МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003422 - 210116
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

БРИНТЕЛЛИКС

Регистрационный номер:

Торговое название: БРИНТЕЛЛИКС

Международное непатентованное название: вортиоксетин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Активное вещество – вортиоксетина гидробромид 6,355 мг / 12,710 мг/ 19,065 мг/ 25,420 мг, что эквивалентно 5 мг / 10 мг / 15 мг / 20 мг вортиоксетина.

Вспомогательные вещества – маннитол 110,645 мг/ 104,29 мг/ 97,935 мг/ 91,58 мг, целлюлоза микрокристаллическая 22,5 мг/ 22,5 мг/ 22,5 мг/ 22,5 мг, гипролоза 4,5 мг/ 4,5 мг/ 4,5 мг/ 4,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 4,5 мг/ 4,5 мг/ 4,5 мг/ 4,5 мг, магния стеарат 1,5 мг/ 1,5 мг/ 1,5 мг/ 1,5 мг.

Пленочная оболочка:

для таблеток 5 мг - Опадрай розовый 4,5 мг (гипромеллоза 2,813 мг, титана диоксид (Е171) 1,375 мг, макрогол 400 0,281 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,032 мг);

для таблеток 10 мг - Опадрай желтый 4,5 мг (гипромеллоза 2,813 мг, титана диоксид (Е171) 1,350 мг, макрогол 400 0,281 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,056 мг);

для таблеток 15 мг - Опадрай оранжевый 4,5 мг (гипромеллоза 2,813 мг, титана диоксид (Е171) 1,294 мг, макрогол 400 0,281 мг, краситель железа

оксид желтый (Е172) 0,101 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,011 мг);

для таблеток 20 мг - Опадрай красный 3,0 мг (гипромеллоза 1,875 мг, титана диоксид (Е171) 0,449 мг, макрогол 400 0,188 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,488 мг).

Описание:

5 мг: таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с тиснением «TL» на одной стороне и «5» на другой.

10 мг: таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с тиснением «TL» на одной стороне и «10» на другой.

15 мг: таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с тиснением «TL» на одной стороне и «15» на другой.

20 мг: таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой коричневато-красного цвета, с тиснением «TL» на одной стороне и «20» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. Код АТХ: N06AX26.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм действия вортиоксетина, по-видимому, связан с его прямой модулирующей серотонинергической активностью и ингибированием белка-переносчика серотонина. Доклинические исследования показывают, что вортиоксетин выступает в роли антагониста 5-HT_3, 5-HT_7 и 5-HT_{1D} рецепторов, частичного агониста 5-HT_{1B} рецепторов и полного агониста 5-HT_{1A} рецепторов, а также ингибирует 5-НТ транспортер, модулируя тем самым нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего,

серотонинергическую, но, вероятно, также и норадренергическую, дофаминергическую, нейротрансмиссию, опосредованную гистамином, ацетилхолином, ГАМК и глутаматом. Такая мультимодальная фармакологическая активность, по-видимому, лежит в основе антидепрессивных и анксиолитических свойств вортиоксетина, а также определяет улучшение когнитивных функций, обучения и памяти, наблюдаемые в исследованиях на животных. Однако, поскольку индивидуальный вклад каждой фармакологической мишени в наблюдаемый фармакодинамический профиль вортиоксетина остается неясным, экстраполяция приведенных доклинических данных на человека должна осуществляться с осторожностью.

В двух исследованиях с использованием позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) у людей с целью количественного определения степени занятости переносчиков 5-НТ (с использованием лигандов ^{11}C-MADAM или ^{11}C-DASB), при различном уровне дозирования вортиоксетина, получены следующие данные: среднее количество переносчиков 5-НТ, связанных с вортиоксетином, составляло примерно 50% на дозе 5 мг/сут, 65% на дозе 10 мг/сут и повышалось до 80% при увеличении дозы до 20 мг/сут.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность вортиоксетина изучались в ряде клинических исследований, включавших более 6700 пациентов, из которых более 3700 пациентов участвовали в краткосрочных (≤12 недель) исследованиях при большом депрессивном расстройстве (БДР). Двенадцать двойных слепых, плацебо-контролируемых, 6/8-недельных, в фиксированных дозах исследований были проведены с целью определения краткосрочной эффективности вортиоксетина при БДР у взрослых пациентов (включая пожилых пациентов). Эффективность вортиоксетина была продемонстрирована, по крайней мере, в группе с применением одной дозы в 9 из 12 исследований, где было показано изменение, как минимум, на 2 балла

от плацебо по шкалам для оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) и Гамильтона (HAM-D_{24}). Это клинически подтверждалось количеством пациентов, ответивших на терапию и достигших ремиссии, а также улучшением по Шкале общего клинического впечатления (CGI-I). Эффективность вортиоксетина возрастала при повышении дозы.

