МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012051/02- 031215
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АГАПУРИН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: АГАПУРИН

Международное непатентованное наименование: пентоксифиллин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: пентоксифиллин - 0,0200 г;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Вазодилатирующее средство

Код АТХ: [C04AD03]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Пентоксифиллин представляет собой вещество из группы производных ксантина. Улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови (текучесть) за счет:

- улучшения нарушенной деформируемости эритроцитов;
- уменьшения агрегации тромбоцитов и эритроцитов;
- снижения концентрации фибриногена;
- снижения активности лейкоцитов и уменьшения агрегации лейкоцитов и их адгезии к эндотелию сосудов. В результате снижения вязкости крови в микроциркуляторном русле происходит улучшение насыщения тканей кислородом. Механизм действия пентоксифилина связан с угнетением фермента фосфодиэстеразы и повышением содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементах крови, что в свою очередь приводит к

вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления, возрастанию ударного и минутного объема крови без значительного изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.

При окклюзионном поражении периферических артерий («перемежающейся» хромоте), приводит к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог икроножных мышц и болей в покое.

Фармакокинетика

После приема внутрь пентоксифиллин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность исходного вещества составляет 19±13 %. Препарат подвергается «первичному прохождению» через печень с образованием 2 основных фармакологически активных метаболитов: 1-5-гидроксигексил-3,7-диметилксантин (метаболит I) и 1-3-карбоксипропил-3,7-диметилксантин (метаболит V). Концентрация метаболита I в плазме крови, в 2 раза выше, чем исходного вещества. Метаболит I находится с пентоксифиллином в обратимом биохимическом редокс-равновесии. Поэтому пентоксифиллин и метаболит I рассматриваются вместе как активная единица. Вследствие этого доступность активной субстанции значительно больше.

Пентоксифиллин имеет большой объем распределения (168 л после 30-минутной инфузии 200 мг) и высокий клиренс, составляющий примерно 4500-5100 мл/мин. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет – 1,6 ч. Пентоксифиллин выводится преимущественно почками – 94 % в виде неконъюгированных водорастворимых метаболитов, кишечником – 4 %, за первые 4 ч выводится до 90 % дозы.

Пациенты с нарушениями функции почек

При тяжелом нарушении функции почек выведение метаболитов замедлено.

Пациенты с нарушениями функции печени

При нарушении функции печени отмечается удлинение $T_{½}$ и повышение абсолютной биодоступности.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Окклюзионная болезнь периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза (например, «перемежающаяся» хромота, диабетическая ангиопатия).
- Трофические нарушения (например, трофические язвы голеней, гангрена).

- Нарушения мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, как, например, снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния.
- Нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза.
- Отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому вспомогательному веществу препарата.
- Массивные кровотечения (риск усиления кровотечения).
- Обширные кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза (риск усиления кровотечения).
- Кровоизлияния в головной мозг.
- Острый инфаркт миокарда.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Беременность (недостаточно данных).
- Период грудного вскармливания (недостаточно данных).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Применять с осторожностью у пациентов с выраженным снижением артериального давления (АД) (в том числе, у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга), с тяжелыми нарушениями сердечного ритма; хронической сердечной недостаточностью (ХСН); тяжелыми нарушениями функции печени (риск кумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»); нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (риск кумуляции и повышенный риск развития побочных эффектов, см. раздел «Способ применения и дозы»); с повышенной склонностью к кровоточивости, например, в результате применения непрямых антикоагулянтов [антагонистов витамина К] или при нарушениях в системе свертывания крови (риск развития более тяжелых кровотечений) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); после недавно перенесенного оперативного вмешательства (риск возникновения кровотечений). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата АГАПУРИН с гипогликемическими средствами (инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь) и ципрофлоксацином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата АГАПУРИН во время беременности противопоказано.

Применение препарата АГАПУРИН в период грудного вскармливания противопоказано, поскольку пентоксифиллин выделяется в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо отменить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза и способ применения определяются тяжестью нарушений кровообращения, а также на основе индивидуальной переносимости препарата АГАПУРИН. Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями пациента.

При проведении инфузий пациент должен находиться в положении лежа.

Обычная доза составляет от 100 мг до 600 мг препарата АГАПУРИН, разведенная в 250 мл или 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или раствора Рингера, 1 или 2 раза в сутки.

Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы.

100 мг препарата АГАПУРИН должны вводиться, по меньшей мере, в течение 60 минут.

Дополнительно к инфузионной терапии можно назначать препараты пентоксифиллина для приема внутрь. При этом общая суточная доза пентоксифиллина (внутривенная инфузия + прием внутрь) не должна превышать 1200 мг.

В зависимости от сопутствующих заболеваний (например, хроническая сердечная недостаточность) может возникнуть необходимость в уменьшении вводимых объемов. В таких случаях рекомендуется использовать специальный инфузатор для контролируемой инфузии.

В более тяжелых случаях, особенно у пациентов с сильными болями в покое, с гангреной или трофическими язвами (III-IV стадии по классификации Фонтейна) показана длительная внутривенная инфузия препарата АГАПУРИН в дозе 1200 мг в течение 24 часов. Эту дозу можно разделить на два инфузионных введения по 600 мг, каждое из которых должно продолжаться, по крайней мере, в течение 6 часов. При этом индивидуальная доза может быть рассчитана по формуле: 0,6 мг пентоксифиллина на кг массы тела в час. Суточная доза, подсчитанная таким образом, будет составлять 1000 мг пентоксифиллина для пациента с массой тела 70 кг и 1150 мг пентоксифиллина для пациента с массой тела 80 кг.

При поддерживающей терапии пациента переводят на препараты пентоксифиллина для приема внутрь.

