

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Бринтелликс, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бринтелликс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бринтелликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вортиоксетин.

Бринтелликс, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг вортиоксетина (в виде гидробромида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Бринтелликс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг вортиоксетина (в виде гидробромида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Бринтелликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг вортиоксетина (в виде гидробромида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бринтелликс, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бринтелликс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бринтелликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки миндалевидной формы, покрытые пленочной оболочкой коричневого-красного цвета, с тиснением «TL» на одной стороне и «20» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Для предупреждения развития симптомов отмены можно рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата (см. раздел 4.8). Однако данных для составления конкретных рекомендаций по постепенному снижению дозы пациентам, принимающим препарат Бринтелликс, недостаточно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов 65 лет и старше в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу вортиоксетина 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов 65 лет и старше с применением доз выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел 4.4).

Пациенты, принимающие ингибиторы цитохрома P450

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы вортиоксетина в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропионом, хинидином, флуоксетином, пароксетином) (см. раздел 4.5).

Пациенты, принимающие индукторы цитохрома Р450

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы вортиоксетина в случае присоединения терапии индукторами цитохрома Р450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.5).

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Коррекция дозы в зависимости от функции почек или печени не требуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Бринтелликс у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4, 4.8, 5.1, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к вортиоксетину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Одновременный прием с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) или селективными ингибиторами МАО-А (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у детей и подростков

Препарат Бринтелликс не следует применять у детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет с большим депрессивным расстройством (БДР), поскольку эффективность препарата не была продемонстрирована (см. раздел 5.1). В целом профиль нежелательных реакций вортиоксетина у детей и подростков был схож с профилем нежелательных реакций у взрослых пациентов, за исключением более высокой частоты явлений, связанных с болью в животе, и более высокой частоты суицидальных мыслей, особенно у подростков по сравнению со взрослыми (см. разделы 4.8 и 5.1). В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и гнева) 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 возникнуть в течение первых нескольких недель терапии или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до наступления улучшения их состояния.

Как показывает клиническая практика, на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска суицида.

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или пациенты с выраженным уровнем размышлений на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения они должны находиться под тщательным наблюдением. 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 приемом плацебо.

Пациенты, в частности при наличии высокого суицидального риска, должны находиться под тщательным наблюдением, особенно в начале лечения и после изменения дозы препарата. Пациенты (и лица, ухаживающие за ними) 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 медицинской помощью в случае возникновения подобных симптомов.

Судорожные припадки

Существует возможный риск развития судорожных припадков при применении антидепрессантов. Поэтому вортиоксетин необходимо применять с осторожностью у пациентов с судорожными припадками в анамнезе или у пациентов с нестабильной эпилепсией (см. раздел 4.5). При возникновении судорожных припадков или увеличении их частоты лечение препаратом Бринтелликс следует прекратить.

Антидепрессанты с серотонинергическим действием могут снижать порог судорожной готовности. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, снижающими порог судорожной готовности (см. раздел 4.5).

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 вортиоксетина. Риск возникновения СС или ЗНС повышается при одновременном применении с серотонинергическими препаратами (включая опиоиды и триптаны), препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (включая ингибиторы МАО), антипсихотиками либо другими антагонистами дофамина. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов СС или ЗНС (см. разделы 4.3 и 4.5).

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического состояния (например, агитацию, галлюцинации, кому), расстройство вегетативной нервной системы (например, тахикардию, лабильность артериального давления, гипертермию), нейромышечные отклонения (например, гиперрефлексию, расстройства координации) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошноту, рвоту, диарею). В случае возникновения таких симптомов следует немедленно прекратить терапию вортиоксетином и начать симптоматическое лечение.

Одновременный прием антидепрессантов с серотонинергическим действием и растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный, может привести к повышению частоты развития нежелательных реакций, включая серотониновый синдром (см. раздел 4.5).

Мания/гипомания

Вортиоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с эпизодами мании/гипомании в анамнезе. Препарат следует отменить в случае развития у пациента маниакального состояния.

Агрессия/ажитация

Пациенты, получающие лечение антидепрессантами, в том числе вортиоксетином, могут также испытывать чувства агрессии, гнева, агитацию и раздражительность. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и статусом заболевания. Пациентов (и лиц, ухаживающих за ними) следует предупредить о необходимости обращения за медицинской помощью при проявлении или обострении состояния агрессии или агитации.

