

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ПЕНТОКСИФІЛІН (PENTOXIFYLLINE), розчин для ін'єкцій, по 5 мл в ампулі, по 10 ампул у пачці з картону.

МНН: пентоксифілін.

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання №1: Атеросклеротична енцефалопатія.

Захворюваність: Щорічно у світі інсульт переносять близько 6 млн. осіб [Эпидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Поширеність: Захворюваність перевищує 700 на 100 000 населення [Эпидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Демографічні дані: Зустрічається у віці від 50 до 70 років. Останнім часом хвороба часто трапляється у віці до 40 років.

Супутні захворювання: підвищений артеріальний тиск (артеріальна гіпертензія), ожиріння, захворювання серця, цукровий діабет [Эпидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Фактори ризику: артеріальна гіпертензія, підвищений рівень холестерину в крові (гіперхолестеринемія), захворювання серця, цукровий діабет, куріння, ожиріння, недостатня фізична активність, зловживання алкоголем, стреси, обтяжена спадковість (перелічені захворювання у родичів).

Основні методи лікування: препарати, що покращують обмінні процеси у мозку; вітаміни групи А, Е, В; препарати, що захищають стінки судин – ангіопротектори; антиагреганти, антиоксиданти.

Смертність: 2-е місце після кардіальної патології – 4,7 млн осіб на рік. За останні 15 років смертність підвищилася на 18 % і досягла 280 осіб на 100 тис. населення [Эпидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Показання №2: Ішемічний церебральний інсульт.

Захворюваність: Частота ГПМК в економічно розвинутих країнах складає, в середньому 200 випадків на 100 тис. населення, в Україні – 280-290 на 100 тис. [Первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація). Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». Режим доступу: /2012_602/2012_602 dod4 ukpmd.pdf].

Поширеність: У країнах Європи та Америки серед усіх видів інсульту ішемічні інсульти становлять 70-85 % випадків [Епидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Демографічні дані: У половині випадків захворювання розвивається у віці 70 років та старше. У 25 % чоловіків та 39 % жінок призводить до смерті. Міські мешканці страждають частіше, ніж сільські.

Супутні захворювання: захворювання серцево-судинної системи, підвищений артеріальний тиск (артеріальна гіпертензія), цукровий діабет.

Фактори ризику: Літній вік; артеріальна гіпертензія; підвищений рівень холестерину в крові (гіперхолестеринемія); атеросклероз церебральних та прецеребральних артерій; куріння; захворювання серця (миготлива аритмія, інфаркт міокарда та ін); цукровий діабет.

Основні методи лікування: препарати, що знижують артеріальний тиск, усувають набряк мозку, знижують в'язкість і згортання крові, антигіпоксанти.

Смертність: друге місце у структурі загальної смертності. Рання 30-денна летальність після інсульту становить 35 %, протягом року вмирає близько 50 % хворих [Епидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Показання №3: Дисциркуляторна енцефалопатія.

Захворюваність: Щорічно у світі інсульт переносять близько 6 млн. осіб [Епидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Поширеність: За даними МОЗ, в Україні на дисциркуляторну енцефалопатію страждають більш ніж 2 млн осіб. [Сучасні аспекти діагностики та лікування хворих на хронічну ішемію мозку. Міщенко Т.С. Неврологія. Аспекти лікування., № 4, листопад 2020].

Демографічні дані: у віці 25-45 років хвороба 1-2 ступеня настає раптово та лікується швидко. Після 70 років ризик розвитку енцефалопатії 2-3 стадії зростає втричі-вчетверо, інвалідність настає в 70-80 % випадків.

Супутні захворювання: підвищений артеріальний тиск (артеріальна гіпертензія), ожиріння, захворювання судин (атеросклероз, запалення стінок судин, тромби) та серця, цукровий діабет [Епидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Фактори ризику: До факторів ризику хронічної ішемії мозку належать похилий вік, генетичні фактори, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, церебральна амілоїдна ангіопатія, запалення та імунна патологія, колагеноз вен, пострадіаційна ангіопатія, недостатня тривалість сну [Gorelick, P. B., Pantoni, L., Pantoni, L., & Gorelick, P. B. (n.d.). Cerebral small vessel disease: a look to the future. Cerebral Small Vessel Disease, 347–352].

Основні методи лікування: препарати, що покращують обмінні процеси у мозку; вітаміни А, Е, В; препарати, що захищають стінки судин – ангіопротектори; антиагреганти, антиоксиданти.