Эффективность отдельных исследований подтверждена мета-анализом (MMRM) средних изменений общего балла по шкале MADRS на 6/8 неделях в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых. По результатам мета-анализа этих исследований отличия от плацебо были статистически значимыми: -2,3 балла ($p=0,007$); -3,6 балла ($p<0,001$); -4,6 балла ($p<0,001$) на дозах 5, 10 и 20 мг/сут соответственно, на дозе 15 мг/сут статистически значимые различия с плацебо не были достигнуты по данным мета-анализа, но средние различия по сравнению с плацебо составили -2,6 балла. Эффективность вортиоксетина подтверждается и в сводном анализе, в котором процент респондеров составил от 46% до 49% при применении вортиоксетина по сравнению с 34% при применении плацебо ($p<0,01$; анализ NRI).

Кроме того, вортиоксетин в диапазоне доз 5 – 20 мг/сут продемонстрировал эффективность в отношении широкого спектра симптомов депрессии (оцененную по изменению баллов по всем отдельным подшкалам MADRS).

Эффективность вортиоксетина в дозах 10 или 20 мг/сут была также показана в 12-недельном, двойном слепом, с изменяемыми дозами сравнительном исследовании с агомелатином в дозах 25 или 50 мг/сут у пациентов с БДР. Вортиоксетин продемонстрировал статистически значимое превосходство над агомелатином по общему баллу шкалы MADRS, что было и клинически значимо по числу пациентов, ответивших на терапию, достигших ремиссии и улучшения по шкале CGI-I.

Поддерживающая терапия

Стойкость антидепрессивного эффекта при поддерживающей терапии показана в исследовании по профилактике рецидивов. Пациенты,

находившиеся в ремиссии после начальной терапии вортиоксетином в ходе 12-недельного открытого исследования, были рандомизированы в группы вортиоксетина 5 или 10 мг/сут или плацебо и наблюдались на предмет возникновения рецидивов в течение периода двойного-слепого наблюдения, который составил по меньшей мере 24 недели (от 24 до 64 недель). Вортиоксетин превосходил плацебо (p=0,004) по основному критерию оценки – времени, прошедшему до рецидива БДР, с отношением рисков 2,0; это означает, что риск рецидива был в два раза выше в группе плацебо, чем в группе вортиоксетина.

Пожилые пациенты

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 8-недельном, в фиксированной дозе исследовании у пожилых пациентов с депрессией (≥65 лет, n=452, 156 из них получали лечение вортиоксетином) вортиоксетин в дозе 5 мг/сут превосходил плацебо при оценке общего балла по шкалам MADRS и HAM-D_{24}. Различие между вортиоксетином и плацебо составило 4,7 балла по шкале MADRS на 8-й неделе терапии (анализ MMRM).

Пациенты с тяжелой депрессией или с депрессией и высоким уровнем тревоги

Эффективность вортиоксетина также была продемонстрирована у пациентов с тяжелой депрессией (исходный общий балл по шкале MADRS ≥30) и у пациентов с депрессией с сопутствующим высоким уровнем тревоги (исходный общий балл по шкале HAM-A ≥20) в краткосрочных исследованиях взрослых пациентов (среднее отличие от плацебо по шкале MADRS на неделях 6 и 8 варьировало от 2,8 до 7,3 баллов и от 3,6 до 7,3 баллов соответственно (анализ MMRM)). В отдельно проведенном исследовании у пожилых вортиоксетин показал свою эффективность и у этой группы пациентов.

Стойкость антидепрессивного эффекта у данной категории пациентов была также показана в долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов.

Влияние вортиоксетина на Тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), оценку качества основных жизненных навыков по шкале Калифорнийского университета Сан-Диего (UPSA) (объективные показатели), а также количество баллов в опроснике для оценки субъективного дефицита (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ) и количество баллов в опроснике для оценки когнитивного и физического функционирования (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ) (субъективные показатели)

Эффективность вортиоксетина (в дозе 5-20 мг/сут) у пациентов с БДР была изучена в двух краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых и в одном – у пожилых пациентов.