Кровотечение

На фоне применения серотонинергических антидепрессантов, включая вортиоксетин, в редких случаях отмечались геморрагические расстройства, такие, как экхимозы, пурпура и другие геморрагические явления, например, желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения. Препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (СИОЗСН) могут повышать риск развития послеродового кровотечения, и потенциально такой риск может быть связан и с вортиоксетином (см. раздел 4.6). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих антикоагулянты и/или препараты, влияющие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотики, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов (ТЦА), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловую кислоту) (см. раздел 4.5), а также у пациентов с известной предрасположенностью к кровотечениям/нарушениями свертываемости.

Гипонатриемия

На фоне применения антидепрессантов с серотонинергическим эффектом (СИОЗС, СИОЗСН) сообщалось о редких случаях возникновения гипонатриемии, возможно связанной с неадекватной секрецией антидиуретического гормона (СНС АДГ). Следует соблюдать осторожность при применении вортиоксетина у пациентов из групп риска, таких как пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени или пациенты, одновременно получающие терапию лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию.

При появлении симптоматической гипонатриемии следует рассмотреть вопрос о прекращении приема вортиоксетина и назначить пациентам соответствующее лечение.

Глаукома

Были получены сообщения о случаях мидриаза на фоне приема антидепрессантов, в том числе вортиоксетина. Такой мидриатический эффект потенциально может вызывать сужение угла передней камеры глаза, приводя к повышению внутриглазного давления и развитию закрытоугольной глаукомы. Следует соблюдать осторожность при назначении вортиоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Пациенты пожилого возраста

Данные по применению препарата Бринтелликс у пациентов пожилого возраста с большим

депрессивным эпизодом ограничены. Поэтому следует соблюдать осторожность при лечении пациентов возрастом 65 лет и старше дозами выше 10 мг вортиоксетина один раз в сутки (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Нарушения функции почек или печени

Учитывая уязвимость пациентов с нарушением функции почек или печени, а также то, что данные по применению препарата Бринтелликс у таких пациентов ограничены, следует соблюдать осторожность при лечении этих пациентов (см. разделы 4.2 и 5.2).

Препарат Бринтелликс содержит натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 5.2).

Влияние других лекарственных средств на вортиоксетин

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

Из-за риска возникновения серотонинового синдрома противопоказано применять вортиоксетин в любой комбинации с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Лечение вортиоксетином нельзя начинать ранее, чем через 14 дней после отмены необратимых неселективных ингибиторов МАО. Вортиоксетин необходимо отменить не менее, чем за 14 дней до начала приема необратимых неселективных ингибиторов МАО (см. раздел 4.3).

Обратимый селективный ингибитор МАО-А (мокlobемид)

Одновременный прием вортиоксетина с обратимым и селективным ингибитором МАО-А, например, мокlobемидом, противопоказан (см. раздел 4.3). В случае доказанной необходимости одновременного приема присоединяемый препарат следует принимать в минимальной дозе и под тщательным медицинским наблюдением для выявления серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Одновременный прием вортиоксетина со слабым обратимым и неселективным ингибитором МАО, таким как антибиотик линезолид, противопоказан (см. раздел 4.3). В случае доказанной необходимости одновременного приема присоединяемый препарат следует принимать в минимальной дозе и под тщательным медицинским наблюдением для выявления серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Необратимый селективный ингибитор МАО-В (селегилин, разагилин)

Хотя риск возникновения серотонинового синдрома при одновременном приеме вортиоксетина и селективных ингибиторов МАО-В ниже, чем при приеме ингибиторов МАО-А, комбинацию вортиоксетина с необратимыми ингибиторами МАО-В, такими как селегилин и разагилин, следует применять с осторожностью. В случае одновременного приема необходимо тщательное наблюдение за пациентом для выявления серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Серотонинергические препараты

Одновременный прием с препаратами с серотонинергическим действием (например, с опиоидами, включая трамадол, и триптанами, включая суматриптан) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Зверобой продырявленный

Одновременный прием антидепрессантов с серотонинергическим действием и растительных препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к повышению частоты развития нежелательных реакций, включая серотониновый синдром (см. раздел 4.4).

