

## Резюме плану управління ризиками для препарату Тамбро

### Міжнародна непатентована назва: *Thiamine, Pyridoxine, Cyanocobalamin*

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показаннями до застосування лікарського засобу **ТАМБРО, розчин для ін'єкцій** є: *Системні неврологічні захворювання, спричинені встановленим дефіцитом вітамінів B1, B6 і B12, якщо вони не можуть бути усунені дієтичним харчуванням.*

Периферичні нейропатії відносяться до найбільш поширених неврологічних захворювань з частотою 77/100 000 населення на рік і поширеністю 1-12% у всіх вікових групах і до 30% у людей похилого віку. У США, за оцінками, пацієнти з ідіопатичними нейропатіями перевищують кількість пацієнтів з хворобою Альцгеймера до трьох разів.

Діагноз периферичної нейропатії потребує ретельного опрацювання можливих етіологій з метою якомога більш раннього виявлення виліковних причин цього спектру захворювань. Наприклад, майже кожен 10-й пацієнт страждає на полінейропатію аутоімунного походження, яка піддається каузальній (імуносупресивній або імуномодуючій) терапії, а отже, не повинна залишатися поза увагою.

Епідеміологічні дослідження, що базуються на госпітальних даних в таких географічних регіонах як Азія або Південна Америка, є нечисленими, оскільки пацієнти можуть страждати від більш ніж одного захворювання, що викликає нейропатію. Клінічно значущими супутніми захворюваннями є, наприклад, цукровий діабет і хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулонейропатія (ХЗПН), ВІЛ-інфекція і ХЗПН або цукровий діабет і хронічне зловживання алкоголем.

*Visser, N. A., et al. (2015). Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. Neurology, 84(3), 259–264.*

*Hanewinkel, R., et al. (2016). Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. Neurology, 87(18), 1892–1898.*

*Hanewinkel, R., et al. (2016). The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. European Journal of Epidemiology, 31(1), 5–20.*

#### VI.2.2. Резюме результатів лікування

У проспективному, відкритому, багатоцентровому, дослідженні (Індонезійський реєстр клінічних випробувань №: INA-KPA0DYA) було включено 411 пацієнтів з периферичною нейропатією легкого та середнього ступеня тяжкості різної етіології, які відповідали критеріям прийнятності. Пацієнт вважався таким, що "завершив" дослідження, якщо були виконані всі процедури дослідження, аж до Візиту № 3 (один місяць лікування).

Лікування комбінацією вітамінів B1, B6 та B12 у пацієнтів з симптомами периферичної нейропатії показало значне покращення загального показника оцінки симптомів (TSS) протягом 14 днів. Лікування також успішно знизило окремі компоненти TSS від вихідного рівня до Візиту 5 (три місяці лікування). Значне відсоткове зниження також спостерігалось для всіх параметрів візуально-аналогової шкали наприкінці 12 тижнів, тоді як показники якості життя зросли від вихідного рівня до кінця лікування.

Отже, комбінація вітамінів B1, B6 та B12 у фіксованій дозі була ефективною та добре переносилася пацієнтами з периферичною нейропатією легкого та помірного ступеня тяжкості різної етіології. *Hakim, M., Kurniani, N., Pinzon, R. T., Tugasworo, D., Basuki, M., Haddani, H., Pambudi, P., Fithrie, A., & Wuysang, A. D. (2018). Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: A 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. Asian Journal of Medical Sciences, 9(1), 32–40. <https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510>*

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо ефективності застосування ЛЗ за наступних умов:

- *Застосування у дітей*

Досвід застосування в даній популяції відсутній, так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення ефективності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату</i>	Лікарський засіб <b>ТАМБРО, розчин для ін'єкцій</b> протипоказано застосовувати пацієнтам з підвищеною чутливістю до компонентів лікарського засобу.	Медичному персоналу необхідно бути уважним при призначенні та застосуванні даного лікарського засобу, проводити ретельний аналіз анамнезу життя та хвороби пацієнтів. Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
<i>Нейротоксичність</i>	Надмірне застосування лікарського засобу <b>ТАМБРО, розчин для ін'єкцій</b> протягом кількох місяців може призвести до нейротоксичних ефектів.	Медичному персоналу необхідно бути уважним при призначенні та застосуванні даного лікарського засобу, проводити ретельний аналіз анамнезу життя та хвороби пацієнтів. Необхідно дотримуватись рекомендацій лікаря та способу застосування вказаного в інструкції для медичного застосування. Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування лікарського