Смертність: 2-е місце після кардіальної патології – 4,7 млн осіб на рік. За останні 15 років смертність підвищилася на 18% і досягла сьогодні 280 осіб на 100 тис. населення [Эпидемиология хронической ишемии головного мозга. Природа (этиология и патофизиология) хронической ишемии мозга. Патофизиология оксидантного стресса. Методическое пособие. Под редакцией З. А. Суслиной, С. А. Румянцевой].

Показання №4: Порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (у т. ч. діабетичною ангіопатією), запаленням.

Захворюваність, поширеність: На цукровий діабет страждає понад 230 мільйонів (6 %) людей на планеті. Фактична поширеність цукрового діабету більше тої, що реєструється у 3,1 рази серед хворих у віці 30-39 років, у 4,1 рази – у віці 40-49 років, у 2,2 рази – для 50-59-річних та у 2,5 рази – для 60–69-річних.

Демографічні дані: половина хворих на діабет - у віці 40-59 років, більше 70 % - жителі країн, що розвиваються.

Супутні захворювання: артеріальна гіпертонія, цукровий діабет (діабетична макроангіопатія), гіпотиреоз, туберкульоз, ревматизм, порушення ліпідного обміну; ожиріння.

Фактори ризику: куріння, вживання алкоголю, підвищений рівень холестерину крові, спадкова схильність, недостатня фізична активність, нервові перевантаження, клімакс, переважання харчування тварин білків (ризик розвитку діабету збільшується в 2,18 разу), кожен кілограм зайвої ваги збільшує ризик на 5 %.

Основні методи лікування: дієта, фізичне навантаження, контроль рівня глюкози, ліпідів у крові, гіпоглікемічні препарати [Первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація). Наказ МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті». Режим доступу: /2012_602/2012_602 dod4 ukpmd.pdf].

Смертність: від серцево-судинних захворювань та атеросклерозу – 46,2 % усіх випадків смерті. Діабет знаходиться на 4-му місці причин смерті. Щороку від ускладнень цукрового діабету помирає 3,8 мільйона осіб.

Показання №5: Трофічні розлади у тканинах, пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження).

Захворюваність, поширеність: США хронічна венозна недостатність – у 5 % населення.

Демографічні дані: Страждають переважно люди старшого віку.

Супутні захворювання: Глибокий венозний тромбоз (закупорювання вен); ожиріння.

Фактори ризику: Глибокий венозний тромбоз; травми; літній вік; ожиріння.

Основні методи лікування: еластичний одяг (бандажі, панчохи); здоровий спосіб життя, лікувальна фізкультура, фізіотерапевтичні процедури, протизапальні, протизгортальні, венотонізуючі, сечогінні препарати, хірургічне лікування.

Показання №6: Облітеруючий ендартеріїт.

Захворюваність: Зустрічається майже виключно у курців. За 2008-2012 роки кількість курців в Україні скоротилася з 10,07 млн. до 8,36 млн. осіб.

Поширеність: кількість курців в Україні у 2015 році – 24 % населення.

Демографічні дані: зустрічається у людей, що палять, і переважає у чоловіків віком 20-40 років. Лише близько 5 % випадків – у жінок. Співвідношення числа чоловіків та жінок становить 90-100:1.

Супутні захворювання: інфекційні, судинні захворювання, часті травми нижніх кінцівок, авітамінози.

Фактори ризику: зловживання спиртними напоями, тривалі стреси та нервова напруга, переохолодження нижніх кінцівок, інфекційні, судинні захворювання, підвищена чутливість судин до гормонів надниркових залоз, часті травми нижніх кінцівок, авітамінози.

Основні методи лікування: відмова від паління, виключення переохолодження, судинорозширювальні, протиалергічні, протизгортаючі, протизапальні препарати, вітаміни, профілактика теплових, хімічних та механічних пошкоджень, особливо внаслідок погано підібраного взуття.

Смертність: у світі 1000 людей щодня помирають від захворювань, пов'язаних з палінням. Загальна смертність курців перевищує смертність некурців на 30-80 %.

Показання №7: Ангіонейропатії (хвороба Рейно).

Поширеність: Зустрічається у 3-5 % населення. У 15-20 % людей з первинним феноменом Рейно розвиваються серйозніші загальні захворювання.

Демографічні дані: Жінки хворіють у 5 разів частіше за чоловіків. Найчастіше страждають молоді люди (у віці 20-40 років).