Вортиоксетин оказывал статистически значимое влияние на Тест замены цифровых символов (DSST) по сравнению с плацебо, при Δ = от 1,75 ($p = 0,019$) до 4,26 ($p < 0,0001$) в двух исследованиях у взрослых и $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) в исследовании у пожилых пациентов. В мета-анализе (ANCOVA, LOCF) среднего изменения от количества правильных символов в DSST по сравнению с исходным значением во всех трех исследованиях вортиоксетин отличался от плацебо ($p < 0,05$) при стандартизированной величине эффекта 0,35. При поправке на изменение в MADRS общее количество баллов в мета-анализе тех же исследований показало, что вортиоксетин отличался от плацебо ($p < 0,05$) при стандартизированной величине эффекта 0,24.

В одном исследовании оценивалось влияние вортиоксетина на функциональные способности с помощью Оценки качества основных жизненных навыков по шкале Калифорнийского университета Сан-Диего (UPSA). Вортиоксетин статистически значимо отличался от плацебо с результатами 8,0 баллов для вортиоксетина против 5,1 баллов для плацебо ($p = 0,0003$).

В одном исследовании вортиоксетин превосходил плацебо в отношении субъективных показателей, измеренных с помощью опросника для оценки субъективного дефицита, с результатами -14,6 для вортиоксетина и -10,5 для

плацебо (p = 0,002). Вортиоксетин не отличался от плацебо в отношении субъективных показателей, измеренных с помощью опросника для оценки когнитивного и физического функционирования, с результатами -8,1 для вортиоксетина против -6,9 для плацебо (p = 0,086).

Переносимость и безопасность

Безопасность и переносимость вортиоксетина были установлены в ходе краткосрочных и долгосрочных исследований в диапазоне доз от 5 до 20 мг/сут. Информация о нежелательных побочных реакциях представлена в разделе «Побочное действие».

Вортиоксетин не повышал частоту возникновения бессонницы или сонливости в сравнении с плацебо.

В ходе краткосрочных и долгосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований последовательно оценивались возможные симптомы отмены после резкого прекращения лечения вортиоксетином. Не было выявлено клинически значимой разницы с плацебо в частоте возникновения или качестве симптомов отмены как после краткосрочной (6-12 недель), так и после долгосрочной (24-64 недели) терапии вортиоксетином.

Частота спонтанных жалоб на сексуальные нежелательные побочные реакции была низкой и схожей с плацебо, как в ходе краткосрочных, так и в ходе долгосрочных исследований вортиоксетина. В исследованиях с применением Аризонской шкалы сексуальной функции (ASEX) частота возникновения сексуальной дисфункции, вызванной терапией, (TESD) и общий балл по шкале ASEX клинически значимо не отличались от плацебо при применении вортиоксетина в дозах 5-15 мг/сут. При применении вортиоксетина в дозе 20 мг/сут наблюдалось увеличение частоты возникновения сексуальных дисфункций по сравнению с плацебо (различие в частоте 14,2%, ДИ 95% (1,4; 27,0)).

В ходе краткосрочных и долгосрочных исследований вортиоксетин в сравнении с плацебо не влиял на массу тела, частоту сердечных сокращений или артериальное давление.

Вортиоксетин не оказывал клинически значимого влияния на параметры функционирования печени и почек в клинических исследованиях.

У пациентов с БДР вортиоксетин не оказывал клинически значимого влияния на параметры ЭКГ, включая интервалы QT, QTc, PR и QRS. При тщательном исследовании интервала QTc у здоровых субъектов вортиоксетин в дозах до 40 мг/сут не влиял на его продолжительность.

Фармакокинетика

Всасывание

Вортиоксетин медленно, но хорошо всасывается после перорального приема. Максимальная плазменная концентрация достигается через 7 – 11 ч. После многократного применения в дозах 5, 10 или 20 мг/сут средняя максимальная плазменная концентрация (C_{max}) составляет 9–33 нг/мл. Абсолютная биодоступность составляет 75%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Средний объем распределения (V_{ss}) составляет 2600 л, что свидетельствует об экстенсивном внесосудистом распределении. Степень связывания с белками плазмы – высокая (98-99%) и, по-видимому, не зависит от концентрации вортиоксетина в плазме.

Биотрансформация

Вортиоксетин экстенсивно метаболизируется в печени, главным образом, за счет окисления с помощью изофермента CYP2D6 и в меньшей степени изоферментов CYP3A4/5 и CYP2C9 и последующей конъюгации с глюкуроновой кислотой.

В исследованиях лекарственного взаимодействия не обнаружено ингибирующего или индуцирующего влияния вортиоксетина на изоферменты

CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Вортиоксетин является слабым ингибитором и субстратом Р-гликопротеина.

