

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agapurin 20 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje pentoxifyllinum 20 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Periferní arteriální a arteriovenózní poruchy krevního zásobení na arteriosklerotickém, diabetickém a zánětlivém podkladu (ateroskleróza s claudicatio intermitens, diabetické angiopatie, thrombangitis obliterans);
- dystrofické poruchy (posttrombotický syndrom, ulcus cruris, gangréna, omrzliny) a angioneuropatie (parestézie, akrocyanóza, morbus Raynaud);
- chronická cerebrovaskulární onemocnění;
- poruchy krevního zásobení očí (akutní a chronická nedostatečnost prokrvení sítnice a cévnatky);
- akutní funkční poruchy vnitřního ucha.

4.2 Dávkování a způsob podání

A) i.v. injekce:

50-100 mg v 5 ml chloridu sodného, pomalu aplikovat v průběhu několika minut.

B) i.v. infuze:

100 mg v 250-500 ml chloridu sodného během 90-180 minut.

Doporučená denní dávka je 400 mg/den. U těžkých forem ICHDK 1200 mg/den.

Pediatrická populace:

U dětí a dospívajících do 18 let je málo klinických zkušeností, a proto se nedoporučuje pentoxifyllin podávat. Pokud však zdravotní stav dítěte (resp. dospívajícího) vyžaduje užívání přípravku, je třeba zvážit poměr rizika a benefitu z terapie a dodržovat výše uvedené indikace a kontraindikace.

U pacientů se sníženou funkcí jater a ledvin je třeba dávku redukovat.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, metylxantiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;

- pacienti po nedávném mozkovém nebo jiném klinicky významném krvácení;
- pacienti s intenzivním krvácením do sítnice.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

S ohledem na možné nežádoucí účinky je třeba věnovat pozornost pacientům:

- s hemoragickou diatézou;
- s těžkou formou ICHS (zvláště pak akutní IM), cerebrovaskulárním onemocněním a hypotenzním pacientům;
- s poruchou funkce jater a ledvin;
- 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 hypoglykémii, proto jsou doporučovány častější kontroly glykémie s případnou úpravou antidiabetické léčby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (5 ml), 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. klopidoogrel, 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 theofyliny 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.

Ciprofloxacín

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

Jelikož 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 pentoxifylinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence 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 třída orgánových systémů	Četnost	Typ nežádoucího účinku
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 podkožní tkáň	vzácné	kožní alergické reakce, erytém, pruritus, urtikarie, angioedém, zvýšené pocení
	není známo	vyrážka
Vyšetření	vzácné	zvýšení jaterních enzymů v séru

* Je vhodné pravidelně kontrolovat krevní obraz.

** pokud se objeví krvácení do sítnice, je třeba léčbu okamžitě ukončit.

*** ve vzácných případech došlo do několika minut od aplikace k rozvoji těžké alergické reakce (angioneurotický edém, bronchospasmus, anafylaktický šok). V takovém případě je nutné okamžitě ukončit aplikaci a zahájit příslušnou léčbu.

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 akutního předávkování může být nauzea, závratě, arytmie, hypotenze, dále pak 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 arteriál buď přímo, nebo prostřednictvím inhibice enzymu fosfodiesterázy s následnou akumulací cyklického AMP, 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

Distribuce pentoxifylinu je rovnoměrná. Je metabolizován v erytrocytech a játrech. Je známo jeho sedm metabolitů. Vylučuje se převážně močí (asi 94 %) a v malém množství stolicí (4 %) ve formě metabolitů. Je vylučován do mateřského mléka, není známo, zdali přechází placentární bariérou. Terapeutická hladina přetrvává 8 až 12 hodin. Většina podané dávky se vyloučí ve formě metabolitu.

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 byl však ve studii na potkanech statisticky významně vyšší výskyt benigních fibroadenoma mammae u samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, hydrogenuhličitan sodný k úpravě pH, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Ampuli uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampule z bezbarvého skla, vhodná vložka s přepážkami, krabička.
Velikost balení: 5 ampulí po 5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, a. s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/442/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 11. 2020