Супутні захворювання: Вторинний феномен Рейно: захворювання сполучної тканини, ендокринні порушення, хвороби крові, інфекційні захворювання, пухлини, неврологічні захворювання, захворювання судин [The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / Гл. ред. Роберт С. Портер; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова. Глава 7. Сердечно-сосудистые заболевания. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015. – 4640 с].

Фактори ризику: Фізичний вплив (відмороження, травма); Лікарські препарати (амфетамін, протипухлинні препарати – блеоміцин, цисплатин, вінбластин, адреноблокатори, клонідин, кокаїн, алкалоїди ріжків, інтерферони, нінтерферони, нікотин, полівінілхлорид, симпатоміметики) [The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / Гл. ред. Роберт С. Портер; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова. Глава 7. Сердечно-сосудистые заболевания. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015. – 4640 с.].

Основні методи лікування: запобігання переохолодженню, припинення паління, судинорозширюючі препарати [The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / Гл. ред. Роберт С. Портер; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова. Глава 7. Сердечно-сосудистые заболевания. – М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015. – 4640 с].

Показання №8: Порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока)

Поширеність: поширеність тромбозу вен сітківки становить 2,14 на 1000 осіб у віці 40 років і старше, а серед хворих з глаукомою - 17,3 на 1000. При гіпертонічній хворобі - розвивається у 3-4,6 % випадків [Сомов Е.Е. Глазные болезни и травмы. – СПб: СПб мед. издательство.–2001.–236 с].

Демографічні дані: серед австралійців у віці старше 49 років тромбоз вен сітківки було виявлено у 1,6 % випадків, 60-69 років – у 2,1 %, старше 70 років – у 4,6 % [Сомов Е.Е. Глазные болезни и травмы. – СПб: СПб мед. издательство.–2001.–236 с].

Супутні захворювання: підвищений артеріальний тиск (гіпертонічна хвороба), атеросклероз, хвороби серця, ревматичні захворювання, хронічні інфекційні захворювання, порушення згортання крові, захворювання крові [Сомов Е.Е. Глазные болезни и травмы. – СПб: СПб мед. издательство.–2001.–236 с].

Основні методи лікування: судинорозширювальні, протизгортальні, антитромболітики, препарати, що знижують артеріальний тиск [Сомов Е.Е. Глазные болезни и травмы. – СПб: СПб мед. издательство.–2001.–236 с.].

Показання №9: Порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху.

Поширеність: 360 мільйонів людей у світі страждають від втрати слуху. Найбільша поширеність - у Південній Азії, Тихоокеанському регіоні Азії, в Африці на південь від Сахари.

Демографічні дані: кожна третя людина у віці старше 65 років страждає на втрату слуху.

Супутні захворювання: підвищений артеріальний тиск (артеріальна гіпертензія), атеросклероз, вегето-судинна дистонія, післяінфарктний стан, аритмії та патології серця.

Фактори ризику: коливання артеріального тиску, різкі повороти голови, різка зміна положення тіла, підвищений артеріальний тиск, атеросклероз, хвороби серця, перенесені інсульти та інфаркти.

Основні методи лікування: лікування основного захворювання (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, вегетативно-судинна дистонія, стенози та оклюзії магістральних артерій голови та ін.), лікування периферичного та центрального запаморочення.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Результати лікування пентоксифіліном пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом (захворювання судин, яке веде до закриття їх просвіту) судин нижніх кінцівок і тазу II-III стадії представлені в звіті клінічного випробування, яке проводилося в 2007 році. Дослідження було відкрите, рандомізоване (з випадковим розподілом пацієнтів в групі) і порівняльне: вивчалася порівняльна ефективність препарату Латрен[®], розчин для інфузій 0,05 % в пляшках скляних по 200 мл виробництва ТОВ «Юрія-фарм» (Україна) і препарату Трентал ТМ, розчин для ін'єкцій в ампулах по 5 мл виробництва «Aventis Pharma» (Індія). У дослідженні брало участь 60 чоловік, по 30 осіб у кожній групі (чоловіки і жінки у віці 30-70 років) з встановленим діагнозом: облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок і тазу II-III стадії. Ефективність лікування оцінювали по збільшенню перфузії тканини (кровопостачання) ураженої кінцівки за даними лазерної доплерівської флоуметрії (метод дослідження кровотоку в судинах). Результати дослідження показали позитивний вплив досліджуваних препаратів на стан артеріального кровотоку судин нижніх кінцівок. В обох групах випробовуваних відбулося достовірне