Препараты, снижающие порог судорожной готовности

Антидепрессанты с серотонинергическим действием могут снижать порог судорожной готовности. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с другими препаратами, способными снижать порог судорожной готовности (например, антидепрессантами (трициклическими, СИОЗС, СИОЗСН), нейролептиками (фенотиазины, тioxсантены и бутирофеноны), мефлохином, бупропионом, трамадолом) (см. раздел 4.4).

ЭСТ (электросудорожная терапия)

Клинический опыт одновременного применения вортиоксетина и ЭСТ отсутствует,

поэтому следует соблюдать осторожность.

Ингибиторы изофермента CYP2D6

При приеме здоровыми добровольцами вортиоксетина в дозе 10 мг/сутки одновременно с бупропионом (сильный ингибитор CYP2D6) в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 14 дней площадь под кривой (AUC) вортиоксетина возрастала в 2,3 раза. Нежелательные реакции наблюдались чаще при добавлении бупропиона к вортиоксетину, чем при добавлении вортиоксетина к бупропиону. В зависимости от индивидуального ответа пациента при присоединении сильного ингибитора CYP2D6 (например, бупропиона, хинидина, флуоксетина, пароксетина) к терапии вортиоксетином следует рассмотреть возможность снижения дозы вортиоксетина (см. раздел 4.2).

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и изоферментов CYP2C9 и CYP2C19

При присоединении вортиоксетина после 6 дней лечения кетоконазолом в дозе 400 мг/сутки (ингибитор изоферментов CYP3A4/5 и Р-гликопротеина) или после 6 дней лечения флуконазолом в дозе 200 мг/сутки (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5) у здоровых добровольцев наблюдалось увеличение AUC вортиоксетина в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Коррекция дозы не требуется.

Однократная доза 40 мг омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) не оказывала ингибирующего действия на фармакокинетику многократных доз вортиоксетина у здоровых добровольцев.

Взаимодействия у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6

Специальных исследований применения вортиоксетина одновременно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, кониваптан и многими ингибиторами протеазы ВИЧ) и ингибиторами изофермента CYP2C9 (такими как флуконазол и амиодарон) у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 (см. раздел 5.2) 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.

В зависимости от индивидуального ответа пациента может потребоваться более низкая доза вортиоксетина при одновременном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 или CYP2C9 у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6.

Индукторы цитохрома P450

При приеме однократной дозы вортиоксетина 20 мг через 10 дней после начала применения рифампицина в дозе 600 мг/сутки (индуктор изоферментов CYP широкого спектра) здоровыми субъектами AUC вортиоксетина снизилась на 72 %. В зависимости от индивидуальной реакции пациента при присоединении к текущей терапии вортиоксетином индуктора изоферментов цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина) следует рассмотреть возможность коррекции дозы вортиоксетина (см. раздел 4.2).

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

Множественный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сутки не влиял на фармакокинетику множественных доз вортиоксетина у здоровых субъектов.

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 множественных 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/сутки после множественных доз вортиоксетина у здоровых субъектов. Тем не менее следует соблюдать осторожность при одновременном применении вортиоксетина и пероральных антикоагулянтов, антиагрегантов и обезболивающих препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты или НПВП) из-за потенциального повышенного риска возникновения кровотечений, вызванных фармакодинамическим взаимодействием (см. раздел 4.4).

Субстраты цитохрома P450

Исследования *in vitro* не выявили у вортиоксетина способности ингибировать или индуцировать изоферменты системы цитохрома P450 (см. раздел 5.2).

После применения многократных доз вортиоксетина у здоровых субъектов не было обнаружено его ингибирующего влияния на активность изоферментов системы цитохрома P450 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, применять вортиоксетин в комбинации с этими препаратами следует с осторожностью.

