

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ:

СЕМПРАВИЛ®, таблетки, вкриті плівковою  
оболонкою, по 20 мг

Paroxetine

### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Великий депресивний розлад (ВДР) або клінічна депресія – це захворювання, при якому людина тривалий час (не менше двох тижнів) відчувається пригнічено, втрачає інтерес до занять, які раніше приносили задоволення, а також не може робити повсякденні справи. ВДР – одна з найчастіших форм психічної патології, що виявляється у хворих на соматичні і неврологічні захворювання. Наукові дослідження свідчать, що ВДР є основною причиною інвалідності серед молодих людей (віком від 18 до 24 років), часто призводить до травмування на виробництві та пропусків робочих днів.

За даними літератури, поширеність розладів депресивного спектру у країнах Європи і США становить на сьогодні близько 5–10%. Їх поширеність впродовж життя становить 16%, 12 місяців – близько 7% (*Ebmeier et al., 2006; Kessler et al., 2003*). У загальній медичній практиці частота депресій сягає 22–33%. ДР є однією з основних причин непрацездатності (*ВООЗ, 2002*). Від 45 до 60 % випадків самогубств відбувається в депресивному стані.

За даними, на які посилається ВООЗ, понад 264 мільйони людей у світі хворіють на депресію, захворювання частіше розпочинається у віці від 20 до 30 років (*Ebmeier et al., 2006*). Ще у 60–70-ті рр. минулого століття пік захворювання на депресію припадав на вік 30–40 років, але сьогодні депресія різко «помолодшала» і вражає осіб віком до 25 років. Жінки хворіють на депресію вдвічі частіше, ніж чоловіки (20–26 та 8–12% відповідно), проте ці дані можуть бути зумовлені тим, що чоловіки менше звертаються за медичною допомогою. У 60 % при неадекватній терапії спостерігаються повторні депресивні епізоди.

Тривожні розлади (ТР) — це група близьких, але водночас різних за походженням психопатологічних станів. За результатами епідеміологічних досліджень, ТР належать до найбільш поширених форм психічної патології, що зустрічаються протягом життя приблизно у 25% населення. Попри відносно неглибокий рівень психічних порушень ТР можуть суттєво порушувати як суб'єктивну якість життя, так соціальну адаптацію та працездатність.

До основних різновидів ТР належать панічний розлад (ПР), генералізований тривожний розлад (ГТР), соціальна фобія (СФ), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) та obsесивно-компульсивний розлад (ОКР). Відомо, що в ізольованому вигляді кожен із цих станів зустрічається рідше, ніж у супроводі одного чи кількох інших розладів тривожного спектру. Також висока частота поєднання ТР з депресіями, біполярним афективним розладом, алкоголізмом, наркоманіями та токсикоманіями. Супутні психічні розлади погіршують прогноз ТР і ускладнюють їхню терапію. ТР зустрічаються у 30–40% хворих, які звертаються до лікарів загальної медичної практики.

Obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) – поширений психічний розлад, що характеризується нав'язливими думками, спогадами, рухами й діями, а також різноманітними патологічними страхами (фобіями), які потребують певних зусиль для боротьби з ними і спричиняють дистрес і суттєве погіршення якості життя пацієнта

Поширеність ОКР протягом життя становить приблизно 2%. Маніфестує захворювання поступово після тривалої латентної фази, що триває до 10 років. Початок захворювання зазвичай припадає на вік 14–24 років. ОКР має тенденцію до хронічного перебігу, нерідко виявляючи резистентність до лікування та суттєво ускладнюючи повсякденну активність. Поширеність згаданого захворювання становить приблизно 1–3:100 (у дорослих) і 1:200–500 (у дітей та підлітків). Захворювання зустрічається приблизно однаковою мірою як у чоловіків, так і у жінок.

Панічний розлад із супутньою агорафобією або без неї.

Основний прояв *панічного розладу* – панічні атаки – напади раптового вкрай інтенсивного страху, що виникає і наростає протягом декількох хвилин у супроводі комплексу вегетативних розладів (вегетативний криз – серцебиття, відчуття задухи, пітливість, запаморочення). Під час панічної атаки хворі бояться раптової смерті, втрати свідомості чи божевілля (втрати контролю над собою). Панічна атака продовжується в межах 2–10 хвилин. У частини хворих панічний розлад ускладнюється агорафобією – страхом та уникненням ситуацій, з якими хворий пов'язує виникнення панічних нападів та в яких може опинитися у безпорадному становищі. Найчастіше проявляється страхом перебування у громадському транспорті, задушливих приміщеннях та в юрбі.