збільшення величини перфузії (в основній групі з $39,1 \pm 4,5$ до $48,9 \pm 5,7$; в контрольній групі з $41,4 \pm 3$ до $52,7 \pm 5,3$), при цьому достовірних відмінностей між групами не було [Отчет о проведенном клиническом исследовании «Открытое исследование по сравнительной оценке эффективности и переносимости препарата Латрен®, р-р для инфузий 0,05% в бутылках стеклянных по 200 мл производства ООО «Юрия-Фарм» и препарата Трентал ТМ, р-р для инъекций в ампулах по 5 мл производства «Aventis Pharma», Индия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей». – Институт хирургии и трансплантологии АМН Украины. – 2007 г. – 20 с.]

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 60 пацієнтів з діабетичною периферичною нейропатією були рандомізовані у дві групи. Основна група отримувала вітамін В₁ (100 мг двічі на день) та пентоксифілін (400 мг двічі на день), а контрольна група отримувала вітамін В₁ (100 мг двічі на день) та плацебо (двічі на день) протягом 2 місяців. До і після лікування симптоми дистальної полінейропатії реєструвались за допомогою інструменту скринінгу нейропатії. ANCOVA, парний t-тест, непарний t-тест та точний тест Фішера були використані для порівняння змін симптомів та ознак дистальної полінейропатії. Результати: середній вік пацієнтів становив $57,1 \pm 8,02$ років. Не було істотної різниці між двома групами щодо базових змінних. Під час дослідження артеріальний тиск, індекс маси тіла та глюкоза крові суттєво не змінювалися. У групі пентоксифіліну було відзначено значне покращення перебігу периферичної нейропатії порівняно з групою плацебо ($P = 0,042$). Висновок: дослідження показало, що пентоксифілін може бути ефективним у зменшенні симптомів дистальної діабетичної нейропатії (Frahad Hosseini et al, 2019) [Effect of pentoxifylline on diabetic distal polyneuropathy in type 2 diabetic patients: A randomized trial, Frahad Hosseini, Abolfazl Mohammadbeigi, Mohammad Aghaali, Razieh Borujerdi, and Mahmoud Parham, 2019].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

У дослідженні не брали участь пацієнти до 30 років, пацієнти старше 70 років, вагітні та жінки, що годують груддю, пацієнти з порушенням функції печінки, нирок, серцево-судинної системи, пацієнти не європейського походження. У цих пацієнтів можуть варіювати параметри фармакокінетики пентоксифіліну, що може спричинити його передозування або недостатню ефективність, тому результати лікування у них можуть відрізнятися. Інформація про це внесена в інструкцію для медичного застосування [Отчет о проведенном клиническом исследовании «Открытое исследование по сравнительной оценке эффективности и переносимости препарата Латрен®, р-р для инфузий 0,05% в бутылках стеклянных по 200 мл производства ООО «Юрия-Фарм» и препарата Трентал ТМ, р-р для инъекций в ампулах по 5 мл производства «Aventis Pharma», Индия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей». – Институт хирургии и трансплантологии АМН Украины. – 2007 г. – 20 с.]

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Реакції підвищеної чутливості до	Алергічні реакції можуть	Наявність

<p>пентоксифіліну, інших метилксантинів або до інших компонентів препарату</p>	<p>бути різноманітними за своїми клінічними проявами аж до найбільш небезпечного для життя - анафілактичного шоку [Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study // International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. – Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003 Apr-May;12(3):195-202. Carballada F, Guitián L, Nuñez R, Lopez R, Pineda F, Boquete M. Anaphylaxis due to pentoxifylline // J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(6):457-8].</p>	<p>комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику, не застосовувати у пацієнтів групи ризику.</p>
<p>2. Посилення кровотечі у пацієнтів груп ризику (з масивною кровотечею, з обширним крововиливом у сітківку ока, з крововиливами в мозок, з виразкою шлунка та/або кишковими виразками, з геморагічним діатезом, у пацієнтів, які приймають інгібітори агрегації тромбоцитів або антивітамін К, у пацієнтів після недавнього оперативного лікування)</p>	<p>Пентоксифілін зменшує в'язкість крові, знижує згортання крові [Сомов Е.Е. Глазные болезни и травмы. – СПб: СПб мед. издательство.–2001.–236 с. Елисеева Т.О., Свиринов А.В., Бишеле Н.А., Бродская М.В. Сравнение клинической эффективности различных путей введения трентала при гипоксических состояниях заднего отрезка глаз // Вестник офтальмологии. – 2000. – №1. – С. 33-36. Мойжиш Я. Помфи М. Ишемически реперфузионное повреждение слизистой желудка и протективное действие пентоксифиллина // Словакофарма ревью. – 1997. – Т.7, №1. – С. 24-27. Тургани П., Тургани М.</p>	<p>Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику, не застосовувати у пацієнтів групи ризику. При необхідності застосовувати під ретельним наглядом лікаря.</p>