Влияние на результаты анализа мочи на наркотические вещества

Имеются сведения о ложноположительных результатах иммуноферментных анализов мочи на метадон у пациентов, принимавших вортиоксетин. Следует с осторожностью интерпретировать положительные результаты анализа мочи на наркотические вещества и рассмотреть возможность использования для подтверждения результатов альтернативного аналитического метода (например, хроматографического).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению вортиоксетина у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

В случае приема матерью серотонинергических препаратов на поздних сроках беременности у новорожденного могут развиваться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судороги, нестабильность температуры, трудности с приемом пищи, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор, повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, выраженная вялость, постоянный плач, сонливость и плохой сон. Эти симптомы могут быть связаны либо с синдромом отмены, либо с избыточной серотонинергической активностью. В большинстве случаев подобные осложнения начинаются немедленно или вскоре (< 24 часов) после рождения.

Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повышать риск развития персистирующей легочной гипертензии новорожденных (ПЛГН). Хотя взаимосвязь ПЛГН с применением вортиоксетина не изучалась, принимая во внимание механизм действия препарата (повышение концентрации серотонина), потенциальный риск не может быть исключен.

Во время беременности препарат Бринтелликс следует применять только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Данные наблюдений свидетельствуют о повышенном риске (менее, чем в 2 раза) послеродового кровотечения после приема препаратов СИОЗС или СИОЗСН на последнем месяце беременности. Хотя связь между лечением вортиоксетином и послеродовым кровотечением не изучалась, с учетом механизма действия препарата существует потенциальный риск данного явления (см. раздел 4.4).

Лактация

Имеющиеся данные исследований на животных показали, что вортиоксетин и его метаболиты проникают в грудное молоко. Вероятно, вортиоксетин также проникает в грудное молоко человека (см. раздел 5.3).

Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не может быть исключен.

Должно быть принято решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении/приостановке лечения препаратом Бринтелликс, учитывая преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользу от 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 5.3).

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 у человека до настоящего времени не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Бринтелликс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако поскольку отмечались нежелательные реакции например, головокружение, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или работе с опасными механизмами, особенно в начале лечения вортиоксетином или при изменении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Перечень основан на информации, полученной в клинических исследованиях, и опыте пострегистрационного применения.

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательная реакция</i>
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна*	Анафилактическая реакция
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна*	Гиперпролактинемия, в некоторых случаях проявляющаяся галактореей
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна*	Гипонатриемия

Психические нарушения	Часто	Необычные сновидения
	Частота неизвестна*	Бессонница
	Частота неизвестна*	Ажитация, агрессия (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
	Нечасто	Тремор
	Частота неизвестна*	Серотониновый синдром, головная боль, акатизия, бруксизм, тризм, синдром беспокойных ног
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткость зрения
	Редко	Мидриаз (который может привести к развитию острой закрытоугольной глаукомы, см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы
	Частота неизвестна*	Кровоизлияние (включая кровоизлияние в кожу, экхимоз, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, вагинальные кровотечения)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, в том числе генерализованный зуд, гипергидроз
	Нечасто	Ночная потливость
	Частота неизвестна*	Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь

Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна*	Синдром отмены
---	------------------------	----------------

* На основании опыта пострегистрационного применения

Описание отдельных нежелательных реакций

Тошнота

Как правило, тошнота имела легкую или умеренную степень тяжести и возникала в первые 2 недели лечения. Реакции в основном были кратковременными и не приводили к прекращению лечения. Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще встречались у женщин, чем у мужчин.

Пациенты пожилого возраста

Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки частота выбывания из исследований была выше у пациентов возрастом 65 лет и старше.

Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки частота возникновения тошноты и запора была выше у пациентов возрастом 65 лет и старше (42 % и 15 % соответственно) по сравнению с пациентами младше 65 лет (27 % и 4 % соответственно) (см. раздел 4.4).

Сексуальная дисфункция

В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с помощью Аризонской шкалы сексуальной функции (ASEX). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы 20 мг вортиоксетина ассоциировался с увеличением частоты сексуальной дисфункции (TESD) (см. раздел 5.1). В пострегистрационной практике также сообщалось о случаях сексуальной дисфункции для доз вортиоксетина ниже 20 мг.

Класс-специфический эффект

Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше выявили повышение риска перелома костей у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, обуславливающий такой риск, неизвестен, так же как неизвестно связан ли этот риск с приемом вортиоксетина.