Відповідно до даних міжнародних публікацій, поширеність панічного розладу протягом життя становить 2–3%. Зазвичай панічний розлад маніфестує у віці від 20 до 30 років, у жінок – в 2–3 рази частіше.

Соціально-тривожний розлад / соціальні фобії (СФ) проявляються страхом опинитися в центрі уваги, що супроводжується побоюваннями негативної оцінки оточуючими та уникненнями публічних ситуацій.

Найчастіше розлад маніфестує у віці 14–18 років. Спалахи тривоги провокуються соціальними ситуаціями, наприклад, при публічних виступах (іспити в школі, вихід на сцену), прийомі їжі в громадському місці, листуванні або телефонній розмові в присутності інших людей.

СФ дуже поширена (приблизно 6%). Більше однієї особи з кожних восьми страждатимуть цим розладом у певний момент свого життя. Значно більшій кількості людей притаманні ознаки сором'язливості, які не виражені настільки, щоб називатися соціальною фобією. Цей розлад удвічі частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. Утім радше чоловіки схильні шукати допомоги для вирішення цієї проблеми. Соціальна фобія зазвичай починає розвиватися у ранньому підлітковому або юнацькому віці, але може проявитися і значно раніше. Якщо люди не отримують допомоги, проблема може тривати роками.

Генералізований тривожний розлад (ГТР) – різновид неврозу, що характеризується загальною стійкою тривогою, не пов'язаною з певними об'єктами або ситуаціями. Часто супроводжується скаргами на постійну нервозність, тремтіння, м'язову напругу, пітливість, серцебиття, запаморочення і дискомфорт у ділянці сонячного сплетіння. У багатьох випадках пов'язаний із хронічним середовищним стресом.

Дані щодо поширеності ГТР у світі варіюють у межах 0,8–6,4 %. Зазвичай жінки в 1,5–2,5 разу частіше, ніж чоловіки, страждають на ГТР. В Україні, за даними досліджень, річна поширеність тривожних розладів становить близько 4%, а пожиттєва – 6–8%. В Україні серед чоловіків найбільш поширений генералізований тривожний розлад, а серед жінок – панічний розлад. Показники пожиттєвої і річної поширеності цих патологій становлять відповідно 1,32% і 0,68% (ГТР у чоловіків), та 2,91% і 1,94% (панічний розлад у жінок).

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – психічний та поведінковий розлад, який виникає внаслідок травматичного досвіду та є порушенням адаптації психіки. ПТСР розвивається після впливу психотравмуючого фактора надзвичайної інтенсивності (військові дії, природні катастрофи, терористичні акти, акти насильства). Не у всіх людей, які зазнали травматичних подій, розвинеться ПТСР. Зокрема, приблизно 16% населення стикається з природними катастрофами, з них 4% хворіють на ПТСР. Значно вище захворюваність на ПТСР в осіб, які побували в заручниках. За даними різних авторів, вона перебуває у межах 50–100%.

Вважається, що середні показники поширеності ПТСР в умовах військового часу від 15 до 30% цілком рівні високим показникам ПТСР у жертв злочинів – 15–50%. Тоді як загальна поширеність ПТСР після важкого стресу у мирні часи становить лише 0,5–1,2%.

Ризик розвитку ПТСР, за різними даними, вищий у ветеранів бойових дій. Американське дослідження свідчить, що у майже 13% ветеранів США було виявлено ПТСР. При цьому 87% ветеранів повідомляли про досвід щонайменше однієї травматичної події. Тим часом серед усього населення США посттравматичний розлад протягом життя мають 6,8% людей.

Ще одне американське дослідження виявило ПТСР у 15% чоловіків – учасників бойових дій. Серед жінок – учасниць боєвих дій таких було 8,5%. Серед тих, хто брав участь у високоінтенсивних боях, ПТСР відзначали у 35, % чоловіків та 17,5% жінок. Упродовж життя цей показник серед чоловіків та жінок становив 30,9% та 26,9% відповідно. Тобто, незалежно від інтенсивності бойових дій, кожен третій-четвертий військовий стикався з ПТСР. Згідно з українським дослідженням, серед військових – учасників бойових дій та медичного персоналу, який першим надавав допомогу пораненим бійцям, клінічно значимі симптоми ПТСР мали 20% обстежуваних.