	<p>Влияние пентоксифиллина на гемореологические параметры in vitro и in vivo // Словакофарма ревю. – 1992. – Т.2, №4. – С. 103-106. Acriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637-1648. Chodynicka B., Landanska H., Reduta T. Application of pentoxifylline to treatment of leg ulcers: a Polish multicenter study // Pol. Merkurusz. Lek. – 1999. – Vol.6, №36. – P. 322-325].</p>	
<p>3. Розвиток гіпоглікемії у пацієнтів груп ризику (з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні протидіабетичні засоби)</p>	<p>Ефект зниження рівня цукру в крові, властивий інсуліну або пероральних протидіабетичних засобів, може посилюватися. Тому пацієнти, які отримують медикаментозне лікування при цукровому діабеті, повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря [Демидов С.М., Лупанов К.В. Антидиабетические эффекты пентоксифиллина при экспериментальном сахарном диабете // Галиц. лікар. вісн. – 2002. – Т.9, №3.- С. 116-118. Flint H.H., Cotter M.A., Cameron N.E. Pentoxifylline effects on nerve conduction velocity and blood flow in diabetic rats // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol.182, №2. – P. 99-106].</p>	<p>Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.</p> <p>У разі виникнення подібного явища слід зменшити дозу інсуліну або пероральних антидіабетичних препаратів та ретельно спостерігати за пацієнтом.</p>
<p>4. Розвиток артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи ризику (зі зниженим</p>	<p>Пентоксифілін викликає слабку</p>	<p>Наявність комплексної та</p>

<p>артеріальним тиском, у пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, у пацієнтів з тяжкою формою ІХС або стенозом судин, які постачають кров до мозку)</p>	<p>судинорозширювальну дію, зменшує загальний периферичний судинний опір [Chodyncka B., Landanska H., Reduta T. Application of pentoxifylline to treatment of leg ulcers: a Polish multicenter study // Pol. Merkuriusz. Lek. – 1999. – Vol.6, №36. – P. 322-325. Бекетов О.И., Полевін И.В., Яценко И.А. Агапурин в профилактике и терапии цереброваскулярных нарушений // Лекарство. – 1999. – № 5-6. – С. 44-47. Олексюк А.Г. Сравнительная характеристика влияния нимотона и агапурина на состояние больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (ППНМК) // Укр. вестник психоневрологии. – 2001. – Т.9, Вип. 2. – С. 35-37. Jull A.V. Waters J., Arrol B. Oral pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers // Cochrane Database. Syst Rev. – 2000. – Vol.2. – CD001733.].</p>	<p>зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику, застосовувати під ретельним наглядом лікаря у пацієнтів груп ризику.</p>
<p>5. Розвиток апластичної анемії</p>	<p>Причина токсичного ефекту деяких лікарських засобів на клітини крові не завжди ясна, але може бути пов'язана з генетичними дефектами кровотворних клітин [Яблоницка К. Оценка безопасности назначения пентоксифиллина с терапевтической и профилактической целью //</p>	<p>Під час лікування необхідний регулярний контроль загального аналізу крові.</p>