Симптомы после прекращения лечения вортиоксетином

В клинических исследованиях систематически оценивали симптомы отмены после резкого

прекращения лечения вортиоксетином. Не было выявлено клинически значимой разницы с плацебо в частоте или характере симптомов отмены после лечения вортиоксетином (см. раздел 5.1). Во время пострегистрационного периода были зарегистрированы случаи, описывающие симптомы отмены препарата, которые включали, например, головокружение, головную боль, сенсорные нарушения (в том числе парестезию, ощущение как от удара электрическим током), нарушения сна (в том числе бессонницу), тошноту и/или рвоту, чувство тревоги, раздражительность, агитацию, утомляемость и тремор. Эти симптомы могут возникнуть в течение первой недели после прекращения лечения вортиоксетином.

Дети и подростки

В общей сложности лечение вортиоксетином в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях получали 304 ребенка в возрасте от 7 до 11 лет и 308 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с большим депрессивным расстройством (БДР). В целом профиль нежелательных реакций вортиоксетина у детей и подростков был схож с профилем нежелательных реакций у взрослых, за исключением более высокой частоты явлений, связанных с болью в животе, и более высокой частоты суицидальных мыслей, особенно у подростков по сравнению со взрослыми (см. раздел 5.1).

Были проведены два долгосрочных открытых расширенных исследования применения вортиоксетина в дозах от 5 до 20 мг/сутки с продолжительностью лечения 6 месяцев (N=662) и 18 месяцев (N=94), соответственно. В целом профиль безопасности и переносимости вортиоксетина у детей и подростков во время длительного применения был сопоставим с профилем, наблюдавшимся в ходе краткосрочного применения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Тел./факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях прием вортиоксетина внутрь в диапазоне доз от 40 мг до 75 мг приводил к усилению следующих нежелательных реакций: тошнота, постуральное головокружение, диарея, неприятные ощущения в животе, генерализованный зуд, сонливость и приливы.

Опыт пострегистрационного применения в основном содержит сведения о передозировке вортиоксетином в дозах до 80 мг. В большинстве случаев симптомы отсутствуют либо имеют легкую степень тяжести. Наиболее часто регистрируемыми симптомами были тошнота и рвота.

Сведения о передозировке вортиоксетином в дозах выше 80 мг ограничены. После применения доз, в несколько раз превышающих терапевтический диапазон, отмечалось развитие судорог и серотонинового синдрома.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; другие антидепрессанты. Код АТХ: N06AX26.

Механизм действия

Механизм действия вортиоксетина, по-видимому, связан с его прямой модулирующей серотонинергической активностью и ингибированием переносчика серотонина (5-НТ). Доклинические исследования показывают, что вортиоксетин выступает в роли антагониста 5-НТ₃, 5-НТ₇ и 5-НТ_{1D} рецепторов, частичного агониста 5-НТ_{1B} рецепторов и полного агониста 5-НТ_{1A} рецепторов, а также ингибирует переносчика 5-НТ, модулируя тем самым нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего, серотонинергическую, но, вероятно, также и нейротрансмиссию, опосредованную норадреналином, дофамином, 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 индивидуальная роль каждой фармакологической мишени в наблюдаемом фармакодинамическом профиле вортиоксетина остается неясной, следует с осторожностью экстраполировать данные, полученные у животных, на человека.

Для количественного определения уровня занятости переносчиков 5-НТ в головном мозге при разных уровнях дозы у человека было проведено два исследования методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием лигандов переносчиков 5-НТ (¹¹C-MADAM или ¹¹C-DASB). Средняя занятость переносчиков 5-НТ в ядрах шва, составляла приблизительно 50 % для дозы 5 мг/сутки, 65 % для дозы 10 мг/сутки и увеличивалась до более 80 % для дозы 20 мг/сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность вортиоксетина изучались в клинической программе, включавшей более 6700 пациентов, из которых более 3700 пациентов получали лечение вортиоксетином в краткосрочных (≤ 12 недель) исследованиях применения вортиоксетина

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-Асберг (MADRS) и Гамильтона (HAM-D₂₄). 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 ($p<0,001$) для доз 5, 10 и 20 мг/сут соответственно, для дозы 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 пациентов, ответивших на лечение, 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/сутки продемонстрировал эффективность в отношении широкого спектра симптомов депрессии (которая оценивалась по изменению баллов по всем отдельным подшкалам MADRS).

