

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Торгова назва:** ПЕНТОКСІН, розчин для інфузій 0,5 мг/мл по 200 мл або по 400 мл у пляшці, по 1 пляшці в пачці.

**МНН:** Pentoxifylline

### **VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання**

*Атеросклеротична та дисциркуляторна енцефалопатія:* складають до 67 % у структурі цереброваскулярних хвороб. Із них 15–20 % випадків зумовлені кардіологічною патологією, 47–55 % — атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією. Смертність від гострих цереброваскулярних уражень упродовж 2015–2018 р.р. становила 85–90 на 100 тис. населення

*Ішемічний церебральний інсульт:* У світі щорічно реєструється 16 млн інсультів, з якими пов'язано 10 % смертей населення планети. Це друга або третя причина смертності населення. За офіційною статистикою внаслідок мозкового інсульту в Україні щорічно помирає від 40 до 45 тис. осіб. Інсульт залишається провідною причиною інвалідизації населення. Соціальною проблемою є те, що тільки 10–20 % хворих після інсульту повертаються до повноцінного життя

*Порушення периферичного кровообігу,* зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням: порівняно з іншими захворюваннями цукровий діабет характеризується найбільш ранньою інвалідизацією. Серед хворих з цукровим діабетом у 3–5 разів частіше, ніж у популяції населення того ж віку, діагностують інфаркт міокарду, у 2–3 рази — інсульт; гангрена нижніх кінцівок трапляється в 200 разів частіше. Судинні порушення в гомілкках та стопах зумовлені комбінованим ураженням як мікро-, так і макросудин. Наслідком цього можуть бути різні трофічні розлади від болю в нижніх кінцівках до розвитку виразок і гангрені.

*Трофічні розлади у тканинах, пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження):* поширеність трофічних розладів коливається від 0,4–4,9 на 1000 населення. Приблизно від 50 до 70 % випадків виразки на ногах мають венозне походження. Поширеність венозних виразок коливається в межах від 0,62–1,6 на 1000 осіб.

*Облітеруючим ендартеріїтом* хворіють в основному чоловіки у віці 18–50 років. Хвороба уражає судини нижніх (найчастіше) і верхніх (рідко) кінцівок, судини серця і мозку. Загальна захворюваність становить від 6,4 до 15,5 на 1000 на рік. Основна причина смертності пов'язана з цереброваскулярними та ішемічними ускладненнями.

*Ангіонейропатії (хвороба Рейно):* розповсюдженість синдрому Рейно в різних країнах коливається від 2,1 до 16,8 %. Відомо що в країнах з відносно холодним кліматом частота значно вище ніж в країнах з більш теплим. Пік захворюваності припадає на 2–3 декади життя. Серед хворих переважають жінки.

*Порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока):* Патологія судинної системи ока займає провідне місце серед причин сліпоти та інвалідності по зору в розвинених країнах світу. При порушенні кровотоку по центральній артерії та вені сітківки нерідко відбувається стрімка загибель нервових клітин. Настає необоротна втрата зору. У 57 % випадків кровоток припиняється в центральній артерії сітківки, що призводить до повної сліпоти одного ока. У 38 % уражається одна з гілок артерії, що викликає втрату відповідної частини поля зору.

*Порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху:* проблема патології органу слуху з кожним роком стає все більш актуальною і не лише в медичному, а й соціально-економічному сенсі. Захворюваність на приглухуватість реєструється в межах від 2 до 20 випадків на 100 000 населення на рік. Особливої уваги потребують гострі порушення слуху судинного генезу коли втрата слуху відбувається раптово.

## **VI.2.2 Резюме результатів лікування**

### *Атеросклеротична енцефалопатія*

Дослідження *Miravuyov A.V. (2011, n=83)*, *Bowton D.L. (1989, n=10)* і *Blume J. (1992, n=80)* показали, що пентоксифілін покращує кровоток, а також здатність транспортувати кров у осіб із мозковою та периферичною судинною патологією, збільшує мозковий кровотік у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями і підходить для симптоматичного лікування судинної деменції.

### *Ішемічний церебральний інсульт*

Подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження *Chan YW (1993, n=110)* і *Hsu C. (1988, n=297)* показали позитивний ефект пентоксифіліну у пацієнтів з кортикальним інсультом. Раннє погіршення стану і смертність були значно знижені. Загальні показники неврологічного дефіциту були краще в групі пентоксифіліну, особливо в підгрупі пацієнтів з важким неврологічним дефіцитом при вступі.