## VI.2.2 Резюме результатів лікування.

### Великий депресивний розлад (ВДР).

Ефективність пароксетину, діючої речовини лікарськоо засобу (ЛЗ) Семправил®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг (Семправил®), в лікуванні ВДР була продемонстрована у плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні (КД) *Rickels K. et al. (1989)* за участі 111 амбулаторних пацієнтів відповідного профілю. Було встановлено, що лікування пароксетином (середня доза 20 мг/добу; оцінювали через 2 та 6 тижнів лікування) призвело до значно більшого, ніж плацебо, покращення стану пацієнтів за шкалами Гамільтона (HAM-D), депресії Раскіна, глобальної імпресії (CGI) (56% проти 31% відповідно).

В іншому подвійному сліпому паралельному груповому плацебо-контрольованому КД *Claghorn J et al. (1992)* за участі пацієнтів із депресією, які протягом 6 тижнів отримували пароксетин, також було підтверджено його ефективність. Зокрема, в порівнянні з плацебо, в групі пароксетину було зафіксовано значно більшу кількість пацієнтів із клінічним поліпшенням стану ( $p < 0,05$ ) та зниженням симптомів за відповідними шкалами Гамільтона (HAM-D), глобальної імпресії (CGI) та шкалою тривоги Covi. Окрім того, повна клінічна відповідь за CGI спостерігалася у понад 40% пацієнтів.

### Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР).

Ефективність різних доз пароксетину (20, 40 або 60 мг) у лікуванні ОКР була продемонстрована в рамках 12-тижневого плацебо-контрольованого КД *Kunitoshi Kamijima et al., 2004* за участю 191 пацієнта відповідного профілю. Пароксетин був достовірно ефективніший за плацебо у всіх вивчених дозах (50% відповіді у групі пароксетину порівняно з 23,7% у групі плацебо).

В іншому 12-тижневому рандомізованому КД *Zohar J. et al., 1996* із залученням 406 пацієнтів пароксетину у різних дозах (10–60 мг) порівнювали з кломіпраміном та плацебо. Достовірні відмінності від плацебо реєструвалися на 6-му тижні як у групі пароксетину, так і в групі кломіпраміну, зокрема, 25%- редукція симптоматики відзначалась у 55% хворих обох груп.

Панічний розлад із супутньою агорафобією або без неї.

Ефективність пароксетину в лікуванні панічних розладів продемонстровано у рамках 12-тижневого КД *Ohrenberg et al., 1995* за участю 120 пацієнтів. По закінченню періоду спостереження була встановлена достовірна перевага пароксетину над плацебо ( $p < 0,05$ ) в ефективності, що оцінюється за редукцією числа панічних атак протягом 6 тижнів.

Ефективність різних доз пароксетину (10, 20, 40 мг/добу) в лікуванні панічних розладів було продемонстровано у подвійному плацебо-контрольованому КД *J C Ballenger et al., 1998* за участі 425 пацієнтів відповідного профілю. Зокрема, наприкінці терапії (10 тижнів), група 40 мг пароксетину зазнала значно більшого глобального поліпшення (у 86% випадків), ніж група плацебо, і значно більше покращення у частоті повних і обмежених симптомів панічних атак, інтенсивності нападів повної паніки, фобічного страху, занепокоєння та депресивних симптомів, які зазвичай проявляються на 4 тижні.

За даними 12-тижневого плацебо-контрольованого мультицентрового КД *LeCrubier et al., 1997* за участю 367 хворих на панічний розлад, пароксетин порівнювався з кломіпраміном і плацебо. Пароксетин випереджав кломіпрамін за часом реалізації терапевтичного ефекту: на 9-му тижні лікування частка хворих з повною редукцією панічних атак була достовірно більшою у групі пароксетину (51%), ніж у групах кломіпраміну (37%) та плацебо (32%).

Соціально-тривожний розлад / соціальні фобії.

Дані про ефективність пароксетину при соціальній фобії були отримані у подвійному сліпому плацебо-контрольованому КД *Stein, M. B., 1998* за участю 187 пацієнтів. Пароксетин застосовувався у дозі 20–50 мг. Достовірні відмінності з плацебо виявились за всіма досліджуваними параметрами, починаючи з 4-го тижня терапії, і зберігалися до кінця дослідження (55% у групі пароксетину та 23,9% у групі плацебо, відношення шансів [OR], 3,88; 95% довірчий інтервал [ДІ], 2.81–5.36). Окрім того, середні бали за шкалою соціальної тривожності Лібовіца були знижені на 39,1% у групі пароксетину порівняно з 17,4% у групі плацебо, різниця 21,7% (95% ДІ, 8,7–34,7%), на користь пароксетину.