Основной метаболит вортиоксетина фармакологически неактивен.

Выведение

Средний период полувыведения и оральный клиренс составляют 66 ч и 33 л/ч соответственно. Около 2/3 неактивного метаболита вортиоксетина выводится с мочой и около 1/3 с калом. Лишь незначительное количество вортиоксетина выводится с калом в неизмененном виде. Равновесная плазменная концентрация достигается приблизительно через 2 недели.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика носит линейный характер и не зависит от времени в изучавшемся диапазоне доз (2,5–60 мг/сут).

В соответствии с периодом полувыведения на основании $AUC_{0-24ч}$ после многократных доз 5–20 мг/сут индекс накопления составляет от 5 до 6.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых здоровых субъектов (≥65 лет; n=20) экспозиция вортиоксетина увеличивалась на 27% (C_{max} и AUC) в сравнении с контрольной группой молодых здоровых субъектов (≤45 лет) после введения многократных доз 10 мг/сут. Минимальная эффективная доза вортиоксетина 5 мг/сут должна всегда использоваться в качестве начальной у пациентов в возрасте ≥65 лет (см. раздел «Способ применения и дозы»). Необходимо с осторожностью назначать пожилым пациентам вортиоксетин в дозе выше 10 мг/сут (см. раздел «Особые указания»).

Почечная недостаточность

После однократной дозы вортиоксетина 10 мг почечная недостаточность, оцениваемая по формуле Кокрофта-Голта (легкая, средняя или тяжелая; n=8

в группе) приводила к умеренному (до 30%) увеличению экспозиции вортиоксетина в сравнении с контрольной группой здоровых субъектов. У пациентов с терминальной стадией поражения почек диализ приводил лишь к незначительному снижению экспозиции (AUC и C_{max} снижались на 13% и 27% соответственно; n=8) после однократной дозы вортиоксетина 10 мг. Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Особые указания»).

Печеночная недостаточность

После однократной дозы вортиоксетина 10 мг пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (критерии Чайлд-Пью А или В; n=8 в группе) изменения фармакокинетики вортиоксетина не наблюдалось (изменение AUC менее чем на 10%). Коррекции дозы не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Вортиоксетин не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому применять препарат у таких пациентов следует с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Типы генов изофермента CYP2D6

Плазменная концентрация вортиоксетина была приблизительно в два раза выше у пациентов со сниженной метаболической активностью изофермента CYP2D6 по сравнению с экстенсивными метаболизаторами. Одновременное применение сильных ингибиторов изоферментов CYP3A4/2C9 у пациентов со сниженной метаболической активностью изофермента CYP2D6 может потенциально привести к увеличению экспозиции вортиоксетина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). У пациентов с чрезвычайно быстрым метаболизмом изофермента CYP2D6 плазменная концентрация вортиоксетина 10 мг/сут была в пределах значений, полученных у экстенсивных метаболизаторов на дозах 5 мг/сут и 10 мг/сут. Как и для всех пациентов, в зависимости от индивидуальной реакции следует рассмотреть возможность коррекции дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Данные по доклинической безопасности

В ходе исследований общей токсичности введение вортиоксетина у мышей, крыс и собак сопровождалось эффектами главным образом со стороны ЦНС, которые включали такие проявления, как саливация (крысы и собаки), расширение зрачков (собаки) и два эпизода судорог у собак. При введении препарата в максимальной рекомендуемой терапевтической дозе 20 мг/сут не зафиксировано судорожной активности с учетом того, что граница безопасности определена в 5%. Органная токсичность была ограничена почками (крысы) и печенью (мыши и крысы).

Изменения почек у крыс (гломерулонефрит, тубулярная обструкция, кристаллы в почечных канальцах) и печени у мышей и крыс (гепатоцеллюлярная гипертрофия, некроз гепатоцитов, гиперплазия желчных протоков, кристаллы в желчных протоках) наблюдались при экспозиции более чем в 2 раза (крысы) и 10 раз (мыши) превышающей человеческую в максимально рекомендованной дозе 20 мг/сут. Эти случаи были связаны главным образом со специфической для грызунов обструкцией кристаллами почечных канальцев и желчных протоков и считаются маловероятными для людей.

Вортиоксетин не оказывал генотоксического действия в стандартной батарее тестов *in vitro* и *in vivo*.

На основании результатов стандартных двухлетних исследований канцерогенности у мышей или крыс вортиоксетин не обладает риском канцерогенности у людей.