		засобу.
<i>Кардіотоксичність</i>	Лікарський засіб <b>ТАМБРО, розчин для ін'єкцій</b> протипоказано застосовувати з порушеннями функцій серцево-судинної системи (порушення серцевої провідності, гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності, кардіогенний шок, тяжкі форми хронічної серцевої недостатності (II-III ступеня), синдром слабкості синусового вузла, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, синдром Адамса-Стокса).	Медичному персоналу необхідно бути уважним при призначенні та застосуванні даного лікарського засобу, проводити ретельний аналіз анамнезу життя та хвороби пацієнтів. Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
<i>Гіповолемія</i>	Лікарський засіб <b>ТАМБРО, розчин для ін'єкцій</b> протипоказано застосовувати пацієнтам з гіповолемією.	Медичному персоналу необхідно бути уважним при призначенні та застосуванні даного лікарського засобу, проводити ретельний аналіз анамнезу життя та хвороби пацієнтів. Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
<i>Порушення функцій нирок та печінки</i>	Лікарський засіб <b>ТАМБРО, розчин для ін'єкцій</b> протипоказано застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки/нирок.	Медичному персоналу необхідно бути уважним при призначенні та застосуванні даного лікарського засобу, проводити ретельний аналіз анамнезу життя та хвороби пацієнтів. Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<p><i>Взаємодія з супутніми лікарськими засобами</i></p>	<p>Тіамін повністю розкладається сульфідвмісними розчинами. Інші вітаміни можуть бути інактивовані у присутності продуктів розпаду вітаміну В<sub>1</sub>. Терапевтичні дози вітаміну В<sub>6</sub> можуть послабити ефект L-допи. Інші взаємодії існують з INH, D-пеніциламіном та циклосерином.</p> <p>Коли лідокаїн вводять парентерально, серцеві побічні ефекти можуть посилюватися при застосуванні адреналіну або норадреналіну. Інші взаємодії існують із сульфонамідами.</p> <p>У разі передозування місцевих анестетиків адреналін та норадреналін застосовувати не можна.</p>
<p><i>Передозування</i></p>	<p><i>Вітамін В<sub>1</sub></i> має широкий терапевтичний діапазон. Дуже високі дози (більше 10 г) виявляють курареподібний ефект, пригнічуючи провідність нервових імпульсів.</p> <p><i>Вітамін В<sub>6</sub></i> має дуже низьку токсичність.</p> <p>Надмірне застосування вітаміну В<sub>6</sub> у дозах більш ніж 1 г на добу протягом кількох місяців може призвести до нейротоксичних ефектів.</p> <p>Невропатії з атаксією і розлади чутливості, церебральні конвульсії зі змінами на ЕЕГ, а також в окремих випадках гіпохромна анемія і себорейний дерматит були описані після введення більше 2 г на добу.</p> <p><i>Вітамін В<sub>12</sub></i>. Після парентерального введення (у рідкісних випадках – після перорального застосування) доз препарату вищих, ніж рекомендовані, спостерігались алергічні реакції, екзематозні шкірні порушення і доброякісна форма акне.</p> <p>При тривалому застосуванні у високих дозах можливе порушення активності ферментів печінки, біль у ділянці серця, гіперкоагуляція.</p> <p><i>Лікування:</i> терапія симптоматична.</p> <p><i>Лідокаїн.</i> Симптоми: психомоторне збудження, запаморочення, загальна слабкість, зниження артеріального тиску, тремор, порушення зору, тоніко-клонічні судоми, кома, колапс, можлива атріовентрикулярна блокада, пригнічення центральної нервової системи, зупинка дихання. Перші симптоми передозування у здорових людей виникають при концентрації лідокаїну в крові більше 0,006 мг/кг, судоми – при 0,01 мг/кг.</p> <p><i>Лікування:</i> припинення введення препарату, оксигенотерапія, протисудомні засоби, вазоконстриктори (норадреналін, мезатон), при брадикардії – холінолітики (0,5–1 мг атропіну). Можливе проведення інтубації, штучної вентиляції легенів, реанімаційних заходів. Діаліз не ефективний.</p>

<i>Застосування у період годування груддю</i>	<p>Під час годування груддю рекомендована добова норма споживання вітаміну В<sub>1</sub> становить 1,3 мг, а вітаміну В<sub>6</sub> – 1,9 мг.</p> <p>Вітаміни В<sub>1</sub> та В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> проникають у грудне молоко. Високі дози вітаміну В<sub>6</sub> можуть зменшувати кількість молока.</p> <p>Препарат містить 100 мг вітаміну В<sub>6</sub> на 1 ампулу, тому його не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.</p> <p>Вирішувати питання про застосування цього препарату під час вагітності та годування груддю слід лише після оцінки ризику/користі лікарем.</p>
<i>Внутрішньовенне введення</i>	<p>Тамбро містить лідокаїну гідрохлорид, і тому лікарський засіб слід вводити лише внутрішньом'язово. Не дозволяється внутрішньовенне (в/в) введення у кровоносну систему. У випадку помилкової внутрішньовенної ін'єкції, в залежності від ступеня важкості виниклих симптомів, необхідний медичний контроль або спостереження в стаціонарних умовах. Довготривале, понад 6 місяців, застосування лікарського засобу може призвести до оборотної периферичної сенсорної нейропатії.</p>
<i>Застосування під час вагітності</i>	<p>Під час вагітності рекомендована добова норма вітаміну В<sub>1</sub> становить 1,2 мг у 2-му триместрі і 1,3 мг у 3-му триместрі, а вітаміну В<sub>6</sub> – 1,9 мг з 4-го місяця вагітності. Під час вагітності застосування лікарського засобу можна лише у разі, коли у пацієнта підтверджено дефіцит вітамінів В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub>, оскільки безпека дозування, що перевищує рекомендовану добову дозу, ще не встановлена.</p> <p>Препарат містить 100 мг вітаміну В<sub>6</sub> на 1 ампулу, тому його не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.</p> <p>Вирішувати питання про застосування цього препарату під час вагітності та годування груддю слід лише після оцінки ризику/користі лікарем.</p>
<i>Порфіриногенність</i>	<p>Лікарський засіб протипоказано застосовувати пацієнтам з порфірією.</p>

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування у дітей</i>	Не застосовують для лікування дітей.

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

Для лікарського засобу **ТАМБРО, розчин для ін'єкцій** є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, 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.

Цей препарат не має спеціальних умов та обмежень для його безпечного та ефективного використання.

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

Не застосовно.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
0.1	31.10.2022	-	Перший ПУР, змін не було.