Эффективность вортиоксетина в дозах 10 или 20 мг/сутки была также показана в 12-недельном, двойном слепом, с изменяемыми дозами сравнительном исследовании с агомелатином в дозах 25 или 50 мг/сутки 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

Устойчивость 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/сутки 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.

Пациенты пожилого возраста

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 8-недельном исследовании применения препарата в фиксированной дозе у пациентов пожилого возраста с депрессией (≥ 65 лет, $n=452$, 156 из них получали лечение вортиоксетином) вортиоксетин в дозе 5 мг/сутки превосходил плацебо с точки зрения улучшения при оценке общего балла по шкалам MADRS и HAM-D₂₄. 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 и выраженными симптомами 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.

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

Влияние вортиоксетина на результаты Теста замены цифр символами (DSST), Оценку качества основных жизненных навыков по шкале Калифорнийского университета Сан-Диего (UPSA) (объективные критерии), Опросника воспринимаемого дефицита (PDQ) и Опросника по когнитивному и физическому функционированию CPFAQ (субъективные критерии)

Эффективность вортиоксетина (5-20 мг/сутки) у пациентов с БДР была изучена в 2 краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых пациентов и в одном – у пожилых пациентов.

Вортиоксетин оказывал статистически значимое влияние по сравнению с плацебо на результаты Теста замены цифр символами (DSST), варьируясь от $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) до

4,26 ($p < 0,0001$) в 2 исследованиях у взрослых и составлял $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) в исследовании у пожилых пациентов. В мета-анализе (ANCOVA, LOCF) среднего изменения количества правильных символов в DSST по сравнению с исходным значением во всех 3 исследованиях вортиоксетин отличался от плацебо ($p < 0,05$) при стандартизованной величине эффекта 0,35. При поправке на изменение MADRS общий индекс в мета-анализе тех же исследований показал, что вортиоксетин отличался от плацебо ($p < 0,05$) при стандартизованной 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 и 5,1 баллов для плацебо ($p = 0,0003$).

В одном исследовании вортиоксетин превосходил плацебо по субъективным критериям оценки согласно Опросника воспринимаемого дефицита с результатами -14,6 для вортиоксетина и -10,5 для плацебо ($p = 0,002$). Вортиоксетин не отличался от плацебо по субъективным критериям оценки согласно Опросника по когнитивному и физическому функционированию с результатами -8,1 для вортиоксетина и -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/сутки. Информация о нежелательных побочных реакциях представлена в разделе 4.8.

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 использованием 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/сутки. При применении вортиоксетина в дозе

20 мг/сутки наблюдалось увеличение частоты возникновения сексуальных дисфункций по сравнению с плацебо (различие в частоте 14,2 %, ДИ 95 % (1,4; 27,0)).

Влияние вортиоксетина на половую функцию дополнительно оценивали в 8-недельном, двойном слепом сравнительном исследовании с использованием гибкого дозирования (n=424) по сравнению с эсциталопрамом у пациентов, получавших лечение СИОЗС (циталопрам, пароксетин или сертралин) в течение, как минимум, 6 недель, с низким уровнем депрессивных симптомов (показатель «общая клиническая оценка-тяжесть заболевания» на исходном уровне ≤ 3) и TESD, вызванным предыдущим лечением СИОЗС. При применении вортиоксетина в дозе 10-20 мг/сутки отмечалось статистически значимо меньшее TESD, чем при применении эсциталопрама в дозе 10-20 мг/сутки, измеренное при помощи изменения общего показателя Опросника изменения половой функции-14 (CSFQ-14) (2,2 балла, $p=0,013$) на 8 неделе. На 8 неделе доля пациентов, у которой отмечался ответ на лечение, значимо не отличалась в группе вортиоксетина (162 (74,7 %)) по сравнению с группой эсциталопрама (137 (66,2 %)) (ОШ 1,5 ($p=0,057$)). Антидепрессивный эффект отмечался в обеих группах лечения.

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/сутки не влиял на его продолжительность.