Вортиоксетин не оказывал влияния на фертильность, способность спариваться, функцию репродуктивных органов или морфологию и подвижность сперматозоидов у крыс. Вортиоксетин не оказывал тератогенного действия у крыс или кроликов, хотя влияние на вес плода и задержка оссификации отмечались у крыс при экспозиции доз вортиоксетина, превышающих в 10 раз максимальную суточную дозу для человека 20 мг/сут. Схожие эффекты наблюдались у кроликов при субтерапевтической экспозиции.

В пре- и постнатальных исследованиях у крыс применение вортиоксетина в дозах, не оказывавших токсического воздействия на мать и соответствовавших дозе 20 мг/сут у людей, ассоциировалось с повышенной смертностью детенышей, снижением темпов прибавки массы тела и замедлением их развития (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Вортиоксетин проникал в молоко лактирующих крыс (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

В исследованиях ювенильной токсичности у крыс полученные данные по терапии вортиоксетином соотносились с таковыми, полученными у взрослых животных.

Действующее вещество вортиоксетина гидробромид классифицируется как СБТ-вещество (стойкое, подверженное биоаккумуляции и токсичное; риск для рыб). Тем не менее, в рекомендованных пациентам дозах вортиоксетин представляет незначительный риск для водной и наземной среды.

Показания к применению

Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата.

Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные по применению вортиоксетина у беременных женщин ограничены.

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность вортиоксетина (см. раздел «Фармакологические свойства»).

У новорожденных, матери которых получают серотонинергические препараты на поздних сроках беременности, могут наблюдаться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности с приемом пищи, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, летаргический сон, постоянный плач, сонливость и плохой сон. Эти симптомы могут быть связаны как с синдромом отмены, так и с избыточной серотонинергической активностью. В большинстве случаев подобные осложнения начинаются немедленно либо вскоре (< 24 часов) после рождения.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повысить риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденных (PPHN). Хотя на сегодняшний день возможность взаимосвязи данного состояния с применением вортиоксетина не изучалась, принимая во внимание механизм его действия (повышение концентрации серотонина) возможный риск не может быть исключен.

Бринтелликс не должен применяться во время беременности, если того не потребует клиническое состояние самой женщины.

Кормление грудью

Доступные фармакодинамические и токсикологические данные у животных показали, что вортиоксетин и его метаболиты проникают в грудное молоко. Вероятно, вортиоксетин также проникает в грудное молоко у человека (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Риск для ребенка при грудном вскармливании не может быть исключен.

Решение о прекращении грудного вскармливания или воздержания от применения Бринтелликса должно приниматься с учетом оценки относительной пользы грудного вскармливания для ребенка и необходимости терапии для матери.

Фертильность

Исследования фертильности на самцах и самках крыс показали, что вортиоксетин не оказывает влияния на фертильность, качество спермы или способность к спариванию (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Случаи применения у человека лекарственных препаратов, относящихся к соответствующему фармакологическому классу антидепрессантов (СИОЗС), показали наличие воздействия на качество спермы, которое носит обратимый характер. Влияние на фертильность человека на настоящий момент не наблюдалась.

С осторожностью:

тяжелая почечная и печеночная недостаточность; мания и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки.

После полного разрешения симптомов депрессии рекомендовано продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта.

Прекращение лечения

Пациенты, получающие лечение препаратом Бринтелликс, могут одномоментно прекратить его прием без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов ≥ 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов ≥ 65 лет с применением доз выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы цитохрома Р450

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропионом, хинидином, флуоксетином, пароксетином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Индукторы цитохрома Р450

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома Р450 широкого спектра (например, рифампицином,

карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Дети и подростки (младше 18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Бринтелликс у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данных по этой группе пациентов нет (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения

Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Побочное действие

Сводная характеристика профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Нежелательные реакции обычно были слабо или умеренно выраженными и отмечались лишь на протяжении первых двух недель лечения. Нежелательные реакции обычно носили временный характер и, в общем, не являлись причиной отмены препарата. Нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения психики	Часто	Необычные сновидения
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
	Частота	Серотониновый синдром

	неизвестна	
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, в том числе генерализованный зуд
	Нечасто	Ночные поты

Описание отдельных нежелательных реакций

Пожилые пациенты

Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»).

Сексуальная дисфункция

В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции, вызванной терапией (TESD) (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Класс-специфический эффект

Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали существование повышенного риска костных переломов у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам

антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина.

Передозировка

В настоящее время имеется лишь ограниченный опыт по передозировке вортиоксетина.

