

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

Бринтелликс 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 6,355 мг вортиоксетина гидробромида, что эквивалентно 5 мг вортиоксетина.

Бринтелликс 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 12,71 мг вортиоксетина гидробромида, что эквивалентно 10 мг вортиоксетина.

Бринтелликс 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующее вещество: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25,42 мг вортиоксетина гидробромида, что эквивалентно 20 мг вортиоксетина.

Вспомогательные вещества: данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (таблетка).

Бринтелликс 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бринтелликс 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Бринтелликс 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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 лекарственного препарата Бринтелликс составляет 10 мг вортиоксетина однократно в сутки взрослым до 65 лет.

В зависимости от индивидуального ответа пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг вортиоксетина однократно в сутки, либо снижена до минимальной – 5 мг вортиоксетина однократно в сутки.

После устранения симптомов депрессии лечение рекомендовано продолжать в течение по меньшей мере 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта.

Прекращение лечения

Для предупреждения развития симптомов отмены следует принимать во внимание постепенное уменьшение дозы препарата (см. раздел 4.8). Однако данных для составления специальных рекомендаций для уменьшения дозы пациентам, принимающим препарат Бринтелликс, недостаточно.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Ингибиторы цитохрома P450

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы вортиоксетина в случае добавления терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропион, хинидин, флуоксетин, пароксетин) к терапии вортиоксетином (см. раздел 4.5).

Индукторы цитохрома P450

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы вортиоксетина в случае добавления терапии сильными индукторами цитохрома P450 (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин) к терапии вортиоксетином (см. раздел 4.5).

Педиатрическая группа пациентов

Лекарственный препарат Бринтелликс не следует применять у пациентов педиатрической группы (возрастом до 18 лет) с большим депрессивным расстройством, поскольку эффективность препарата не была продемонстрирована (см. раздел 5.1). Безопасность приема лекарственного препарата Бринтелликс у пациентов педиатрической группы описана в разделах 4.4, 4.8 и 5.1.

Нарушение функции почек или печени

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

Способ применения

Лекарственный препарат Бринтелликс предназначен для приема внутрь.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленным в разделе 6.1.

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

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты педиатрической группы

Лекарственный препарат Бринтелликс не следует принимать детям и подросткам в возрасте от 7 до 17 лет с большим депрессивным расстройством, поскольку эффективность препарата не была продемонстрирована (см. раздел 5.1). В целом профиль нежелательных реакций вортиоксетина у детей и подростков был аналогичен профилю нежелательных реакций у взрослых, за исключением более частых случаев болей в животе и суицидальных мыслей, особенно у подростков, по сравнению со взрослыми (см. разделы 4.8 и 5.1). В клинических исследованиях среди детей и подростков, получавших антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение, гнев) 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 (суицидальные явления). Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Поскольку улучшение может не наблюдаться в течение первых нескольких недель лечения и дольше, пациенты должны находиться под постоянным наблюдением до улучшения их состояния. Общая клиническая практика показывает, что на ранних стадиях выздоровления возможно повышение риска суицида.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение, или пациенты со значимым уровнем размышления 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. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при приеме антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с приемом плацебо.

Медикаментозное лечение таких пациентов и, в частности, пациентов с высоким риском суицида, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно на ранней стадии лечения и при изменениях дозы. Пациенты (и лица, ухаживающие за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости контролировать любые проявления клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычные изменения в поведении, и немедленно обращаться к врачу при появлении этих 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). Лечение необходимо прекратить у любого пациента, у которого развиваются судорожные припадки или наблюдается увеличение частоты судорожных припадков.

Серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) являются потенциально угрожающими жизни состояниями и могут возникать на фоне применения вортиоксетина. Риск возникновения СС или ЗНС повышается при одновременном приеме с лекарственными средствами с серотонинергическим действием (включая опиоиды и триптаны), лекарственными средствами, нарушающими метаболизм серотонина (включая ИМАО), антипсихотиками либо другими антагонистами дофамина. Пациентов необходимо наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов СС и ЗНС (см. раздел 4.3 и 4.5).

Симптомы серотонинового синдрома включают изменения психического состояния (например, агитация, галлюцинации, кома), расстройства вегетативной нервной системы (например, тахикардия, лабильность артериального давления, гипертермия), нервно-мышечные расстройства (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, рвота, диарея). В случае возникновения данных симптомов следует немедленно прекратить терапию вортиоксетином и начать симптоматическое лечение.