У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) необходимо снизить дозировку на 30-50 %, что зависит от индивидуальной переносимости препарата АГАПУРИН пациентом.

Уменьшение дозы, с учетом индивидуальной переносимости, необходимо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким АД, а также у пациентов, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения АД (пациенты с тяжелой формой ишемической болезни сердца или с гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции представлены по системам органов в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA).

Ниже представлены побочные реакции, которые отмечались в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата (частота неизвестна).

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги.

Нарушения психики: ажитация, нарушения сна, тревога.

Нарушения со стороны сердца: тахикардия, аритмия, снижение артериального давления, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: «приливы» крови к кожным покровам, кровотечения (в том числе, кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника).

Нарушения со стороны пищеварительной системы: ксеростомия (сухость полости рта), анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, гипофибриногенемия.

Нарушения со стороны органа зрения: нарушение зрения, скотома.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожный зуд, эритема (покраснение кожи), крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При появлении первых признаков передозировки немедленно прекращают введение препарата. Обеспечивают более низкое положение головы и верхней части туловища.

Симптомы: слабость, головокружение, выраженное снижение АД, обморочное состояние, тахикардия, аритмия, сонливость, потеря сознания, тонико-клонические судороги, повышенная нервная возбудимость, гипертермия, арефлексия, признаки желудочно-кишечного кровотечения (рвота типа «кофейной гущи»).

Лечение: симптоматическое. Особое внимание должно быть направлено на поддержание функции дыхания и АД и неотложные мероприятия при кровотечении. Судороги купируют введением диазепама.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

С гипотензивными средствами

Пентоксифиллин повышает риск развития артериальной гипотензии при одновременном применении с гипотензивными средствами (например, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или другими лекарственными средствами, обладающими потенциальным антигипертензивным эффектом (например, нитраты).

С лекарственными средствами, влияющими на свертывающую систему крови

Пентоксифиллин может усиливать действие лекарственных средств, влияющих на свертывающую систему крови (прямые и непрямые антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики, антибиотики, такие как цефалоспорины).

При совместном применении пентоксифиллина и непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) в постмаркетинговых исследованиях отмечались случаи усиления антикоагулянтного действия (риск развития кровотечений). Поэтому в начале приема пентоксифиллина или изменении его дозы рекомендуется контролировать степень выраженности антикоагулянтного действия у пациентов, принимающих данную комбинацию препаратов, например, регулярный контроль МНО (международное нормализованное отношение).

С циметидином

Циметидин повышает концентрацию пентоксифиллина в плазме крови (риск возникновения побочных эффектов).

С другими ксантинами

Совместное назначение с другими ксантинами может приводить к чрезмерному нервному возбуждению.

С гипогликемическими средствами (инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь)

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться при одновременном применении пентоксифиллина (повышенный риск развития гипогликемии). Необходим строгий контроль состояния таких пациентов, включая регулярный гликемический контроль.

С теофиллином

У некоторых пациентов при одновременном применении пентоксифиллина и теофиллина отмечается увеличение концентрации теофиллина в крови. В дальнейшем это может приводить к увеличению или усилению побочных действий, связанных с теофиллином.

С ципрофлоксацином

У некоторых пациентов при одновременном применении пентоксифиллина и ципрофлоксацина отмечается увеличение концентрации пентоксифиллина в плазме крови. В дальнейшем это может приводить к увеличению или усилению побочных действий, связанных с применением данной комбинации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение следует проводить под контролем АД.

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства, назначение больших доз препарата АГАПУРИН может вызвать выраженную гипогликемию (требуется коррекция дозы).

При назначении препарата АГАПУРИН одновременно с антикоагулянтами необходимо тщательно следить за показателями свертывающей системы крови.

У пациентов, недавно перенесших оперативное вмешательство, необходим систематический контроль показателей гемоглобина и гематокрита.

Пациентам с низким и нестабильным АД необходимо подбирать дозу препарата АГАПУРИН индивидуально.

У пожилых пациентов может потребоваться уменьшение дозы препарата АГАПУРИН (повышение биодоступности и снижение скорости выведения).

Безопасность и эффективность препарата АГАПУРИН у детей изучены недостаточно.

При применении препарата АГАПУРИН пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести следует соблюдать осторожность. Учитывая риск кумуляции

препарата и повышенный риск развития побочных эффектов, уменьшение дозы необходимо проводить с учетом индивидуальной переносимости.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (КК ниже 30 мл/мин) при приеме препарата АГАПУРИН нуждаются в тщательном врачебном наблюдении.

В случае если в период применения препарата у пациентов возникают кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза, препарат немедленно отменяют.

Курение может снижать терапевтическую эффективность препарата АГАПУРИН.

Совместимость раствора пентоксифиллина с другим инфузионным раствором следует проверять в каждом конкретном случае.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Отрицательного влияния препарата АГАПУРИН на способность управлять транспортными средствами и механизмами отмечено не было. Однако следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и во время занятий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, из-за возможности возникновения головокружения и нарушения зрения при применении препарата АГАПУРИН.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

По 5 мл в ампулах из гидролитического стекла класса №1.

По 5 ампул помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Препарат нельзя применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Зентива а.с., Словацкая Республика

Эйнштейнова 24, 851 01 Братислава, Словацкая Республика

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Санека Фармасьютикалс а.с., Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

ПРЕТЕНЗИИ ПО КАЧЕСТВУ ПРЕПАРАТА НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Российская Федерация, 125009,

г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: +7 (495) 721-16-66/67/68

Факс: +7 (495) 721-16-69

Старший менеджер по регистрации И.Г. Айриян