

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGAPURIN SR 400; 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg pentoksyfiliny (*Pentoxifyllinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Wygląd: białe, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego i tętniczo-żylnego spowodowane miażdżycą, cukrzycą, a także zaburzenia pochodzenia zapalnego lub czynnościowego; chromanie przestankowe lub bóle spoczynkowe, angiopatia cukrzycowa, zarostowa choroba naczyń tętniczych, zmiany troficzne (zespół pozakrzepowy, owrzodzenie podudzi, zgorzel), angioneuropatie.

Zaburzenia krążenia w obrębie gałki ocznej (ostre i przewlekłe zaburzenia krążenia w obrębie siatkówki i naczyniówki oka).

Zaburzenia czynności ucha wewnętrznego (zaburzenia słuchu, nagła utrata słuchu itp.) spowodowane zaburzeniami krążenia.

Stany niedokrwienia mózgu (stany po udarze mózgu, zaburzenia czynności mózgu pochodzenia naczyniowego z objawami takimi, jak brak koncentracji, zawroty głowy, zaburzenia pamięci itp.).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletki 400 mg dwa lub trzy razy na dobę.

Pacjenci z obniżonym lub zmiennym ciśnieniem tętniczym mogą wymagać specjalnego schematu dawkowania.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć do 50-70% zazwyczaj zalecanej dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji leczenia należy zmniejszyć dawkowanie do 1-2 tabletek na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby konieczne jest zmniejszenie dawki. Decyzję o stosowanej dawce podejmuje lekarz prowadzący w zależności od stopnia nasilenia niewydolności wątroby i indywidualnej tolerancji leczenia.

Inne

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia można przyspieszyć działanie pentoksyfiliny poprzez jednoczesne podanie produktu leczniczego Agapurin SR 400 i pentoksyfiliny w postaci wlewu dożylnego.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, po jedzeniu, popijając odpowiednią ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów:

- z nadwrażliwością na pentoksyfilinę, inne metyloksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- po niedawno przeżytym ostrym zawale serca lub udarze mózgu,
- u których występuje znacząco nasilone krwawienie i choroby z dużym ryzykiem krwotoków,
- z wylewem do siatkówki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowej reakcji anafilaktycznej lub rzekomoanafilaktycznej należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Agapurin SR 400 oraz skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem pentoksyfiliny u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca, zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych i mózgowych, ostrym zawałem serca, cukrzycą, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Należy uważnie monitorować pacjentów z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca, zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych i mózgowych z niedociśnieniem tętniczym i po przeżytym zawale serca.

Zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i ciężka niewydolność wątroby mogą spowodować opóźnienie wydalania pentoksyfiliny. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego i monitorować pacjenta.

Należy uważnie monitorować pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (patrz punkt 4.3).

Należy uważnie monitorować pacjentów stosujących pentoksyfilinę jednocześnie z antagonistami witaminy K lub lekami hamującymi agregację płytek krwi (patrz punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować pacjentów stosujących pentoksyfilinę jednocześnie z lekami przeciwcukrzycowymi (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania pentoksyfiliny u pacjentów, u których istnieje szczególnie duże ryzyko wystąpienia nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Należy uważnie monitorować pacjentów stosujących pentoksyfilinę jednocześnie z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.5).

Należy uważnie monitorować pacjentów stosujących pentoksyfilinę jednocześnie z teofilną (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Agapurin SR 400 może nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych (w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny) lub innych produktów leczniczych obniżających ciśnienie tętnicze krwi (np. azotanów).

Agapurin SR 400 może nasilać działanie insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych (zwiększone ryzyko hipoglikemii). Z tego względu pacjenci chorzy na cukrzycę powinni być starannie monitorowani.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów stosujących pentoksyfilinę jednocześnie z antagonistami witaminy K zgłaszano przypadki nasilenia działania przeciwzakrzepowego. W przypadku rozpoczynania stosowania lub modyfikacji dawki pentoksyfiliny u tych pacjentów zalecane jest ściśle monitorowanie działania przeciwzakrzepowego.