Симптомы

Прием внутрь вортиоксетина в дозе от 40 до 75 мг приводил к усилению следующих нежелательных реакций: тошнота, постуральное головокружение, диарея, неприятные ощущения в животе, генерализованный зуд, сонливость и приливы.

Лечение

В случае возникновения передозировки необходимо установить наблюдение за пациентом и проводить симптоматическое лечение. Также рекомендуется осуществлять последующее медицинское наблюдение в специализированных условиях.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Вортиоксетин подвергается экстенсивному метаболизму в печени, главным образом, за счет окисления, катализируемого изоферментом CYP2D6, и в меньшей степени изоферментами CYP3A4/5 и CYP2C9 (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Возможное влияние других препаратов на фармакологическое действие вортиоксетина

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Из-за риска возникновения серотонинового синдрома вортиоксетин противопоказано применять в сочетании с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Вортиоксетин может быть назначен не ранее, чем через 14 дней после отмены необратимых неселективных ингибиторов МАО.

Вортиоксетин необходимо отменить не менее чем за 14 дней до начала применения необратимых неселективных ингибиторов МАО (см. раздел «Противопоказания»).

Обратимые селективные ингибиторы МАО А (моклобемид)

Одновременное применение вортиоксетина с обратимыми селективными ингибиторами МАО А, такими, как моклобемид, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). В случае доказанной необходимости одновременного применения присоединяемый препарат следует применять в минимальных дозах и при тщательном клиническом наблюдении на предмет возникновения серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

Обратимые неселективные ингибиторы МАО (линезолид)

Одновременное применение вортиоксетина со слабым обратимым неселективным ингибитором МАО, таким, как антибиотик линезолид, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). В случае доказанной необходимости одновременного применения присоединяемый препарат должен применяться в минимальных дозах при тщательном клиническом мониторинге на предмет возникновения серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

Необратимые селективные ингибиторы МАО В (селегилин, разагилин)

Хотя риск возникновения серотонинового синдрома при одновременном применении вортиоксетина и селективных ингибиторов МАО В ниже, чем при одновременном применении вортиоксетина и селективных ингибиторов МАО А, комбинированное применение вортиоксетина с необратимыми ингибиторами МАО В, такими, как селегилин или разагилин должно осуществляться с осторожностью. В случае одновременного применения необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет возникновения серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

Серотонинергические препараты

Одновременное применение вортиоксетина и других лекарственных средств с серотонинергическим эффектом (например, трамадола, суматриптана и

других триптанов) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

Зверобой продырявленный

Одновременное применение антидепрессантов с серотонинергическим эффектом с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению частоты возникновения нежелательных реакций, включая серотониновый синдром (см. раздел «Особые указания»).

Препараты, снижающие порог судорожной готовности

Антидепрессанты с серотонинергическим эффектом могут снижать порог судорожной готовности. Одновременное применение с препаратами, снижающими порог судорожной готовности (например, антидепрессантами (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН), нейролептиками (фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны), мефлохином, бупропионом, трамадолом), должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

ЭСТ (электросудорожная терапия)

В настоящее время клинический опыт одновременного применения вортиоксетина и ЭСТ отсутствует, поэтому при таком применении следует соблюдать осторожность.

Ингибиторы изофермента CYP2D6

В случае применения вортиоксетина в дозе 10 мг/сут одновременно с бупропионом (сильным ингибитором изофермента CYP2D6) в дозе 150 мг дважды в сутки в течение 14 дней у здоровых субъектов экспозиция вортиоксетина (AUC) возросла в 2,3 раза. Нежелательные реакции чаще наблюдались при присоединении бупропиона к текущей терапии вортиоксетином, чем при присоединении вортиоксетина к текущей терапии бупропионом. В зависимости от индивидуальной реакции пациента при присоединении к текущей терапии вортиоксетином сильного ингибитора изофермента CYP2D6 (например, бупропиона, хинидина, флуоксетина,

пароксетина) следует рассмотреть возможность снижения дозы вортиоксетина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C9

Присоединение вортиоксетина через 6 дней после начала применения кетоконазола в дозе 400 мг/сут (ингибитор изоферментов CYP3A4/5 и Р-гликопротеина) или через 6 дней после начала применения флуконазола в дозе 200 мг/сут (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5) у здоровых субъектов экспозиция (AUC) вортиоксетина возросла в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Коррекции дозы не требуется.

