

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі 24 мільйони людей, хворих на шизофренію. Шизофренія – це хронічне захворювання, що є однією з основних причин інвалідності у всьому світі. Популяційні дослідження свідчать, що поширеність шизофренії протягом життя у світі становить близько 1%. У чоловіків початок захворювання припадає на підлітковий вік (до 20 років), у жінок шизофренія починається у віці 20–30 років, рідко захворювання починається у дітей або у дорослих після 40 років. До 50 % хворих мають супутнє зловживання психоактивними речовинами, 72–90 % — нікотинову залежність. У хворих на шизофренію на 20 % коротша очікувана тривалість життя. Ризик скоєння суїциду становить 10 %. За даними 33 країн, середній коефіцієнт захворюваності на шизофренію, який в середньому становить 15,2 випадки на 100 тисяч населення, значно коливається - від 7,7 до 43,0 випадків. Шизофренія частіше розвивається у чоловіків, ніж у жінок (середній коефіцієнт ризику - 1,4). Слід зазначити, що імігранти у порівнянні з корінним населенням більш схильні до захворювання на шизофренію, те саме можна сказати і про городян у порівнянні з жителями сільської місцевості. У більш, ніж 80% випадків батьки пацієнтів з даним розладом не страждали на шизофренію, однак ризик розвитку захворювання значно зростає, якщо на це захворювання страждав хтось із батьків: один - 13%, обидва - 35-40%.

Біполярний розлад (БР), раніше відомий як маніакальна депресія, є психічним захворюванням, при якому періоди підвищеного настрою, енергії та активності (манії) змінюються періодами різкого спаду енергійності та активності (депресії). Біполярний розлад є досить поширеним, і в кожних 100 дорослих він буде діагностуватися у певний момент їх життя. Біполярні розлади можуть траплятися в будь-якому віці, хоча найчастіше розвиваються у віці 18-24 роки. Частота біполярного розладу у загальній популяції, за даними різних авторів, дуже коливається, при чому біполярний розлад вражає від 5% до 7% населення в усьому світі, а манія - від 0,4% до 1,6%. Захворюваність на цю патологію як у чоловіків, так і у жінок приблизно однакова, на відміну від інших розладів настрою. Перший епізод може виникнути у будь-якому віці, починаючи з дитинства і закінчуючи похилим віком. Частота епізодів і характер ремісій (ослаблень або зникнення симптомів) та загострень досить різноманітні, але ремісії мають тенденцію до скорочення з віком, а депресії стають частішими і тривалішими після середнього віку. У світі біполярні розлади входять до шістки найчастіших причин отримання інвалідності. Наразі існують дані, що кожен десятий хворий на БР закінчує життя самогубством. Хоча існує й інша небезпека — схильність до залежностей від алкоголю і психоактивних речовин.

#### VI.2.2. Резюме результатів лікування

Основою лікування шизофренії є застосування антипсихотичних ліків.

У мета-аналізі досліджень порівняльної ефективності та переносимості антипсихотичних засобів для комплексного лікування шизофренії, було проаналізовано 212 відповідних досліджень з даними 43 049 учасників. Всі 15 антипсихотичних препаратів першого та другого покоління виявилися значно ефективнішими, ніж плацебо. Різниця середніх значень для кветіапіну була 0,44 (0,35-0,52).

У рандомізованому порівняльному дослідженні ефективності, переносимості та безпеки (що оцінювалися за допомогою загальних показників короткої психіатричної

оціночної шкали (BPRS), частки випадків відміни лікування та виникнення побічних ефектів, відповідно) аналізували 5 атипових антипсихотичних засобів у пацієнтів з першим епізодом шизофренії, які раніше не застосовували дані препарати. 200 випадків лікування хворих на шизофренію були випадковим чином розподілені на 6-8 тижнів лікування арипіпразолом, рисперидоном, кветіапіном, оланзапіном або зипразидоном. Рисперидон був більш ефективним, ніж арипіпразол і оланзапін у лікуванні першої епізоду шизофренії. Дане дослідження виявило перевагу кветіапіну та оланзапіну над зипразидоном із значно менш вираженими екстрапірамідними побічними ефектами.

Подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження, проведене з метою оцінки ефективності і переносимості лікування кветіапіном і літію порівняно з плацебо для лікування великих депресивних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами. Кветіапін (300 або 600 мг/добу) виявився більш ефективним, ніж плацебо, для лікування епізодів гострої депресії, а літій значно не відрізнявся від плацебо щодо головних показників ефективності. Обидва види лікування добре переносилися пацієнтами.

У систематичному огляді було розглянуто ефективність і вплив тривалого застосування атипових антипсихотиків, порівняно з плацебо, літієм або вальпроатом. Первинними результатами були рецидиви (повернення епізодів манії та депресії) і припинення лікування. Клінічні дослідження були ідентифіковані за допомогою пошуку в базі даних PubMed, Embase, PsychInfo і Кохранівської бібліотеки. До огляду були включені тільки рандомізовані контрольовані дослідження (15) та дослідження за даними спостереження (1). Для антипсихотиків, як допоміжної терапії до препаратів літію або вальпроату, мета-аналізи показали, що лікування арипіпразолом (відносний ризик (RR) – показник, що дозволяє оцінити у скільки разів ймовірність захворювання вища у осіб, які піддалися дії чинника ризику, чим у тих, що не піддалися - 0,65), кветіапіном (RR: 0,38) або зипразидоном (RR: 0,62) зменшили загальний ризик рецидивів у пацієнтів. Допоміжна терапія кветіапіном виявилась єдиною, яка зменшує як маніакальні, так і депресивні епізоди. Для антипсихотиків у якості монотерапії було показано, що тільки кветіапін є кращим, ніж літій/вальпроат, для профілактики рецидивів маніакальних і депресивних епізодів.

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

Безпека застосування препарату КВЕТИКСОЛ під час вагітності і у період годування груддю не вивчалася, невідомими є дані щодо застосування препарату пацієнтами, які одночасно приймають серцево-судинні препарати, вальпроєву кислоту. Безпека та ефективність застосування препарату для лікування дітей (віком до 18 років) не досліджувалися, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні засоби
Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)  (симптоми, що характеризуються мимовільними рухами)	Кветіапін може викликати неконтрольовані рухи губ, язика, обличчя, кінцівок, мимовільні м'язові скорочення, включаючи складнощі при початку м'язових рухів, тремор,	Пацієнту слід негайно повідомити лікаря, якщо він відчує мимовільні ритмічні рухи губ, язика та обличчя, а лікарю слід розглянути питання про зниження дози препарату

	відчуття неспокою або м'язової скутості без больових відчуттів.	або припинення лікування Кветиксоллом.
Сонливість (непереборне бажання поспати в непризначений для сну час і відчуття меншої активності)	Лікування кветіапіном пов'язане із виникненням сонливості та асоційованих з нею симптомів, такими як седація (відчуття оніміння). Ці ефекти частіше зустрічаються, якщо кветіапін застосовується у комбінації із іншими препаратами (або алкоголем), що впливають на головний мозок.	Пацієнт повинен негайно проінформувати свого лікаря про сонливість, оскільки це може збільшити ризик випадкових травм (падіння) у пацієнтів літнього віку. Оскільки сонливість та седація можуть зустрічатися протягом лікування кветіапіном, пацієнтам слід утримуватися від керування автомобілем або роботи з іншими механічними засобами без попереднього обговорення цього з лікарем.
Збільшення маси тіла	Дуже часто повідомлялося про збільшення маси тіла у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном. Значне збільшення маси тіла може негативно впливати на здоров'я людини. Пацієнти із шизофренією можуть мати підвищений ризик набору зайвої ваги, що пов'язано із недостатністю вибору харчування та зниженим рівнем фізичної активності.	Перед початком лікування кветіапіном необхідно виміряти масу тіла та регулярно контролювати її протягом усього періоду лікування, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань або цукрового діабету. Міри щодо способу життя (такі як зміна харчування та збільшення навантажень) слід розглянути у випадку, якщо маса тіла значно підвищилася.
Зміни рівня ліпідів (зміни рівня жирів у крові)	Під час лікування кветіапіном, у пацієнтів може виникнути негативні	Рівень ліпідів крові повинен регулярно контролюватися.