Możliwe jest działanie addytywne z lekami hamującymi agregację płytek krwi. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pentoksyfiliny z inhibitorami agregacji płytek krwi, takimi jak kłopidogrel, eptifibatyd, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abcyksymab, anagrelid, niesteroidowe leki przeciwzapalne inne niż selektywne inhibitory COX-2, acetylosalicylany kwas acetylosalicylowy lub acetylosalicylan lizyny), tiklopidyna, dipirydamol.

U niektórych pacjentów jednoczesne stosowanie pentoksyfiliny i teofiliny może zwiększać stężenie teofiliny w osoczu i nasilać działania niepożądane związane z jej stosowaniem.

U niektórych pacjentów jednoczesne stosowanie pentoksyfiliny i cyprofloksacyny może spowodować wzrost stężenia pentoksyfiliny w surowicy. Z tego względu może wystąpić zwiększenie częstości i nasilenie działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem tych dwóch substancji czynnych.

Jednoczesne stosowanie z cymetydyną może zwiększać stężenie pentoksyfiliny i jej czynnego metabolitu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak danych na temat wpływu stosowania pentoksyfiliny na płodność.

Ciąża

Ze względu na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Agapurin SR 400 w okresie ciąży, nie zaleca się stosowania pentoksyfiliny u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Pentoksyfilina w niewielkich ilościach przenika do mleka matki. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, lekarz powinien dokładnie ocenić potencjalne korzyści wynikające z leczenia dla matki względem potencjalnego ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Agapurin SR 400 nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Odnotowano występowanie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia żołądka i jelit są zależne od dawki i zazwyczaj ustępują po przerwaniu leczenia.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane. Podzielono je zgodnie z częstością występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo rzadko	niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia (małopłytkowość)*
	nieznana	leukopenia lub neutropenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	rzadko	wstrząs anafilaktyczny (wstrząs)**
	nieznana	reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna,
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	rzadko	hipoglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	rzadko	niepokój, zaburzenia snu, omamy
	nieznana	pobudzenie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	zawroty głowy, ból głowy
	nieznana	jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
<i>Zaburzenia oka</i>	niezbyt często	niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia serca</i>	rzadko	tachykardia, palpacje, arytmia, dusznica bolesna
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	niezbyt często	uderzenia gorąca
	rzadko	niedociśnienie
	bardzo rzadko	krwawienia (np. do skóry, błon śluzowych, żołądka, jelit) ***
	nieznana	obniżenie ciśnienia tętniczego
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	nieznana	skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	nudności, wymioty, wzdęcia, ból brzucha, biegunka
	nieznana	zaburzenie żołądka i jelit, dyskomfort w nadbrzuszu, uczucie pełności w brzuchu (uczucie sytości), zaparcia, nadmierne wydzielanie śliny
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	rzadko	cholestaza, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	rzadko	skórne reakcje alergiczne, rumień (zacerwienie skóry), świąd, pokrzywka, zwiększona potliwość
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy, wysypka

* podczas leczenia zalecane jest monitorowanie morfologii

** w niektórych przypadkach w kilka minut po podaniu produktu leczniczego obserwowano wystąpienie ciężkiej reakcji alergicznej (obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny). W takim przypadku należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozpocząć leczenie reakcji alergicznej.

*** w przypadku wystąpienia krwawienia do siatkówki należy natychmiast przerwać leczenie

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa. Tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy: początkowym objawem ostrego przedawkowania pentoksyfiliny mogą być nudności, zawroty głowy, tachykardia lub spadek ciśnienia. Ponadto mogą wystąpić: gorączka, pobudzenie, uderzenia gorąca, utrata świadomości, zanik odruchów, drgawki toniczno-kloniczne oraz fusowate wymioty, będące objawem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Postępowanie: nie ma swoistej odtrutki dla pentoksyfiliny. W przypadku przedawkowania, aby zapobiec dalszemu wchłanianiu ogólnemu substancji czynnej należy przeprowadzić płukanie żołądka lub podać węgiel aktywny. Leczenie jest objawowe, może wymagać intensywnej opieki medycznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia obwodowe, pochodne puryny
kod ATC: C04AD03

Mechanizm działania

Pentoksyfilina zwiększa zaburzoną elastyczność erytrocytów i hamuje ich agregację, zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza stężenie fibrynogenu, zmniejsza przyleganie leukocytów do śródbłónka, aktywację leukocytów i następcze uszkodzenia śródbłónka oraz zmniejsza lepkość krwi.