В іншому КД за участю 290 пацієнтів (*Baldwin et al., 1999*) пароксетин був також ефективний при соціальній фобії, причому різницю між пароксетином і плацебо досягали ступеня статистичної достовірності також з 4-го тижня лікування. Пароксетин наприкінці 12-тижневого періоду дослідження спричинив значно більше зниження загального балу та відповіді на лікування, в порівнянні з плацебо, за відповідними шкалами: за шкалою соціальної тривожності Лібовіца (LSAS) (середня зміна від вихідного рівня: -29,4 проти -15,6;  $P < \text{або} = 0,001$ ) та шкалою клінічної глобальної імпресії (CGI) (65,7 % проти 32,4 %;  $P < 0,001$ ).

Генералізований тривожний розлад (ГТР).

Ефективність різних доз пароксетину (20 та 40 мг), у порівнянні з плацебо, була оцінена у КД *Rickels та ін. (2004)* із залученням 566 пацієнтів з ГТР. Після закінчення періоду спостереження (8 тижнів терапії) було встановлено, що в обох дозах препарат достовірно перевершував плацебо в зниженні загального балу за шкалою тривожності Гамільтона. Відповідь була досягнута у 62% і 68% пацієнтів, які отримували 20 і 40 мг пароксетину відповідно, порівняно з 46% відповіді в групі плацебо. Ремісію досягли 30% і 36% пацієнтів у групах пароксетину 20 і 40 мг відповідно, порівняно з 20% пацієнтів, які отримували плацебо.

Подібні результати також було отримано у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому КД *Pollack M.H. та in. (2001)*, метою якого було дослідити ефективність та безпеку пароксетину в амбулаторних пацієнтів із ГТР. Зокрема, на 8 тижні лікування група пароксетину мала значно більше зниження інтенсивності проявів симптомів ГТР за всіма пунктами відповідної шкали Гамільтона (НАМ-А), а також підшкали тривоги та шкали інвалідності Шихана (SDS). За показником тривожного настрою шкали НАМ-А, значно більшу ефективність пароксетину спостерігали з 1-го тижня терапії, в той час, як за шкалою SDS покращення в галузі «соціальне життя» спостерігалось лише на 4-му тижні.

#### Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).

Ефективність різних доз пароксетину (20 та 40 мг) в лікуванні пацієнтів з ПТСР була продемонстрована у плацебо-контрольованому КД *Randall D. et al, 2001* за участі 365 пацієнтів відповідного профілю. Пацієнти, які отримували пароксетин в обох групах дозування, продемонстрували значно більше покращення первинних показників у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо: 62% (група 20 мг/добу), 54% (40 мг/день), плацебо 37%. Окрім того, лікування пароксетином призвело до статистично значущого покращення (порівняно з плацебо) стану пацієнтів за всіма трьома групами симптомів ПТСР (повторне переживання, уникнення/заціпеніння та гіперзбудження), соціальними та професійними порушеннями та коморбідною депресією. Пароксетин був ефективним як для чоловіків, так і для жінок. Відповідь на лікування не змінювалася залежно від типу травми, часу після травми або тяжкості вихідного посттравматичного стресового розладу або симптомів депресії.

В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому КД *Tucker P., 2001*, за участі 307 пацієнтів із ПТСР, які протягом 12 тижнів отримували пароксетин (20–50 мг/день) та плацебо, також було підтверджено ефективність пароксетину. Покращення загальної оцінки за шкалою CAPS-2 спостерігалось для пароксетину з 4 тижня ( $p < 0,05$ ). Також більша частка пацієнтів, які отримували пароксетин, досягла відповіді ( $p < 0,001$ ) та ремісії ( $p = 0,008$ ) наприкінці 12 тижня. Поліпшення спостерігалось за всіма показниками (робота, соціальне життя, сімейне життя).

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

Немає даних щодо ефективності застосування пароксетину у дітей віком до 18 років.

### **VI.2.4. Резюме проблем безпеки.**

#### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Відсутні.

#### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Відсутні.

#### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Відсутня.

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

ЛЗ Семправил® має інструкцію для медичного застосування (ІМЗ), що містить інформацію про застосування ЛЗ, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ Семправил® не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Семправил® у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ Семправил® за власною ініціативою.

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

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
0.1	27/06/2022	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Семправил® був сформований заявником у рамках процедури реєстрації на підставі чинної на момент генерації плану управління ризиками (ПУР) інформації щодо специфікації з безпеки пароксетину.
1.0	04/02/2023	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Семправил® не змінювався.  Оновлення версії ПУР пов'язано із закінченням процедури реєстрації ЛЗ Семправил® (наказ МОЗ України від 04.02.2023 № 214).  Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР