

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AGAPURIN  
100 mg  
obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta obsahuje 100 mg pentoxifylínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Jedna obalená tableta obsahuje 91,940 mg monohydrátu laktózy a 97,168 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.  
Lesklé obalené tablety bielej farby šošovkovitého tvaru.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Chronické periférne arteriálne a arteriovenózne poruchy krvného zásobovania aterosklerotickej, diabetickej a zápalovej etiológie (ateroskleróza s intermitentnou klaudikáciou, diabetická angiopatia, obliterujúca endangitída) a angioneuropatia (parestézia, akrocyanóza, Raynaudova choroba)
- Trofické poruchy (posttrombotický syndróm, vred predkolenia, gangréna, omrzliny)
- Poruchy cerebro-vaskulárnej cirkulácie (stavy spôsobené artériosklerózou mozgu, napr. znížená schopnosť sústrediť sa, závrate, zábudlivosť a stavy po prekonaní náhlej cievnej mozgovej príhody s pretrvávajúcimi prejavmi cerebrovaskulárnej ischemizácie).
- Cirkulačné poruchy oka v spojení s degeneratívnymi vaskulárnymi poruchami.
- Akútne funkčné poruchy vnútorného ucha.

Liek je určený na liečbu dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávkovanie a spôsob podávania závisí od typu a závažnosti cirkulačných porúch a od individuálnej tolerancie lieku. Odporúča sa neprekročiť dávku 1 200 mg/deň.

##### *Dospelí*

Prvý týždeň sa podáva iniciačná dávka 3-krát 200 mg (2 tablety), v prípade výrazného poklesu krvného tlaku alebo výskytu nežiaducich účinkov zo strany GIT alebo CNS, možno iniciačnú dávku znížiť na 3-krát 100 mg (1 tableta) denne. Pri dlhodobej liečbe podávame 3-krát 100 mg (1 tableta) denne.

Obvyklé dávkovanie je 800 až 1 200 mg pentoxifylínu (t.j. 8 až 12 tabliet lieku AGAPURIN) rozdelených do 2 až 3 denných dávok.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť pentoxifylínu u detí do 18 rokov nebola doteraz stanovená, preto sa pentoxifylín nemá používať u detí.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene treba taktiež v závislosti od tolerancie znížiť dávku.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacientom s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) treba znížiť dávku približne o 30 % až 50 %, čo je maximálne 600 až 800 mg) – v závislosti od individuálnej tolerancie.

#### *Iné*

Hypotenzným pacientom, pacientom s nestabilnou cirkuláciou, ako aj pacientom, u ktorých je zníženie krvného tlaku obzvlášť rizikové (napr. pacienti s vážnou koronárnou srdcovou chorobou alebo relevantnou stenózou ciev zásobujúcich mozog), treba začať liečbu malými dávkami a zvyšovať ich len postupne.

#### Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé počas jedla alebo hneď po jedle a zapiť dostatočným množstvom vody (asi ½ pohára).

### **4.3 Kontraindikácie**

AGAPURIN nesmú užívať:

- pacienti s precitlivosťou na pentoxifylín, iné metylxantíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- pacienti so silným krvácaním (riziko zosilnenia krvácania).
- pacienti s rozsiahlym krvácaním do sietnice (riziko zosilnenia krvácania).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Zvlášť starostlivé sledovanie sa vyžaduje u pacientov:

- s ťažkými srdcovými arytmiami (riziko zhoršenia arytmií).
- s infarktom myokardu (zvýšenie už predtým jestvujúceho rizika srdcových arytmií a poklesu krvného tlaku).
- s nízkym krvným tlakom (riziko ďalšieho zníženia tlaku, pozri časť 4.2).
- s ťažkou koronárnou a cerebrálnou sklerózou.
- so zhoršenou renálnou funkciou (klírens kreatinínu pod 30 ml/min), u ktorých hrozí riziko predávkovania a zvýšenie rizika nežiaducich účinkov (pozri tiež časť 4.2).
- so závažnou poruchou pečene (riziko predávkovania a zvýšenie rizika nežiaducich účinkov, pozri tiež časť 4.3).
- so zvýšeným sklonom ku krvácaniu, napr. pri antikoagulačnej liečbe alebo pri poruche koagulácie (riziko vážnejšieho krvácania). Čo sa týka krvácania pozri tiež časť 4.3.
- liečených súbežne pentoxifylínom a anti-vitámínom K alebo inhibítormi zhlukovania krvných doštičiek, ciprofloxacínom, antidiabetikami a teofylínom (pozri časť 4.5).

Liek obsahuje monohydrát laktózy, sacharózu a sodík.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy alebo galaktózy, celkovým deficitom laktázy, deficitom sacharázy a izomaltázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1mmol sodíka (23 mg) v jednej obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pentoxifylín zosilňuje účinok inzulínu a antidiabetík, čo môže vyvolať hypoglykémiu, preto sa odporúčajú častejšie kontroly glykémie s prípadnou úpravou antidiabetickej liečby. U pacientov súčasne liečených pentoxifylínom a anti-vitámínom K boli zaznamenané prípady zvýšenej antikoagulačnej aktivity. Monitorovanie antikoagulačnej aktivity u týchto pacientov sa odporúča, keď sa pentoxifylín zavádza alebo sa dávka mení.