Pentoksyfilina poprawia mikrokrążenie poprzez zwiększenie płynności krwi i działanie przeciwzakrzepowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Agapurin SR 400 pentoksyfilina jest uwalniana powoli przez 10 do 12 godzin, utrzymując w tym czasie stacjonarne stężenie leku w osoczu. Po uwolnieniu z tabletki pentoksyfilina wchłania się szybko i prawie całkowicie.

Metabolizm

Po prawie całkowitym wchłonięciu pentoksyfilina podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Jej całkowita biodostępność wynosi 20 do 30%. Pentoksyfilina jest niemal w całości metabolizowana w wątrobie.

Główny czynny metabolit to 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyna (metabolit I) osiąga dwukrotnie wyższe stężenie w osoczu w porównaniu do pentoksyfiliny. Oba związki znajdują się w stanie odwracalnej równowagi biochemicznej redukcji-utleniania, z tego względu powinny być rozpatrywane jako jednostka aktywności i dlatego ilość substancji czynnej jest znacząco większa.

Eliminacja

Okres półtrwania pentoksyfiliny w fazie eliminacji wynosi około 1,6 godziny, dla metabolitów 1-1,6 godziny. Pentoksyfilina jest w ponad 90% wydalana przez nerki w postaci spolaryzowanych, nieskoniugowanych, rozpuszczalnych w wodzie metabolitów. Niezmieniona pentoksyfilina jest wydalana w śladowych ilościach.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania pentoksyfiliny w fazie eliminacji ulega wydłużeniu oraz całkowita biodostępność ulega zwiększeniu.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wydalanie metabolitów jest opóźnione.

Informacje dodatkowe

Bardzo rzadko, w przypadku przyspieszonego pasażu tabletki przez przewód pokarmowy (stosowanie środków przeczyszczających, wystąpienie biegunki, chirurgiczne skrócenie długości jelit) może dojść do wydalania z kałem pozostałości tabletki. Jeśli przedwczesne wydalanie leku występuje rzadko, nie ma konieczności podejmowania dodatkowych działań.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym: badania dotyczące toksyczności ostrej przeprowadzone na myszach wykazały, że LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi 1385 mg/kg mc. U szczurów wartości te wynosiły odpowiednio: 230 mg/kg mc. po podaniu dożylnym i 1770 mg/kg mc. po podaniu doustnym. Oznacza to, że toksyczność pentoksyfiliny jest mała.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania toksyczności przewlekłej nie wykazały związku między podawaniem pentoksyfiliny zwierzętom laboratoryjnym przez rok, a toksycznym uszkodzeniem narządów. Szczurom podawano dawki do 1000 mg/kg mc. na dobę, a psom dawki do 100 mg/kg mc. na dobę. W badaniu, w którym pentoksyfilinę podawano psom przez rok w dawkach przekraczających 320 mg/kg mc. na dobę obserwowano słabą koordynację ruchów, niewydolność krążenia, krwawienia, obrzęk płuc i komórki olbrzymie w jądrach.

Toksyczność reprodukcyjna: podawanie bardzo dużych dawek pentoksyfiliny prowadzi do zwiększonego odsetka występowania zgonów wewnątrzmacicznych płodów u szczurów. Z drugiej strony, badania reprodukcyjne przeprowadzone na myszach, szczurach, królikach i psach nie wykazały potencjału teratogennego ani embriotoksycznego pentoksyfiliny, ani jej szkodliwego wpływu na płodność bądź rozwój okołoporodowy.

Mutagenność: test mutagenności (test Ames) nie wykazał działania mutagennego pentoksyfiliny.

Rakotwórczość: trwające do 78 tygodni badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza, powidon 30, talk, magnezu stearynian, Sepifilm 752 white (hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, polioksyly 40 stearynian, tytanu dwutlenek), simetykon emulsja, makrogol 6000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 20 tabletek (2 x 10 tabletek), 50 tabletek (5 x 10 tabletek), 100 tabletek (10 x 10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva a.s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Republika Słowacka.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12496

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 października 2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 października 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2018