	<p>наслідки змін певних типів ліпідів (жирів) в крові, тобто: тригліцеридів сироватки крові, загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), які виводять холестерин з крові, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які часто називають «поганим холестерином» через його провідну роль в процесі відкладення холестерину на судинній стінці.</p>	
<p>Гіперглікемія і цукровий діабет  (підвищений рівень цукру крові і діабет)</p>	<p>Гіперглікемія (високий рівень цукру в крові) та/або розвиток або загострення діабету іноді асоціюється з кетоацидозом (ускладнення, потенційно загрозливе для життя, у хворих на цукровий діабет) або комою (станом глибокої несвідомості, іноді зі смертельними наслідками, про яке рідко повідомлялося). У деяких випадках мало місце попереднє збільшення маси тіла, що може бути провокуючим фактором. Прояви і симптоми гіперглікемії: полідипсія (посилена спрага), поліурія (аномально великі обсяги гіпотонічної сечі), поліфагія (підвищений апетит) і слабкість.</p>	<p>Пацієнти, які лікуються кветіапіном, повинні регулярно оглядатися лікарем на предмет підвищення рівня цукру в крові. Особливої уваги при застосуванні препарату Кветиксол потребують хворі на цукровий діабет, при цьому необхідно регулярно моніторити рівень глюкози в крові у цих пацієнтів та пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань. Також слід регулярно контролювати масу тіла протягом усього періоду лікування препаратом Кветиксол.</p>
<p>Метаболічні фактори ризику</p>	<p>Враховуючи можливі зміни маси тіла, рівня глюкози та</p>	<p>Перед початком лікування і регулярно протягом курсу лікування слід</p>

	ліпідів в крові, у пацієнтів може відмічатися погіршення метаболічних факторів ризику: збільшення жирових відкладень навколо живота, негативні зміни ліпідів в крові, високий артеріальний тиск, збільшення рівня цукру в крові.	ретельно моніторити вагу пацієнта, рівень глюкози та ліпідів в крові.
--	--	---

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Цереброваскулярні побічні реакції у пацієнтів літнього віку  (побічні ефекти, пов'язані зі зниженою циркуляцією крові у головному мозку у людей похилого віку)	Кветіапін слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з відомими цереброваскулярними захворюваннями (інсультом). Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони мали інсульт в анамнезі, особливо якщо вони літнього віку, а також хворіють деменцією (втратою функції мозку). Особливої уваги при застосуванні кветіапіну потребують пацієнти з будь-якими факторами, що можуть сприяти виникненню інсульту, такі як підвищений артеріальний тиск, серцево-судинні порушення, або проблеми із кровоносними судинами головного мозку. Пацієнти із деменцією, що викликана інсультом, не повинні застосовувати кветіапін. Необхідно негайно звернутися до лікаря, якщо пацієнт або доглядач помічають раптову зміну психічного стану або раптової слабкості, оніміння обличчя, рук або ніг, особливо з одного боку, нерозбірливу мову, порушення мовлення або зору, навіть протягом короткого проміжку часу. Це можуть бути ознаки інсульту.