Взаимодействия у пациентов со слабой активностью изофермента CYP2D6

Специальных исследований применения вортиоксетина одновременно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, конивaптан и многими ингибиторами протеазы ВИЧ) и ингибиторами изофермента CYP2C9 (такими как флуконазол и амиодарон) у пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2D6 (см. раздел «Фармакологические свойства») не проводилось, тем не менее можно ожидать, что у этих пациентов такое применение приведет к более выраженной экспозиции вортиоксетина по сравнению с умеренным действием, описанным выше.

Прием однократной дозы омепразола 40 мг (ингибитор изофермента CYP2C19) на фоне повторных доз вортиоксетина не изменяло фармакокинетику последнего у здоровых субъектов.

Индукторы цитохрома Р450

При приеме однократной дозы вортиоксетина 20 мг через 10 дней после начала применения рифампицина в дозе 600 мг/сут (индуктор изоферментов CYP широкого спектра) здоровыми субъектами экспозиция (AUC) вортиоксетина снизилась на 72%. В зависимости от индивидуальной реакции пациента при присоединении к текущей терапии вортиоксетином сильного индуктора изоферментов цитохрома Р450 широкого спектра (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина) следует рассмотреть возможность

коррекции дозы вортиоксетина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Алкоголь

При одновременном приеме однократных доз вортиоксетина (20 мг и 40 мг) и этанола (0,6 г/кг) здоровыми субъектами не наблюдалось изменений фармакокинетики вортиоксетина или этанола и значительных нарушений когнитивных функций в сравнении с плацебо. Однако во время терапии антидепрессантами прием алкоголя не рекомендуется.

Ацетилсалициловая кислота

Многократное введение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут не изменяло фармакокинетику многократных доз вортиоксетина у здоровых субъектов.

Возможное влияние вортиоксетина на фармакологическое действие других препаратов

Антикоагулянты и антиагреганты

Не наблюдалось значимого влияния вортиоксетина в сравнении с плацебо на параметры протромбина, международное нормализованное отношение (МНО) или соотношение R-/S-варфарина в плазме крови при одновременном применении многократных доз вортиоксетина с фиксированной дозой варфарина у здоровых субъектов. Также не наблюдалось значимого ингибирующего влияния вортиоксетина на агрегацию тромбоцитов и фармакокинетику ацетилсалициловой и салициловой кислоты в сравнении с плацебо при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут после многократных доз вортиоксетина у здоровых субъектов. Тем не менее, как и в случае применения других серотонинергических препаратов следует соблюдать осторожность при одновременном применении вортиоксетина и пероральных антикоагулянтов или антиагрегантов из-за потенциального риска возникновения кровотечений, вызванных фармакодинамическим взаимодействием (см. раздел «Особые указания»).

Субстраты цитохрома Р450

Исследования *in vitro* не выявили у вортиоксетина способности ингибировать или индуцировать изоферменты системы цитохрома Р450 (см. раздел «Фармакологические свойства»).

После применения многократных доз вортиоксетина у здоровых субъектов не было обнаружено его ингибирующего влияния на активность изоферментов системы цитохрома Р450 CYP2C19 (омепразол, диазепам), CYP3A4/5 (этинилэстрадиол, мидазолам), CYP2B6 (бупропион), CYP2C9 (толбутамид, S-варфарин), CYP1A2 (кофеин) или CYP2D6 (декстрометорфан).

Фармакодинамических взаимодействий также не наблюдалось. Не было обнаружено значимого нарушения когнитивных функций в сравнении с плацебо при применении вортиоксетина в комбинации с однократной дозой диазепама 10 мг. Не было обнаружено значимого влияния вортиоксетина в сравнении с плацебо на уровень половых гормонов после его применения совместно с комбинированным оральным контрацептивом (этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 150 мкг).

Литий, триптофан

У здоровых субъектов не было выявлено каких-либо клинически значимых изменений при одновременном применении лития и многократных доз вортиоксетина. Тем не менее, в связи с тем, что были описаны случаи усиления действия серотонинергических антидепрессантов при одновременном применении с литием или триптофаном, применение вортиоксетина в комбинации с этими препаратами должно осуществляться с осторожностью.

Особые указания

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Бринтелликс не рекомендуется применять для терапии депрессий у пациентов, не достигших 18 лет, поскольку безопасность и эффективность

вортиоксетина у этой возрастной группы не была установлена (см. раздел «Способ применения и дозы»). В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших другие антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (суицидальные попытки и суицидальные мысли) и враждебность (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и раздражения) по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, нанесения себе телесных повреждений и суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшения может не наблюдаться в течение первых нескольких недель терапии или даже большего промежутка времени, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением до наступления улучшения их состояния.

Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно увеличение риска самоубийства.

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или пациенты со значимым уровнем размышлений на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при применении антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с плацебо.

За пациентами необходимо тщательное наблюдение, в особенности за теми, которые обнаруживают высокий суицидальный риск, особенно в начале лечения или при изменении дозы препарата. Пациенты (и их опекуны) должны быть предупреждены о необходимости отслеживать признаки любого клинического ухудшения, возникновения суицидального поведения и

суицидальных мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о необходимости немедленного обращения за врачебной помощью в случае возникновения подобных симптомов.

Судорожные припадки

Существует возможный риск развития судорожных припадков при применении антидепрессантов. Поэтому Бринтелликс необходимо применять с осторожностью у пациентов с судорожными припадками в анамнезе или у пациентов с нестабильной эпилепсией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При возникновении судорожных припадков или увеличении их частоты лечение вортиоксетином необходимо прекратить.

Серотониновый синдром или злокачественный нейролептический синдром

Серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) являются потенциально опасными для жизни состояниями и могут возникнуть на фоне применения препарата Бринтелликс. Риск возникновения СС или ЗНС повышается при совместном применении с серотонинергическими препаратами (включая триптаны), препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (включая ИМАО), антипсихотиками либо другими антагонистами дофамина. Пациентов необходимо наблюдать на предмет возникновения объективных и субъективных симптомов СС и ЗНС (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Симптомы серотонинового синдрома включают в себя изменения психического состояния (например, ажитацию, галлюцинации, кому), вегетативную нестабильность (например, тахикардию, лабильность артериального давления, гипертермию), нервно-мышечные отклонения (например, гиперрефлексию, расстройства координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошноту, рвоту, диарею). В случае возникновения таких симптомов следует немедленно прекратить терапию Бринтелликсом и начать симптоматическое лечение.

Мания/гипомания

Бринтелликс следует применять с осторожностью у пациентов с эпизодами мании/гипомании в анамнезе. Препарат следует отменить при развитии маниакального состояния.

Закрытоугольная глаукома

Расширение зрачков, возникающее после приема многих антидепрессантов, в том числе и Бринтелликса, может спровоцировать приступ закрытоугольной глаукомы у пациентов с анатомически узким углом передней камеры глаза, которым не была проведена периферическая иридэктомия.

Кровотечение

На фоне применения серотонинергических антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН) были отмечены редкие случаи возникновения геморрагических нарушений, таких, как экхимозы, пурпура, желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения. Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов, принимающих антикоагулянты и/или препараты, влияющие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотики, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ацетилсалициловую кислоту) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), а также у пациентов с известной склонностью к кровотечениям/нарушениями свертываемости.

Гипонатриемия

На фоне применения антидепрессантов с серотонинергическим эффектом (СИОЗС, СИОЗСН) сообщалось о редких случаях возникновения гипонатриемии, вероятно вследствие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Следует проявлять осторожность при применении вортиоксетина у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени или пациенты, одновременно получающие терапию препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию.

Следует по возможности отменить Бринтелликс у пациентов с симптоматической гипонатриемией и провести соответствующие медицинские вмешательства, направленные на коррекцию их состояния.

Пожилые пациенты

Данные о применения Бринтелликса у пожилых пациентов с большим депрессивным эпизодом ограничены. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при терапии пациентов ≥ 65 лет с использованием доз вортиоксетина выше 10 мг один раз в сутки (см. разделы «Фармакологические свойства» и «Побочное действие»).

Нарушения функции почек

Существуют лишь ограниченные данные о применении препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Поэтому следует соблюдать осторожность при лечении этих пациентов (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Нарушения функции печени

Вортиоксетин не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому у таких пациентов препарат следует применять с осторожностью (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Бринтелликс не оказывает или оказывает очень незначительное влияние на способность управлять автомобилем или механизмами. Тем не менее, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при работе с опасными механизмами особенно в начале лечения вортиоксетином или при изменении его дозы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг.

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ /ПВДХ и фольги алюминиевой. 1 или 2 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступных для детей местах.

Срок годности

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Х. Лундбек А/О, Дания

Производитель:

Х. Лундбек А/О

Оттилиавай 9,

ДК-2500 Вальбю,

Копенгаген, Дания

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей:

Представительство компании

«Лундбек Экспорт А/С»

2-й Крутицкий переулок, д. 18, стр. 1

Москва, 109044
Тел. (495) 380-31-97

Руководитель отдела регистрации
по России и странам СНГ А.Ю. Терентьева