

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### ВАЗИТРЕН, розчин для ін'єкцій, 20 мг/мл

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Вазитрен, розчин для ін'єкцій – лікарський засіб, який застосовують для лікування порушень мозкового та периферичного кровообігу. Діючою речовиною є пентоксифілін.

Атеросклеротична енцефалопатія виникає внаслідок відкладення холестерину на внутрішній поверхні судин головного мозку, що викликає закупорку судин. Головний мозок перестає отримувати необхідну кількість кисню та поживних компонентів. В результаті цього виникають структурні зміни органу. Початкова стадія хвороби не має специфічних ознак. Поступово відбувається прогресування недуги, порушується мова, погіршуються зір та слух, з'являється головний біль. В тяжких випадках з'являються паралічи. Атеросклеротична енцефалопатія частіше за все діагностується у чоловіків. Фактором ризику є також вік. Чим старша людина, тим вище ризик розвитку хвороби.

Ішемічний інсульт (інфаркт мозку) – це гостре порушення мозкового кровообігу, обумовлене зниженням прохідності великих судин головного мозку, що призводить до тривалої нестачі кровопостачання та необоротним змінам мозкових тканин в зоні кровопостачання ураженої судини. Відбувається стійке ураження головного мозку, яке характеризується настанням раптових неврологічних порушень або загальномозкових порушень, які зберігаються понад 24 години або призводять до смерті хворого у короткий проміжок часу. Інсульт проявляється раптовою слабкістю в кінцівках, асиметрією обличчя, порушеннями свідомості, мови та зору, запамороченням, розладами координації рухів.

Дисциркуляторна енцефалопатія – ураження головного мозку, яке виникає в результаті повільно прогресуючого хронічного порушення мозкового кровообігу. Це захворювання є широко розповсюдженим в неврології. На дисциркуляторну енцефалопатію страждають приблизно 5-6% населення. Причинами цього захворювання можуть бути атеросклероз судин мозку, непостійне (стрибкоподібне) підвищення артеріального тиску при різних захворюваннях, цукровий діабет, порушення серцевого ритму, зловживання алкоголем та куріння, ендокринні захворювання, стрес.

Порушення периферичного кровообігу характеризуються недостатнім кровопостачанням будь-якої ділянки тіла, тканини або органу. Такі порушення можуть бути спричинені цукровим діабетом, відкладенням холестерину на внутрішній поверхні судин (атеросклерозі), запаленнями. При цукровому діабеті відбувається ураження нервових волокон, при атеросклерозі відбувається порушення кровотоку внаслідок холестеринових відкладень, при запаленнях відбувається порушення проникливості судин внаслідок ураження судинної стінки і накопичення ексудату (рідини, що виходить із судин) в різних порожнинах організму.

Трофічні розлади виникають у тканинах в результаті порушення тканинного живлення та запального процесу. Розвивається ущільнення підшкірної клітковини, потоншення і потемніння шкіри з подальшим формуванням трофічної виразки. Така виразка може існувати тривалий час, бути стійкою до лікування та дуже повільно закриватися. Трофічні розлади різко збільшують терміни лікування та знижують його ефективність. Трофічні розлади зустрічаються не тільки у літніх людей, близько 15% хворих у віці до 40 років при наявності вираженого ураження великих підшкірних вен мають трофічні розлади.

Облітеруючий ендартеріт – хронічне захворювання судин з переважним ураженням судин ніг. При цьому захворюванні відбувається звуження судин навіть до повного закриття їх просвіту з омертвінням тканин, що позбавлені кровопостачання. Основними симптомами захворювання є: надмірна втомлюваність навіть після коротких прогулянок, біль в ногах без сильних фізичних навантажень, набряки, відчуття оніміння в ногах, «мурашки» по шкірі, судоми, помітна блідість шкіри, поява виразок. Однією із характерних

ознак є зміна ходи. Її називають переміжною кульгавістю. Хворі пересуваються з постійними зупинками.

