je třeba léčbu okamžitě ukončit.

*** V ojedinělých případech došlo do několika minut od podání k rozvoji těžké alergické reakce (angioneurotický edém, bronchospasmus, anafylaktický šok). V takovém případě je nutné okamžitě léčbu ukončit a zahájit příslušná opatření.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Úvodními příznaky může být nauzea, závrať, arytmie, hypotenze, dále porucha vědomí a křeče.

Léčba

Léčba při předávkování je symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: periferní vazodilatancia, deriváty purinu

ATC kód: C04AD03

Mechanismus účinku

Pentoxifylin je látka ze skupiny xantinových derivátů, vyvolávající relaxaci hladkého svalstva arterioli buď přímo, nebo prostřednictvím inhibice enzymu fosfodiesterázy s následnou akumulací cyklického AMP, a tím dochází ke snížení periferní cévní rezistence, snižuje krevní viskozitu převážně v oblasti mikrocirkulace. Důsledkem toho dochází ke zlepšení krevního průtoku a nasycení tkání kyslíkem. Inhibuje agregabilitu a adhezivitu trombocytů. Zvyšováním koncentrace ATP v erytrocytech při současném zvýšení nábojového potenciálu zlepšuje jejich elasticitu a formovatelnost.

Pentoxifylin má pravděpodobně protizánětlivý a cytoprotektivní účinek, působí inhibičně na tvorbu cytokinů (hlavně na tumor nekrotizující faktor - TNF) a zároveň snižuje aktivaci neutrofilů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pentoxifylin se postupně uvolňuje po dobu 10-12 hodin, takže se v této době projevuje stejnoměrná hladina léčivé látky v krvi. Uvolněný pentoxifylin je rychle a téměř zcela resorbován. Látka podléhá výraznému efektu first-pass, v důsledku toho je systematická disponibilita pouze přibližně 20-30 %. Pentoxifylin je v játrech téměř kompletně metabolizován.

Hlavní aktivní metabolit 1-(5-hydroxyhexyl)-3,7-dimethylxantin (metabolit I) se v plazmě vyskytuje ve vyšší koncentraci (2:1) než mateřská látka a je s ní v reverzibilní redoxní biochemické rovnováze. Proto je nutné pohlížet na pentoxifylin a jeho metabolit jako na funkční jednotku.

Poločas rozpadu pentoxifylinu v plazmě je 0,4-0,8 hodin, poločas rozpadu metabolitů je 1-1,6 hodin. Vylučování probíhá z největší části renálně ve formě ve vodě rozpustných polárních metabolitů bez konjugace. Nepřeměněný pentoxifylin je vylučován jen ve stopovém množství.

Při omezené funkci ledvin nebo závažných poruchách jater je poločas rozpadu prodloužen a absolutní biologická disponibilita zvýšena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při dlouhodobých studiích na zvířatech zaměřených na mutagenitu a kancerogenitu pentoxifylinu nebyl zaznamenán signifikantně zvýšený výskyt nádorů. Při vysokých dávkách však ve studii na potkanech byl statisticky významně vyšší výskyt benigních fibroadenoma mammae u samic. Klinické studie u lidí nepoukazují na zvýšený výskyt tumorů. Ostatní potřebné údaje o bezpečnosti přípravku jsou uvedeny v předcházejících kapitolách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hypromelóza

povidon 30

mastek

magnesium-stearát

simetikonová emulze SE 4 (čištěná voda, dimetikon, koloidní bezvodý oxid křemičitý,

cetystearylalkohol s emulgátorem, natrium-benzoát)

makrogol 6000

potahová soustava Sepifilm 752 bílá (hypromelóza, mikrokrystalická celulóza, makrogol-2000-monostearát, oxid titaničitý).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVdC průhledný blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 50 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/360/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 28. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 10. 2020