	Словакофарма ревью. – 1998. – Т.8, №3. – С. 115-120].	
6. Розвиток артеріальної гіпертензії, стенокардії та аритмії у пацієнтів груп ризику (з вираженим атеросклерозом церебральних і коронарних судин при супутньої артеріальної гіпертензії та порушенні серцевого ритму)	Для пацієнтів з вираженим атеросклерозом церебральних і коронарних судин, особливо при супутній артеріальній гіпертензії та порушеннях серцевого ритму при прийомі препарату можливі напади стенокардії, аритмії та артеріальна гіпертензія [Сахарчук И.И., Ільницький Р.И. Применение милдроната и трентала в лечении нарушенной реологии и внутрисердечной гемодинамики у больных на хронический обструктивный бронхит // Счет. дело. – 1996. – № 1-2. – С. 122-125. The European Pentoxifylline Multi – Infarct Dementia (EPMID) Study Group: European Pentoxifylline Multi – Infarct Dementia Study // Europ Neurol. – 1996. – Vol.36. – P. 315-321].	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику, застосовувати під ретельним наглядом лікаря у пацієнтів груп ризику.
7. Передозування пентоксифіліну через знижений системний кліренс у пацієнтів груп ризику (із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або тяжкою дисфункцією печінки)	У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок екскреція метаболітів уповільнена. У пацієнтів з порушенням функції печінки відзначено подовження періоду напіввиведення пентоксифіліну [Paradowski P.T., Zeman K. Pentoxifylline // Post. Hig. Med. Dosw. – 1995. – Vol.49, № 2. – P. 201-220.	Необхідний ретельний контроль застосування ЛЗ Пентоксифілін у пацієнтів з нирковою недостатністю чи тяжкою дисфункцією печінки, оскільки виведення пентоксифіліну може бути уповільненим.

	Ward A., Clissord S.P. Pentoxifylline a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic officialy // Drugs. – 1987. – Vol.34. – P. 50-97].	
8. Розвиток ускладнень у пацієнтів групи ризику, які приймають лікування від системних захворювань (із захворюваннями сполучної тканини, включаючи системний червоний вовчак)	Є повідомлення про розвиток асептичного менінгіту у пацієнтів, що приймали лікування від системних захворювань (червоний вовчак, ревматоїдний поліартрит) одночасно з даного ризику, пентоксифіліном необхідно ретельно [Яблоницка К. Оценка безопасности назначения пентоксифиллина с терапевтической и профилактической целью // Словакофарма ревю. – 1998. – Т.8, №3. – С. 115-120].	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження ризику, зважувати співвідношення користі та можливих ризиків.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
9. Міжлікова взаємодія – Медичні помилки, пов'язані з одночасним призначенням ЛЗ Пентоксифілін з ЛЗ: інсулін або інші пероральні протидіабетичні засоби, антивітаміни К, антигіпертензивні засоби, теофілін, ципрофлоксацин, інгібітори агрегації тромбоцитів, циметидин, кеторолак).	Одночасне призначення ЛЗ Пентоксифілін з інсуліном або іншими пероральними протидіабетичними засобами; антивітамінами К; антигіпертензивними засобами; теофіліном; ципрофлоксацином; інгібіторами агрегації тромбоцитів; циметидином, кеторолаком може викликати різноманітні побічні реакції через фармакологічного взаємодії препаратів [Сахарчук И.И., Ильницький Р.И. Применение милдроната и трентала в лечении нарушений реологии и внутрисердечной гемодинамики у больных на хронический обструктивный бронхит // Счет. дело. – 1996. – № 1-2. – С. 122-125. Пентоксифиллин, раствор для инфузий. Режим доступа: http://pharmland.by/product/solutions/pentoksifillin-rastvor-dlya-infuziy-08-mgml.html .].

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
10. Застосування у дітей до 18 років.	Досвід застосування лікарського засобу Пентоксифілін дітям відсутній.
11. Застосування у вагітних жінок.	Досвід застосування препарату вагітним жінкам недостатній, але ніяких побічних ефектів в дослідженнях на тваринах виявлено не було. Призначати Пентоксифілін у період вагітності не рекомендується.

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

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: 1. Реакції підвищеної чутливості до пентоксифіліну, інших метилксантинів або до інших компонентів препарату.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку реакцій підвищеної чутливості до пентоксифіліну або до інших компонентів препарату при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Посилення кровотечі у пацієнтів груп ризику (з масивною кровотечею, з обширним крововиливом у сітківку ока, з крововиливами в мозок, з виразкою шлунка та/або кишковими виразками, з геморагічним діатезом, у пацієнтів, які приймають інгібітори агрегації тромбоцитів або антивітаміни К, у пацієнтів після недавнього оперативного лікування)

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку чи посилення кровотечі у пацієнтів груп ризику при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Розвиток гіпоглікемії у пацієнтів груп ризику (з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні протидіабетичні засоби)

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку гіпоглікемії у пацієнтів груп

ризиків (з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні протидіабетичні засоби) при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Розвиток артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи ризику (зі знизеним артеріальним тиском, у пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, у пацієнтів з тяжкою формою ІХС або стенозом судин, які постачають кров до мозку)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку гіпотонії при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Розвиток апластичної анемії

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку апластичної анемії при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6: Розвиток артеріальної гіпертензії, стенокардії та аритмії у пацієнтів груп ризику (з вираженим атеросклерозом церебральних і коронарних судин при супутньої артеріальної гіпертензії та порушенні серцевого ритму)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку артеріальної гіпертензії, стенокардії та аритмії у пацієнтів груп ризику (з вираженим атеросклерозом церебральних і коронарних судин при супутньої артеріальної гіпертензії та порушенні серцевого ритму) при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7: Передозування пентоксифіліну через знижений системний кліренс у пацієнтів груп ризику (із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або тяжкою дисфункцією печінки)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку передозування пентоксифіліну через знижений системний кліренс у пацієнтів груп ризику (із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або тяжкою дисфункцією печінки) при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 8: Розвиток ускладнень у пацієнтів групи ризику, які приймають лікування від системних захворювань (із захворюваннями сполучної тканини, включаючи системний червоний вовчак)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку ускладнень у пацієнтів з системними захворюваннями сполучної тканини) при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 9: Міжлікова взаємодія – Медичні помилки, пов'язані з одночасним призначенням ЛЗ Пентоксифілін з ЛЗ: інсулін або інші пероральні протидіабетичні засоби, антивітаміни К, антигіпертензивні засоби, теофілін, ципрофлоксацин, інгібітори агрегації тромбоцитів, циметидин, кеторолак).

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність медичних помилок та розвитку міжлікової взаємодії при застосуванні ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій, при цьому не зменшивши користі від його застосування.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 10: Відсутня інформація: Застосування у дітей до 18 років

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування у дітей ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 11: Застосування у вагітних жінок.

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку побічних реакцій у вагітних жінок ЛЗ Пентоксифілін, розчин для ін'єкцій.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

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

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	26.06.2017	Важливі ідентифіковані ризики <ul style="list-style-type: none">– Реакції підвищеної чутливості до пентоксифіліну, інших метилксантинів або до інших компонентів препарату;– Посилення кровотечі у пацієнтів груп ризику (з масивною кровотечею, з обширним крововиливом у сітківку ока, з крововиливами в мозок, з виразкою шлунка та/або кишковими виразками, з геморагічним діатезом, у пацієнтів, які приймають інгібітори агрегації тромбоцитів або антивітамін К, у пацієнтів після недавнього оперативного лікування);– Розвиток гіпоглікемії у пацієнтів груп ризику (з цукровим діабетом, які приймають інсулін або пероральні протидіабетичні засоби);– Розвиток артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи ризику (зі зниженим артеріальним тиском, у пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, у пацієнтів з	Реєстрація

		<p>тяжкою формою ІХС або стенозом судин, які постачають кров до мозку);</p> <ul style="list-style-type: none"> – Розвиток апластичної анемії; – Розвиток артеріальної гіпертензії, стенокардії та аритмії у пацієнтів груп ризику (з вираженим атеросклерозом церебральних і коронарних судин при супутній артеріальній гіпертензії та порушенні серцевого ритму); – Передозування пентоксифіліну через знижений системний кліренс у пацієнтів груп ризику (із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) або тяжкою дисфункцією печінки) – Розвиток ускладнень у пацієнтів групи ризику, які приймають лікування від системних захворювань (із захворюваннями сполучної тканини, включаючи системний червоний вовчак) <p>Важливі потенційні ризики</p> <p>Міжлікова взаємодія – Медичні помилки, пов'язані з одночасним призначенням ЛЗ Пентоксифілін з ЛЗ: інсулін або інші пероральні протидіабетичні засоби, антивітаміни К, антигіпертензивні засоби, теофілін, ципрофлоксацин, інгібітори агрегації тромбоцитів, циметидин, кеторолак).</p> <p>Важлива відсутня інформація</p> <p>Застосування у дітей до 18 років; Застосування у вагітних жінок.</p>	
2.0	31.12.2021	Ризики без змін	<p>Оновлено</p> <p>Частина V у зв'язку з доданою інформацією щодо рутинних заходів з мінімізації ризиків – враховано нове протипоказання – тяжкі серцеві аритмії та додавання інформації про міжлікову</p>

			взаємодію з кеторолаком, мелоксикамом, нітратами, еритроміцином
--	--	--	---