<p>Цереброваскулярні побічні реакції у пацієнтів молодого віку</p> <p>(побічні ефекти, пов'язані зі зниженою циркуляцією крові у головному мозку у людей молодшого віку)</p>	<p>Кветіапін слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з відомим цереброваскулярним захворюванням (інсультом). Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони мали інсульт раніше. Особливої уваги при застосуванні кветіапіну потребують пацієнти з будь-якими факторами, що можуть сприяти виникненню інсульту, такі як підвищений артеріальний тиск, серцево-судинні порушення, або проблеми із кровоносними судинами головного мозку. Пацієнти із деменцією, що викликана інсультом, не повинні застосовувати кветіапін. Необхідно негайно звернутися до лікаря, якщо пацієнт або доглядач помічають раптову зміну психічного стану або раптової слабкості, оніміння обличчя, рук або ніг, особливо з одного боку, нерозбірливу мову, порушення мовлення або зору, навіть протягом короткого проміжку часу. Це можуть бути ознаки інсульту.</p>
<p>Поліморфна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes) (дуже часте серцебиття, викликане порушенням функції одного з відділів серця – шлуночка, що пов'язане з порушеннями серцевого ритму)</p>	<p>У постмаркетинговому періоді повідомляли про нечасті випадки подовження інтервалу QT (порушення серцевого ритму), що спостерігалися при застосуванні кветіапіну у терапевтичних дозах і при передозуванні. Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід проявляти обережність, коли кветіапін призначають пацієнтам із захворюваннями серця та/або судин або наявністю серцевих захворювань в сімейному анамнезі, таких як серцева недостатність, аритмії, особливо аномалія, відома як подовження QT-інтервалу. Пацієнт повинен повідомити свого лікаря, якщо він/вона приймає будь-які ліки, що впливають на серцевий ритм, наприклад, препарати, які можуть викликати електролітний дисбаланс (спричиняти зниження рівнів калію або магнію), таких як діуретики (препарати, що збільшують вироблення сечі) або певні антибіотики.</p>
<p>Ішемічна хвороба серця (захворювання, що характеризується зниженим кровопостачанням до серця)</p>	<p>Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони мають або мали в анамнезі захворювання серця та/або кровоносних судин (або серцеві захворювання в сімейному анамнезі) і якщо вони мають поганий серцевий кровообіг.</p>
<p>Потенціал застосування не зареєстрованими показаннями та неправильного розрахунку і підбору дози (застосування всупереч передбаченого і неправильне дозування)</p>	<p>Пацієнт повинен застосовувати кветіапін лише відповідно до вказівок лікаря. У певних сумнівних випадках лікар або фармацевт повинен перевірити рекомендовану дозу препарату.</p>

<p>Суїцид та суїцидальність (думки про скоєння самогубства та спроби його здійснити)</p>	<p>Суїцид або суїцидальні думки є частими у пацієнтів із шизофренією. За пацієнтами із факторами високого ризику (наприклад, із попередніми спробами суїциду або зловживанням психоактивними речовинами в анамнезі) слід ретельно контролювати.</p>
<p>Неналежне застосування та зловживання</p>	<p>Повідомляли про випадки неправильного застосування кветіапіну та зловживання. Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони мають або мали проблеми зі зловживанням алкоголю або наркотиками.</p>

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування під час вагітності і у період годування груддю</p>	<p>Якщо пацієнтка вагітна або вважає, що може бути вагітною, або планує завагітніти, їй слід звернутися до лікаря або фармацевта перед початком застосування цього лікарського засобу. Кветіапін не можна застосовувати у випадку, якщо пацієнтка завагітніла, окрім випадків, коли лікар призначив та узгодив її лікування. Були опубліковані повідомлення про екскрецію кветіапіну у грудне молоко людини; проте дані щодо ступеня виділення є суперечливими. Тому необхідно припинити годування груддю під час лікування препаратом.</p>
<p>Застосування у пацієнтів, які одночасно приймають серцево-судинні препарати</p>	<p>Жодних досліджень взаємодії кветіапіну з часто застосовуваними серцево-судинними лікарськими засобами не проводилося. Пацієнт повинен повідомити свого лікаря або фармацевта, якщо він/вона приймає будь-які інші лікарські засоби.</p>
<p>Застосування у пацієнтів, які одночасно приймають вальпроєву кислоту</p>	<p>Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему, такі як вальпроєва кислота (вальпроати), можуть впливати або піддаватися впливу кветіапіну. Було показано, що рівні вальпроату і кветіапіну в крові значно не змінюються при одночасному прийомі. Дані дослідження з участю дітей та підлітків, які отримували вальпроат та кветіапін, виявили більш високу частоту виникнення зниженої кількості лейкоцитів крові. Пацієнт повинен повідомити свого лікаря або фармацевта, якщо він/вона приймає будь-які інші лікарські засоби.</p>