Дети и подростки

Были проведены два краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования эффективности и безопасности с применением фиксированной дозы (вортиоксетин 10 мг/сутки и 20 мг/сутки) и активного препарата сравнения (флуоксетин). В одном исследовании участвовали дети в возрасте от 7 до 11 лет с БДР, а в другом – подростки в возрасте от 12 до 17 лет с БДР. Исследования включали 4-недельный простой слепой вводный период приема плацебо со стандартизированным психосоциальным вмешательством (пациенты, получавшие лечение в исследовании с участием детей, N=677, исследовании с участием подростков N=777), после чего были рандомизированы только те пациенты, которые не ответили на лечение во время вводного периода (исследование с участием детей N=540, исследование с участием подростков

N=616).

В исследовании с участием детей в возрасте от 7 до 11 лет средний эффект на 8-й неделе двух доз вортиоксетина 10 мг/сутки и 20 мг/сутки на основании общего балла Обновленной шкалы оценки депрессии у детей (CDRS-R) статистически значимо не отличался ни от плацебо, ни от активного препарата сравнения (флуоксетин 20 мг/сутки). Кроме того, для отдельных доз вортиоксетина (10 мг/сутки и 20 мг/сутки) не было показано номинально значимого отличия от плацебо. В целом профиль нежелательных явлений вортиоксетина у детей был подобен профилю у взрослых, за исключением большей частоты случаев боли в животе, отмеченной у детей. Лечение было досрочно прекращено по причине нежелательных явлений у 2,0 % пациентов, получавших вортиоксетин 20 мг/сутки, 1,3 % пациентов, получавших вортиоксетин 10 мг/сутки, 0,7 % пациентов, получавших плацебо, среди пациентов, получавших флуоксетин, случаев досрочного прекращения лечения зафиксировано не было. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в группах, получавших вортиоксетин, были тошнота, головная боль, рвота, головокружение и боль в животе. Частота возникновения тошноты, рвоты и боли в животе была выше в группах лечения вортиоксетином, чем в группе плацебо. Суицидальные мысли и поведение отмечались как нежелательные явления в ходе как 4-недельного, простого, слепого вводного периода (плацебо 2/677 [0,3 %]), так и 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 10 мг/сутки 1/149 [0,7 %], плацебо 1/153 [0,7 %]). Кроме того, явление «неспецифические активные суицидальные мысли» по Шкале Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS) было зарегистрировано у 5 пациентов в ходе 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 20 мг/сутки 1/153 [0,7 %], плацебо 1/153 [0,7 %] и флуоксетин 3/82 [3,7 %]). Частота случаев суицидальных мыслей и поведения по шкале C-SSRS была схожей во всех группах лечения.

В исследовании с участием подростков в возрасте от 12 до 17 лет вортиоксетин в дозах 10 мг/сутки и 20 мг/сутки статистически значимо не превосходил плацебо на основании общего балла Обновленной шкалы оценки депрессии у детей (CDRS-R). Активный препарат сравнения (флуоксетин, 20 мг/сутки) статистически отличался от плацебо по общему баллу шкалы CDRS-R. В целом профиль нежелательных реакций вортиоксетина у подростков был схож с таковым у взрослых пациентов, за исключением более высокой частоты боли в животе и суицидальных мыслей у подростков по сравнению со взрослыми. Частота отмены лекарственного препарата в связи с нежелательными явлениями (главным образом, суицидальными мыслями, тошнотой и рвотой) была самой высокой у пациентов, получавших вортиоксетин в дозе 20 мг/сутки (5,6 %) по сравнению с вортиоксетином в дозе

10 мг/сутки (2,7 %), флуоксетином (3,3 %) и плацебо (1,3 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах лечения вортиоксетином были тошнота, рвота и головная боль. Суицидальные мысли и поведение отмечались как нежелательные явления в ходе как 4-недельного, простого, слепого вводного периода (плацебо 13/777 [1,7 %]), так и в течение 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 10 мг/сутки 2/147 [1,4 %], вортиоксетин 20 мг/сутки 6/161 [3,7 %], флуоксетин 6/153 [3,9 %], плацебо 0/154 [0 %]). Суицидальные мысли и поведение, измеренные по шкале C-SSRS были схожими во всех группах лечения.

Бринтелликс не следует применять у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) с большим депрессивным расстройством (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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/сутки 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 4.2)

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 4.5).

Вортиоксетин является слабым ингибитором и субстратом Р-гликопротеина.

Основной метаболит вортиоксетина фармакологически неактивен.