Potenciálny aditívny účinok s inhibítormi zhlukovania krvných doštičiek: pri súbežnom podávaní inhibítora zhlukovania krvných doštičiek (ako napríklad klopidogrel, eptifibatid, tirofiban, epoprostenol, iloprost, abciximab, anagrelid, NSAIDs okrem selektívnych inhibítorov COX-2, acetylsalicyláty (ASA/ASL), tiklopidín, dipyridamol) s pentoxifylínom je potrebná opatrnosť kvôli zvýšenému riziku krvácania.

Pentoxifylín zvyšuje výskyt krvácajúcich komplikácií u pacientov súčasne liečených antikoagulanciami, antiagreganciami a trombolitikami. Pri súčasnom užívaní antikoagulancií treba častejšie kontrolovať hladiny protrombínu.

Pentoxifylín môže zvýšiť účinok antihypertenzných liečiv (napr. inhibítorov ACE) a iných liečiv znižujúcich krvný tlak (napr. nitrátov), čo sa môže prejaviť výrazným znížením krvného tlaku.

V kombinácii so sympatolytikami, ganglioplegikami výraznejšie znižuje krvný tlak. Súčasné užívanie sympatomimetík alebo xantínov vedie k stimulácii CNS.

Pri súčasnom užívaní s metylxantínmi (napr. teofylín) môže u niektorých pacientov dôjsť ku zvýšeniu sérovej hladiny metylxantínu.

Z tohto dôvodu sa môže pri súbežnom podávaní zvýšiť výskyt a intenzita nežiaducich účinkov metylxantínu.

Súbežné podávanie s ciprofloxacínom môže u niektorých pacientov zvýšiť koncentráciu pentoxifylínu v sére. Z tohto dôvodu sa môže pri súbežnom podávaní zvýšiť výskyt a intenzita nežiaducich účinkov pentoxifylínu.

Súbežné podávanie s cimetidínom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu pentoxifylínu a aktívneho metabolitu I. Z tohto dôvodu sa môže pri ich súbežnom podávaní zvýšiť výskyt a intenzita nežiaducich účinkov pentoxifylínu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

S používaním pentoxifylínu v gravidite sa nezískali dostatočné skúsenosti, preto sa jeho podávanie počas gravidity neodporúča.

##### Dojčenie

Pentoxifylín prechádza v malých množstvách do materského mlieka. Keďže nie je dostatok skúseností, lekár musí starostlivo zvážiť možné riziká a prínos a až potom predpísať pentoxifylín dojčiacim matkám.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Liek nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

V nasledujúcej tabuľke je súhrn nežiaducich účinkov pentoxifylínu, ktoré sú rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov):

MedDRA triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi zriedkavé	zvýšenie transamináz
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	srdcové arytmie (napr. tachykardia)
	zriedkavé	srdcová angína, palpitácia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	trombocytopenia, aplastická anémia
	neznáme	leukopénia/neutropénia
Poruchy nervového systému	menej časté	bolesti hlavy, závrat
	neznáme	aseptická meningitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, vracanie, nadúvanie, bolesti brucha, hnačka
	neznáme	zápcha, hypersalivácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	erytém, pruritus, urtikária
	zriedkavé	zvýšené potenie
	neznáme	vyrážka
Poruchy ciev	časté	návaly tepla
	zriedkavé	hypotenzia, krvácanie* (napr. na pokožke alebo na slizniciach, v žalúdku alebo v čreve)
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	vážne anafylaktické/anafylaktoidné reakcie**
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	hypoglykémia
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	intrahepatálna cholestáza
Psychické poruchy	menej časté	agitácia, poruchy spánku
	zriedkavé	zmätenosť, úzkosť, halucinácie

\* Najmä u pacientov so zvýšeným sklonom ku krvácaniu.

\*\* Napr. s angioneurotickým edémom, bronchospazmom, niekedy až šokom.

Pri prvých príznakoch anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie sa musí okamžite prerušiť užívanie lieku Agapurin 100 a informovať o tom lekára.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky predávkovania

Počiatočným príznakom akútneho predávkovania pentoxifylínom môže byť nevoľnosť, závrat, tachykardia alebo pokles krvného tlaku. Ďalej sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky: horúčka, agitácia, návaly horúčavy, strata vedomia, areflexia, tonicko-klonické kŕče a kávovo sfarbené zvratky ako prejav gastrointestinálneho krvácania.

### Liečba predávkovania

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ak predsa dôjde k predávkovaniu treba vykonať opatrenia na zabránenie ďalšej systémovej absorpcii liečiva primárnou elimináciou toxínu (napr. výplach žalúdka) alebo spomalenie jeho absorpcie (napr. aktívne uhlie).