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

Для даного лікарського засобу є Інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

### **Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)**

*Навчання медичних працівників*

#### Мета і обґрунтування

Цільове надання інформації з метою доповнення інформації, що міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що описує заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації ідентифікованого ризику ЕПС. Це дасть можливість раннього виявлення будь-яких аномальних м'язових рухів та забезпечить вжиття відповідних заходів при виникненні небажаних ефектів та їх лікування

#### Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії

### **Сонливість**

*Навчання медичних працівників*

#### Мета і обґрунтування

Цільове надання інформації з метою доповнення інформації, що міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що описує заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації ідентифікованого ризику сонливості. Це дасть можливість раннього виявлення проблем зі сном та забезпечить вжиття відповідних заходів при виникненні небажаних ефектів та їх лікування.

#### Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії



### **Збільшення маси тіла**

*Навчання медичних працівників*

#### Мета і обґрунтування

Цільове надання інформації з метою доповнення інформації, що міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що описує заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації ідентифікованого ризику збільшення маси тіла. Це дасть можливість раннього виявлення будь-яких можливих проблем з вагою пацієнта та забезпечить вжиття відповідних заходів при виникненні небажаних ефектів та їх лікування.

#### Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії

### **Зміни рівня ліпідів**

*Навчання медичних працівників*

#### Мета і обґрунтування

Цільове надання інформації з метою доповнення інформації, що міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що описує заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації ідентифікованого ризику змін рівня ліпідів. Це дасть можливість раннього виявлення будь-яких можливих проблем з рівнем холестеролу у пацієнта та забезпечить вжиття відповідних заходів при виникненні небажаних ефектів та їх лікування.

#### Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії

### **Гіперглікемія і цукровий діабет**

*Навчання медичних працівників*

#### Мета і обґрунтування

Цільове надання інформації з метою доповнення інформації, що міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що описує заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації ідентифікованого ризику гіперглікемії та цукрового діабету. Це дасть можливість раннього виявлення будь-яких можливих проблем з рівнем цукру крові у

пацієнта та забезпечить вжиття відповідних заходів при виникненні небажаних ефектів та їх лікування.

Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії

**Метаболічні фактори ризику**

*Навчання медичних працівників*

Мета і обґрунтування

Цільове надання інформації з метою доповнення інформації, що міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що описує заходи, яких слід вжити для запобігання та мінімізації факторів ризику метаболічного синдрому (сукупності факторів, які при одночасному виникненні підвищують ризик розвитку серцевих захворювань та діабету). Це дасть можливість раннього виявлення будь-яких можливих проблем з рівнем холестеролу у пацієнта та забезпечить вжиття відповідних заходів при виникненні небажаних ефектів та їх лікування.

Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії

**Потенціал застосування не за зареєстрованими показаннями та неправильного розрахунку і підбору дози**

*Навчання медичних працівників*

Мета і обґрунтування

Забезпечення чітких рекомендацій щодо безпечного та належного застосування препарату Кветиксол.

Пропоновані заходи

- Лікарям, які призначають лікарський засіб, будуть надані навчальні матеріали із застереженням про ризик таких ускладнень і заходи, яких необхідно вжити для їх попередження
- Навчальні програми щодо ризиків при застосуванні препарату, які будуть надані торговими представниками компанії