Хвороба Рейно - хвороба, яка характеризується симетричними двосторонніми нападами подібними спазмами артерій пальців кисті, рідше стоп і проявляється блідістю, болями і онімінням. Хворіють переважно жінки 20-40 років, 3-4 % населення. Періодично виникають зміни кольору і/або неприємні відчуття в пальцях рук та ніг, які з'являються на холоді або при емоційному напруженні, оніміння пальців, поколювання в кінчиках, синюшність, знижена температура м'яких тканин пальців. Найчастіше симптоми проявляються на 2-5 пальцях рук та ніг, рідше на інших виступаючих частинах тіла (ніс, вуха, підборіддя). Часто люди не надають значення проявам хвороби аж доки на пальцях не з'являється виразки.

Порушення кровообігу ока можуть мати гострий та хронічний характер. Гострі порушення в судинах сітківки - це стани, що призводять до тяжких форм патології ока, супроводжуються зниженням зорових функцій та є однією з основних причин слабкості та сліпоти. Розповсюдженість гострих порушень кровообігу в судинах сітківки становить від 1,3-1,6 % до 3,1-4,6 %. Причинами розвитку захворювання можуть бути серцево-судинні, ендокринні, інфекційно-токсичні захворювання, порушення в системі згортання крові, травми голови, шиї та ока. Причинами хронічних порушень кровообігу ока частіше за все є гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет. Процес розвитку хронічного захворювання відбувається протягом тривалого часу. Спочатку відзначається незначне зниження гостроти зору і звуження поля зору. Приблизно через 4-6 років відбувається подальше зниження зору та прогресує звуження поля зору. Потім у хворих розвивається часткова атрофія зорового нерва.

Порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу можуть проявлятися постійними нападами запаморочення, що супроводжуються нудотою та блюванням. Запаморочення можуть бути такої сили, що хворому важко стояти та сидіти. Зазвичай, такі напади можуть тривати близько трьох хвилин. У хворих також відмічаються закладеність вуха, відчуття розпирання та шуму у вусі. Порушуються координація та рівновага, знижується слух, з'являється задишка, тахікардія, шкірні покриви бліді. Порушення слуху мають прогресуючий характер. Зниження слуху збільшується з кожним новим нападом та може призвести до повної глухоти.

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

Пентоксифілін є ефективним засобом для лікування венозних виразок нижніх кінцівок, які інколи дуже повільно загоюються. Для лікування венозної недостатності широко застосовують компресію, але вона можлива не у всіх випадках. За даними результатів 11 контрольованих досліджень, в яких пентоксифілін порівнювали з плацебо або відсутністю лікування ( $\pm$  компресія), застосування пентоксифіліну сприяло більш швидкому загоєнню виразок або значному покращанню стану хворого [1]. Більш висока ефективність пентоксифіліну не залежала від проведення компресії. За думкою авторів досліджень, виконаних експертами Cochrane Collaboration, пентоксифілін може слугувати додатком до компресії нижніх кінцівок при лікуванні венозних виразок та ефективний при відсутності компресії.

В європейському дослідженні ефективність пентоксифіліну вивчали у 289 пацієнтів з мультиінфарктною деменцією [2]. Лікування пентоксифіліном по 400 мг 3 рази на добу або плацебо продовжували протягом 9 міс. Для оцінки ефективності терапії застосовували різні оціночні шкали (GBS, SCAG, MMSE та ін.). В порівнянні з плацебо лікування пентоксифіліном показало значні позитивні результати. Позитивні результати були отримані за шкалами, які відображали інтелектуальну та пізнавальну (когнітивну) функції.