Liečba akútneho predávkovania a prevencia komplikácií môže vyžadovať celkové a špecializované intenzívne lekárske sledovanie a liečebné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: periférne vazodilatancia, deriváty purínu;  
ATC kód: C04AD03

#### Mechanizmus účinku

Pentoxifylín zlepšuje zhoršenú deformabilitu erytrocytov, potláča zhlukovanie erytrocytov, znižuje zhlukovanie krvných doštičiek, znižuje hladinu fibrinogénu, znižuje priľnavosť leukocytov k endotelu, znižuje aktiváciu leukocytov a následné poškodenie endotelu a znižuje viskozitu krvi.

Pentoxifylín teda podporuje mikrocirkulačnú perfúziu zlepšením fluidity krvi ako aj antitrombotickým účinkom.

Pri podávaní vysokých dávok pentoxifylínu alebo pri rýchlej infúzii sa môže mierne znížiť periférna rezistencia. Pentoxifylín má mierny pozitívny inotropný účinok na srdce.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia pentoxifylínu rýchla a takmer úplná

#### Distribúcia

Parentná látka a metabolity sa v plazme objavujú do 30 minút po požití. Podľa dostupných údajov nedochádza ku kumulácii po opakovanom orálnom podaní.

#### Biotransformácia

Po takmer úplnej absorpcii podlieha pentoxifylín „prvofázovému“ metabolizmu. Maximálnu hladinu dosahuje do 30 minút hodnotou cca 1,1 µg/ml (po 200 mg p.o.). Terminálny eliminačný polčas sa pohybuje okolo 1 hodiny. Hlavný účinný metabolit 1-(5-hydroxyhexyl)-3,7-dimetylantín (metabolit I) dosahuje v plazme dvojnásobok koncentrácie pôvodného liečiva a je s ním v reverzibilnej biochemickej rovnováhe. Z tohto dôvodu sa považuje pentoxifylín a metabolit I za aktívnu jednotku a biologická dostupnosť účinnej látky je preto výrazne väčšia.

#### Eliminácia

Polčas eliminácie pentoxifylínu po perorálnom alebo intravenóznom podaní je približne 1,6 hodín. Pentoxifylín sa úplne metabolizuje a viac než 90 % sa vylúči renálnou cestou vo forme nekonjugovaných polárnych metabolitov rozpustných vo vode.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je exkrécia metabolitov spomalená.

U pacientov so zhoršenou pečňovou funkciou sa polčas vylučovania pentoxifylínu predlžuje a absolútna biologická dostupnosť sa zvýši.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Akútna toxicita

Štúdie akútnej toxicity u myši ukázali hodnoty LD50 195 mg/kg telesnej hmotnosti po intravenóznom a 1 385 mg/kg telesnej hmotnosti po perorálnom podaní. U potkanov boli hodnoty LD50 230 mg/kg telesnej hmotnosti po intravenóznom a 1 770 mg/kg telesnej hmotnosti po perorálnom podaní.

To znamená, že toxicita pentoxifylínu je nízka.

#### Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity nepreukázali súvislosť medzi látkou a toxickým poškodením orgánov po podaní pentoxifylínu v priebehu jedného roka u potkanov pri denných dávkach do 1 000 mg/kg telesnej hmotnosti a psov pri denných dávkach do 100 mg/kg telesnej hmotnosti. V jednej štúdií, v ktorej sa podávali psom počas 1 roka dávky 320 mg/kg telesnej hmotnosti alebo vyššie, sa

u niektorých zvierat prejavila nedostatočná koordinácia, zlyhanie obehu, krvácanie, pľúcny edém alebo gigantické bunky v semenníkoch.

#### Reprodukčná toxicita

U potkanov sa pri extrémne vysokých dávkach pozoroval zvýšený počet vnútromaternicových úmrtí. Naproti tomu reprodukčné štúdie myší, potkanov, králikov a psov nezistili teratogenitu, embryotoxicitu ani akéhokoľvek zhoršenia fertility alebo perinatálneho vývoja.

#### Mutagenita

Testovanie mutagenity (Amesov test, mikronukleárny test, UDS test) neukázalo výskyt mutagénneho účinku.

#### Karcinogenita

U myší sa pri perorálnom podávaní pentoxifylínu v dávkach do 450 mg/kg telesnej hmotnosti počas 18 mesiacov nezistili žiadne karcinogénne účinky.

U samic potkanov sa pri perorálnom podávaní pentoxifylínu v dávkach do 450 mg/kg telesnej hmotnosti počas 18 mesiacov pozoroval zvýšený výskyt benígnych prsníkových fibroadenómov. Benígne prsníkové fibroadenómy sa však často vyskytujú u starších potkanov spontánne.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
mastenec  
stearát horečnatý  
koloidný oxid kremičitý  
sodná soľ karmelózy  
sacharóza  
arabská guma  
oxid titaničitý (E171)  
biely a karnaubský vosk

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

- a) Sklenená fľaša so skrutkovacím uzáverom, etiketa, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
- b) Blister (PVC fólia/hliníková fólia s potlačou), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.
- c) Bulk – PE vrecúško, etiketa, plechová škatuľka.

#### Veľkosť balenia

- a) 60 obalených tabliet.

b) 60 obalených tabliet (6×10 obalených tabliet).

c) 13,5 kg (asi 38 900 obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

83/0038/80-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14.07.1980

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15.03.2006

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2021