Элиминация

Средний период полувыведения и клиренс при приеме внутрь составляют 66 часов 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/сутки).

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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 4.2). Однако назначать вортиоксетин пожилым пациентам в дозе выше 10 мг/сутки следует с осторожностью (см. раздел 4.4).

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 приема однократной дозы вортиоксетина 10 мг. В зависимости от функции почек коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика препарата у пациентов ($N = 6-8$) с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (классы А, В или С по классификации Чайлд-Пью соответственно) была сопоставимой с таковой у здоровых добровольцев. Изменения AUC были менее чем на 10 % ниже у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени и на 10 % больше, чем у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Изменения C_{max} были менее чем на 25 % ниже во всех группах. Нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от функции печени (см. разделы 4.2 и 4.4).

Типы генов изофермента CYP2D6

Плазменная концентрация вортиоксетина была приблизительно в два раза выше у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 по сравнению с экстенсивными метаболизаторами. Одновременное применение сильных ингибиторов изоферментов CYP3A4/2C9 у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 может потенциально привести к увеличению экспозиции вортиоксетина (см. раздел 4.5). У ультрабыстрых метаболизаторов изофермента CYP2D6 плазменная концентрация вортиоксетина 10 мг/сутки была в пределах значений, полученных у экстенсивных метаболизаторов на дозах 5 мг/сутки и 10 мг/сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента следует рассмотреть возможность коррекции дозы препарата (см. раздел 4.2).

Дети и подростки

Фармакокинетику вортиоксетина после приема внутрь в дозе от 5 до 20 мг один раз в сутки у детей и подростков с большим депрессивным расстройством характеризовали с использованием анализов популяционных моделей на основании данных, полученных в исследовании фармакокинетики (7-17 лет) и двух исследованиях эффективности и безопасности (7-17 лет). Фармакокинетика вортиоксетина у детей и подростков была схожей с фармакокинетикой у взрослых пациентов.

5.3 Данные 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/сутки 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/сутки. 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 человека.

Вортиоксетин не оказывал влияния на фертильность, способность спариваться, функцию репродуктивных органов или морфологию и подвижность сперматозоидов у крыс. Вортиоксетин не оказывал тератогенного действия на крыс или кроликов, хотя у крыс при экспозиции доз вортиоксетина, превышающих в 10 раз максимальную суточную дозу для человека 20 мг/сутки, наблюдалось влияние на вес плода и задержка оссификации. 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/сутки у человека, ассоциировалось с повышенной смертностью детенышей, снижением темпов прибавки массы тела и замедлением их развития (см. раздел 4.6).

Вортиоксетин и его производные выделялись в молоко лактирующих крыс (см. раздел 4.6).

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

Исследования риска для окружающей среды показали, что вортиоксетин имеет потенциал к сохранению, биологическому накоплению и токсическому воздействию на окружающую среду (риск для рыб). Однако при применении в рекомендованных пациентам дозах вортиоксетин представляет незначительный риск для водной и наземной среды.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бринтелликс, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Титана диоксид (E171)

Железа оксид красный (E172)

Бринтелликс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

Бринтелликс, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Титана диоксид (E171)

Железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера с листком-вкладышем в картонную пачку с клапаном с продавливаемой перфорацией для контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Этот лекарственный препарат может представлять риск для окружающей среды (см. раздел 5.3).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Х. Лундбек А/О

Оттилиавай 9, ДК-2500 Вальбю, Дания

Тел.: + 45 36301311

Электронная почта: info@lundbeck.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»

107045, г. Москва,

Последний пер., д. 17

Тел. +7 (495) 380-31-97

Электронная почта: russia@lundbeck.com

Республика Беларусь

Представительство Товарищества с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан» (Республика Казахстан) в Республике Беларусь

220140, г. Минск

Улица Притыцкого, 79-8, офис №10

Тел. +375 (17) 336 77 89

Электронная почта: safety@sona-pharm.com

Республика Казахстан

Товарищество с ограниченной ответственностью «Сона-Фарм Казахстан»

050000, г. Алматы

Проспект Сейфуллина, 502, офис №709

Тел. +7 (727) 250 71 74

Электронная почта: safety@sona-pharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://eec.eaeunion.org>