### *Дисциркуляторна енцефалопатія*

У дослідженні *Parfenov V.A. (2016, n=289)* показав достовірне поліпшення когнітивних функцій при використанні пентоксифіліну. Систематичний огляд *M.C. Sha (2003, n=469)* показав поліпшення когнітивної функції у пацієнтів із судинною деменцією. Це свідчать, що пентоксифілін може бути ефективним у таких пацієнтів.

### *Порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням*

Кокранівський систематичний огляд *Shan D. (2012, n=991)* 17 рандомізованих контрольованих досліджень встановив, що пентоксифілін поліпшує функцію нирок та зменшує альбумінурію та протеїнурію у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок. Дослідження ефективності лікування пентоксифіліном пацієнтів із облітеруючим артеросклерозом *E. Kostka-Trabkova (1985, n=17)* показало значне клінічне поліпшення: збільшення відстані пішки без болю, скорочення періоду, в якому біль зникає після тривалої ходьби, збільшення кровотоку в ішемізованій кінцівці та зникнення болю в спокої. У подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні ефективності, безпеки та переносимості пентоксифіліну при лікуванні переміжної кульгавості, пов'язаної з хронічною оклюзійною хворобою артерій *Porter J. M. (1982, n=128)* підтверджено, що пентоксифілін знижує в'язкість крові, покращуючи гнучкість еритроцитів, і посилює кровотік.

### *Трофічні розлади у тканинах, пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження)*

Кокранівський систематичний огляд *A.V. Jull (2012, n>800)* оцінив ефективність пентоксифіліну для лікування венозних виразок ніг, порівняно з плацебо або іншими методами лікування. Пентоксифілін є ефективним доповненням до компресійного бинтування при лікуванні венозних виразок і може бути ефективним за відсутності компресії.

### *Облітеруючий ендартеріт*

Кокранівський систематичний огляд з метою визначити ефективність пентоксифіліну в покращенні здатності до ходи у осіб, які мають стабільну переміжну кульгавість *Salhiyyah K. (2015, n=3377)* показав перевагу пентоксифіліну над плацебо та іншими методами лікування за показниками безболісної дистанції ходи і загальної відстані ходи пішки.

### *Ангіонейропатії (хвороба Рейно)*

Результати тривалого лікування пацієнтів з первинним синдромом Рейно *Neirotti M (1987, n=11)* показують покращення симптоматики при лікуванні з паралельним поліпшенням кровотоку та факторів, що визначають плинність крові. Це демонструє позитивні ефекти пентоксифіліну на рівні мікроциркуляції.

### *Порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока)*

Подвійне сліпе рандомізоване контрольне дослідження *Khan P. (2013, n=32)* пацієнтів із зоровою атрофією показало, що пентоксифілін викликає функціональне поліпшення, покращення гостроти зору, не спричиняючи грубих структурних змін оптичного диску. У дослідженні *T.A. Schatilova, (1979, n=32)* лікування пентоксифіліном пацієнтів із судинними порушеннями очного дна показало ефективність при тромбогеморагічному синдромі та при гострому

судинному порушенні зорового нерва. Найкращі результати — при діабетичній ретинопатії та ішемічній дистрофії сітківки.

*Порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху*  
 Рандомізоване, подвійне сліпе контрольоване дослідження пацієнтів із субхронічним або хронічним тинітусом (дзвін/шум у вухах) з метою порівняння ефектів лікування екстрактом гінкго білоба та пентоксифіліну Procházková K. (2018, n=202) виявило значне покращення при обох методах лікування. Ретроспективне дослідження W.C. Lan (2018, n=298) з метою порівняти ефективність пентоксифіліну і звичайної стероїдної терапії у хворих на діабет встановило, що швидкість відновлення слуху у хворих на діабет з ідіопатичною раптовою сенсоневральною втратою слуху не відрізнялась при лікуванні стероїдами та пентоксифіліном, але пентоксифілін був пов'язаний з кращим контролем цукру в крові.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Враховуючи багаторічний досвід використання пентоксифіліну, існують дані щодо переваг його застосування в комплексному лікуванні порушень периферичного кровообігу. Однак клінічний досвід використання у вагітних жінок, жінок, що годують груддю та дітей є недостатніми. Тому це враховується як відсутня інформація в даному ПУР.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Гіперчутливість (наприклад, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок)	На сьогодні пацієнти, що сенсibiliзовані до будь якого лікарського засобу, або в анамнезі яких були анафілактичні реакції, являються групою ризику для вияву даної побічної реакції. В даний час не відомі надійні методи для прогнозування реакцій гіперчутливості.	Немає превентивних заходів, крім уникнення використання у пацієнтів з гіперчутливістю в минулому до пентоксифіліну, до інших метилксантинів або до будь-якої з допоміжних речовин ЛЗ
2. Гіпоглікемія у пацієнтів з цукровим діабетом	Пацієнти з порушенням кровообігу внаслідок цукрового діабету паралельно застосовують лікування інсуліном або іншими цукрознижувальними препаратами. Пентоксифілін здатний посилювати дію інсуліну або пероральних протидіабетичних засобів, внаслідок чого може знизитись понад очікуваний рівень цукор крові	Рекомендовано зменшити дозу інсуліну або пероральних антидіабетичних засобів і особливо ретельно доглядати за пацієнтом.
3. Виникнення кровотечі	Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз. Дані компоненти беруть участь у процесі згортання крові, тому слід враховувати ризик кровотеч у пацієнтів із високою схильністю до них зумовленою, наприклад, лікуванням антикоагулянтами або порушеннями згортання крові	Рекомендовано систематичний контроль рівня гемоглобіну та гематокриту, одночасне застосування інгібіторів агрегації тромбоцитів з пентоксифіліном слід проводити з обережністю.

4. Порушення кровотворення (в т.ч. апластична анемія)	Існує ризик пригнічення кровотворення, що може мати летальний наслідок, відомо, що для класу метилксантинів властивий ризик розвитку тромбоцитопенії з тромбоцитопенічною пурпурою та апластичної анемії (часткове або повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), лейкопенія/нейтропенія, гіпофібриногенемія.	Рекомендовано регулярний контроль загального аналізу крові
5. Зниження або підвищення артеріального тиску	Пентоксифілін здатний впливати на м'язи судинної стінки. Перепади артеріального тиску несуть ризик ускладнень для пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Відомо, що пентоксифілін у разі одночасного застосування з антигіпертензивними засобами може призвести до надмірного зниження артеріального тиску.	Рекомендовано особливо уважне спостереження під час лікування за пацієнтами з факторами підвищеного ризику ускладнень або прогресування серцево-судинної патології: наявність в анамнезі інфаркту міокарда, атеросклероз, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія або гіпотензія та ін.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
1. Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю або тяжкою дисфункцією печінки	Пентоксифілін метаболізується повністю, понад 90 % виводиться нирками, менше 4 % введеної дози виводиться з калом. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок виведення метаболітів уповільнено. У пацієнтів із порушеною функцією печінки відзначено подовження періоду напіввиведення пентоксифіліну.
2. Серцеві аритмії	У пацієнтів із вираженим атеросклерозом церебральних та коронарних судин, особливо при супутній артеріальній гіпертензії та порушеннях серцевого ритму при прийомі препарату можливі напади стенокардії, аритмії.

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
1. Недостатній досвід застосування вагітним жінкам або жінкам у період годування груддю	Існує недостатньо досвіду застосування препарату вагітним жінкам. Через це призначати ЛЗ у період вагітності не рекомендується. Пентоксифілін у незначних кількостях проникає у грудне молоко. Якщо призначається пентоксифілін, необхідно припинити годування груддю.
2. Досвід застосування дітям відсутній	Досвід застосування пентоксифіліну дітям відсутній.

#### VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків та особливих умов і обмежень для його безпечного та ефективного використання.

## VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

### Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Дослідження/захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) і заключного звіту
Відсутні	—	—	—	—

### Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Проведення досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

## VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	11.02.22	<b>Важливі ідентифіковані ризики:</b> – Гіперчутливість – Гіпоглікемія – Виникнення кровотечі – Порушення кровотворення (в т.ч. апластична анемія) – 5. Зниження або підвищення артеріального тиску <b>Важливі потенційні ризики:</b> – Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю або тяжкою дисфункцією печінки – Серцеві аритмії <b>Відсутність інформації:</b> – Недостатній досвід застосування вагітним жінкам – Досвід застосування дітям відсутній	—
0.2	29.08.22	—//—	Узгоджено інформацію щодо заходів з мінімізації ризиків у ПУР з оновленим проектом інструкції для медичного застосування ЛЗ