

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

AGAPURIN SR 400; 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka 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 naczyńówki oka).

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

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

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, np. stosować 2 tabletki zamiast 3.

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.

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 tabletka dwa lub trzy razy na dobę.

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, należy je popić.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie wolno stosować u pacjentów:

- 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
- uczulonych na pentoksyfilinę, inne metyloksantyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem pentoksyfiliny u pacjentów z nadwrażliwością i zaawansowaną miażdżycą naczyń wieńcowych i mózgowych oraz z ciężkimi zaburzeniami rytmu serca. Należy uważnie monitorować pacjentów z ciężką arytmia 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 zachować ostrożność podczas stosowania pentoksyfiliny u pacjentów, u których istnieje szczególnie duże ryzyko wystąpienia nagłego spadku ciśnienia tętniczego krwi.

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.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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.

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

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Agapurin SR 400 nie wpływa na zdolność do 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: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

klasyfikacja układów narządowych MedDRA	częstość	działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	bardzo rzadko	niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia *
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	rzadko	wstrząs anafilaktyczny ***
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	rzadko	hipoglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	rzadko	niepokój, zaburzenia snu, omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	zawroty głowy, ból głowy
<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) **
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	rzadko	skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	często	nudności, wymioty, wzdęcia, ból brzucha, biegunka
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	rzadko	cholestaza
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	rzadko	skórne reakcje alergiczne, rumień, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zwiększona potliwość
<i>Badania diagnostyczne</i>	rzadko	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

* podczas leczenia zalecane jest monitorowanie morfologii

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

*** w niektórych przypadkach w kilka minut po podaniu leku 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.

4.9 Przedawkowanie

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

Postępowanie: nie ma swoistej odtrutki dla pentoksyfiliny. W przypadku przedawkowania należy przeprowadzić płukanie żołądka lub podać węgiel aktywowany.

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: C 04 AD 03

Mechanizm działania

Pentoksyfilina zwiększa zaburzoną elastyczność erytrocytów i hamuje ich agregację, zmniejsza agregację płytek krwi, zmniejsza stężenie fibrynogenu, przyleganie leukocytów do śródbłónka, aktywację leukocytów i następne uszkodzenia śródbłónka oraz zmniejsza lepkość krwi. Pentoksyfilina poprawia mikrokrażenie dzięki zwiększeniu płynności krwi i działaniu przeciwzkrzepowemu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po 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. Podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, dlatego całkowita biodostępność pentoksyfiliny wynosi 20 do 30 %. Pentoksyfilina jest niemal w całości metabolizowana w wątrobie.

Główny czynny metabolit to 1-(5-hydroksyheksylo)-3,7-dimetyloksantyna (metabolit 1) 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 aktywna.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub ciężką niewydolnością wątroby biologiczny okres półtrwania ulega wydłużeniu i zwiększa się całkowita biodostępność (patrz 4.3 oraz 4.2).

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 ostra: 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 1200-2100 mg/kg mc. po podaniu doustnym. Oznacza to, że toksyczność pentoksyfiliny jest mała.

Toksyczność przewlekła: 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 gigantyczne komórki 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 lub embriotoksycznego pentoksyfiliny, ani jej szkodliwego wpływu na płodność bądź rozwój okołoporodowy.

Mutagenność: test mutagenności (test Amesa) 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 40, talk, magnezu stearynian, Sepifilm 752 white (hypromeloza, celuloza mikrokryształiczna, polioksylu 40 stearynian, tytanu dwutlenek), dimetykon emulsja, makrogol 6000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowań: 20 tabletek (2x10 tabletek), 50 tabletek (5x10 tabletek), 100 tabletek (10x10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva a.s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, Republika Słowacji.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12496

9. DATA WYDANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24.10.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**