Проведений відкритий порівняльний аналіз 3-х річного спостереження застосування препарату Трентал (пентоксифілін) у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) [3]. На початковому етапі дослідження [4] спостерігали 57 хворих (27 чоловіків, 29 жінок)

у віці  $63,1 \pm 5,8$  років з ДЕ, які отримували пентоксифілін (таблетки) по 100 мг 3 рази в день. Хворі знаходились під наглядом протягом 8 місяців з проведенням двох курсів лікування по 2 місяці: в 1–2-й та 7–8-й місяці спостереження. Всього в подальшому були обстежені 132 пацієнти (68 чоловіків, 64 жінки) у віці  $67,3 \pm 5,1$  роки з ДЕ III стадії, які отримували пентоксифілін по 400 мг на добу на фоні базової терапії [3]. Тривалість курсів лікування становила 2 місяці. На фоні лікування, що проводилося (три курси на рік) у пацієнтів спостерігалася стабілізація протікання хронічної церебральної судинної недостатності, знижувався ризик виникнення інсульту в порівнянні з контрольною групою, яка отримувала базову терапію (ацетилсаліцилова кислота + дипіридамо́л, бетаксолло́л, гліци́н), приблизно в 2 рази.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутній достатній досвід застосування пентоксифіліну у період вагітності. Не слід призначати Вазитрен під час вагітності.

Відомо, що пентоксифілін у незначних кількостях проникає у грудне молоко. Якщо призначається лікування пентоксифіліном, годування груддю необхідно припинити.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні алергічні реакції (Гіперчутливість до пентоксифіліну та інших метилксантинів, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до анафілактичного шоку)	При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, інколи тяжкі, у тому числі, анафілактичні та анафілактоїдні реакції (включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм)	Застосування препарату протипоказане при гіперчутливості до пентоксифіліну та інших метилксантинів або до будь-якого компонента препарату. При перших ознаках розвитку анафілактичної/анафілактоїдної реакції слід негайно припинити інфузію пентоксифіліну та звернутися за допомогою до лікаря.
Посилення кровотечі у пацієнтів з наявною масивною кровотечею або з обширним крововиливом у сітківку ока, або при крововиливах у мозок	При застосуванні препарату існує ризик посилення кровотечі у пацієнтів з вже наявною масивною кровотечею або з обширним крововиливом у сітківку ока, або при крововиливах у мозок	Застосування препарату протипоказане пацієнтам з наявною масивною кровотечею або з обширним крововиливом у сітківку ока, або при крововиливах у мозок. Якщо під час лікування пентоксифіліном відбувається крововилив у сітківку ока, застосування лікарського засобу слід одразу припинити: - у гострий період інфаркту міокарда;

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- з виразкою шлунку та/або кишковими виразками;</li> <li>- з геморагічним діатезом.</li> </ul> <p>Необхідне особливо уважне спостереження для пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- з високою схильністю до кровотеч, зумовленою, наприклад, лікуванням антикоагулянтами або порушеннями згортання крові.</li> </ul>
Важкі алергічні реакції шкіри та слизових оболонок (Тяжкі ураження шкіри, включаючи токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона)	При застосуванні ондансетрону можуть виникнути небезпечні для життя тяжкі ураження шкіри та слизових оболонок, такі як токсичні висипання, зокрема, токсичний епідермальний некроліз(синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона	Застереження про те, що при застосуванні препарату можливе виникнення токсичного епідермального некролізу (синдром Лайєлла) та синдрому Стівенса-Джонсона

#### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Застосування в особливих групах пацієнтів (пацієнти з нирковою недостатністю та тяжкими порушеннями функцій нирок; з тяжкою дисфункцією печінки та порушеннями функції печінки; з хронічною серцевою недостатністю; хворі на системний червоний вовчак або інші захворювання сполучної тканини; з тяжкими серцевими аритміями; з артеріальною гіпотензією; з вираженим атеросклерозом церебральних та коронарних судин; після оперативного лікування; з високим ризиком при зниженні артеріального тиску)	<p>У разі застосування пентоксифіліну у пацієнтів із нирковою недостатністю або тяжкою дисфункцією печінки виведення пентоксифіліну може бути уповільнене. Потрібен належний моніторинг.</p> <p>У разі застосування пентоксифіліну пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю попередньо слід досягти фази компенсації кровообігу.</p> <p>Хворим на системний червоний вовчак (СЧВ) або на інші захворювання сполучної тканини пентоксифілін може призначатися тільки після ґрунтового аналізу можливих ризиків і користі.</p> <p>Необхідне особливо уважне спостереження також для пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- з тяжкими серцевими аритміями;</li> <li>- з артеріальною гіпотензією;</li> <li>- з вираженим атеросклерозом церебральних та коронарних судин, особливо при супутній артеріальній гіпертензії та порушеннях серцевого ритму. У цих пацієнтів при прийомі препарату можливі напади стенокардії, аритмії та артеріальна гіпертензія;</li> <li>- які нещодавно перенесли оперативне лікування (існує підвищений ризик виникнення кровотечі, у</li> </ul>

	<p>зв'язку з чим потрібен систематичний контроль рівня гемоглобіну та гематокриту);</p> <p>- для яких зниження артеріального тиску становить високий ризик (наприклад пацієнтів з тяжкою ішемічною хворобою серця або стенозом судин, які постачають кров до мозку).</p>
<p>Небажане одночасне застосування з іншими лікарськими засобами (Виникнення небажаних лікарських взаємодій)</p>	<p>У пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет і отримують лікування інсуліном або пероральними антидіабетичними лікарськими засобами, можливе посилення впливу цих препаратів на рівень цукру у крові при застосуванні високих доз пентоксифіліну. У цих випадках слід зменшити дозу інсуліну або пероральних антидіабетичних засобів і особливо ретельно доглядати за пацієнтом.</p> <p>У пацієнтів, які одночасно отримують лікування пентоксифіліном та лікарськими засобами, що пригнічують згортання крові та утворення тромбів, можливе посилення пригнічення згортання крові. Тому, при призначенні або зміні дозування пентоксифіліну, рекомендується проводити контроль протизгортальної активності у цієї групи пацієнтів.</p> <p>Пентоксифілін може посилювати зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призначають для зниження артеріального тиску.</p> <p>Супутнє застосування пентоксифіліну і теофіліну у деяких пацієнтів може призводити до зростання рівня теофіліну у крові. Тому можливе збільшення частоти та посилення проявів побічних реакцій теофіліну.</p> <p>У деяких пацієнтів одночасне застосування з ципрофлоксацином може призводити до підвищення концентрації пентоксифіліну в сироватці крові. Як наслідок, може зростати частота і вираженість побічних реакцій, пов'язаних з одночасним застосуванням препаратів.</p> <p>Можливий сумарний ефект пентоксифіліну з інгібіторами агрегації тромбоцитів (лікарськими засобами, що уповільнюють злипання тромбоцитів): через підвищений ризик виникнення кровотечі, одночасне застосування інгібіторів агрегації тромбоцитів (наприклад, клопідогрелю, ептіфібатиду, тирофібану, епопростенолу, ілопросту, абциксимабу, анагреліду, НПЗП, крім селективних інгібіторів ЦОГ-2, ацетилсаліцилатів [АСК/ЛАС], тиклопідину, дипіридамолу) з пентоксифіліном слід проводити з обережністю.</p> <p>Одночасне застосування з циметидином може підвищувати концентрацію пентоксифіліну та метаболіту I у плазмі крові.</p>

Часткове або повне припинення утворення всіх клітин крові (Апластична анемія)	Під час лікування пентоксифіліном існує ризик розвитку апластичної анемії, що може мати летальний наслідок. Тому потрібен регулярний загальний аналіз крові.
---	--

#### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування у період вагітності	Відсутній достатній досвід застосування пентоксифіліну у період вагітності. Не слід призначати пентоксифілін під час вагітності
Застосування під час годування груддю	Пентоксифілін у незначних кількостях проникає у грудне молоко. Якщо призначається лікування пентоксифіліном, годування груддю необхідно припинити.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять 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.

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

Проведення нових досліджень не планується.

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

Не надається.