Мания/гипомания

Вортиоксетин следует применять с осторожностью у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакального состояния прием лекарственного средства должен быть прекращен.

Агрессия/ажитация

Пациенты, принимающие антидепрессанты, включая вортиоксетин, могут также испытывать чувство агрессии, гнева, агитацию и раздражительность. Необходимо внимательно следить за состоянием пациента и выраженностью заболевания. Необходимо предупредить пациентов (и лиц, ухаживающих за пациентами) о необходимости обращения за медицинской помощью, если возникает или обостряется состояние агрессии или агитации.

Кровотечение

На фоне применения антидепрессантов с серотонинергическим действием, включая вортиоксетин, сообщалось о редких случаях нарушения гемостаза, таких как экхимозы, пурпура и другие геморрагические явления, такие как желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения. Применение СИОЗС/СИОЗСиН может повышать риск развития послеродового кровотечения, данный риск может относиться к вортиоксетину (см. раздел 4.6). Пациентам следует соблюдать осторожность при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов и/или лекарственных средств, которые, как известно, влияют на свертывание крови (например, атипичные антипсихотики и фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), ацетилсалициловая кислота) (см. раздел 4.5), а также пациентам со склонностью к кровотечениям в анамнезе.

Гипонатриемия

На фоне приема антидепрессантов с серотонинергическим действием (СИОЗС, СИОЗСиН)

сообщалось о редких случаях развития гипонатриемии, возможно связанной с неадекватной секрецией антидиуретического гормона (СНС АДГ). Пациентам с факторами риска, т.е. пожилым пациентам, пациентам с циррозом печени или пациентам, одновременно принимающим лекарственные средства, вызывающие гипонатриемию, следует соблюдать осторожность.

Следует рассмотреть возможность прекращения приема вортиоксетина у пациентов с симптоматической гипонатриемией и принять соответствующие меры.

Глаукома

В связи с применением антидепрессантов, включая вортиоксетин, сообщалось о мидриае. Данный мидриатический эффект потенциально может привести к сужению угла передней камеры глаза, что приводит к повышению внутриглазного давления и закрытоугольной глаукоме. Следует соблюдать осторожность при назначении вортиоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

Пожилые пациенты

Данные о приеме лекарственного препарата Бринтелликс пожилыми пациентами с большими депрессивными эпизодами ограничены. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при терапии пациентов в возрасте 65 лет и старше с использованием доз вортиоксетина выше 10 мг один раз в сутки (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Нарушение функции почек или печени

Принимая во внимание то, что участники исследований с нарушением функции почек или печени уязвимы, и учитывая то, что данные о приеме лекарственного препарата Бринтелликс этими подгруппами ограничены, при назначении лекарственного препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность. (см. разделы 4.2 и 5.2).

Бринтелликс содержит натрий

Данный лекарственный 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 – CYP3A4/5 и CYP2C9 (см. раздел 5.2).

Возможное влияние других лекарственных средств на вортиоксетин

Необратимые неселективные ингибиторы МАО

В связи с риском развития серотонинового синдрома вортиоксетин противопоказано применять в любой комбинации с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Вортиоксетин нельзя назначать 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 (моклубемид)

Одновременный прием вортиоксетина с обратимым селективным ингибитором МАО-А, например, моклубемидом, противопоказан (см. раздел 4.3). В случае доказанной

необходимости одновременного приема добавляемое лекарственное средство должно применяться в минимальных дозах при тщательном клиническом контроле симптомов развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Обратимый неселективный ингибитор МАО (линезолид)

Одновременный прием вортиоксетина со слабым обратимым и неселективным ингибитором МАО, например, антибиотиком линезолидом, противопоказан (см. раздел 4.3). В случае доказанной необходимости одновременного приема добавляемое лекарственное средство должно применяться в минимальных дозах при тщательном клиническом контроле симптомов развития 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 одновременном приеме вортиоксетина и селективных ингибиторов МАО-А, одновременный прием вортиоксетина с необратимыми ингибиторами МАО-В такими, как селегилин или разагилин, должен осуществляться с осторожностью. В случае одновременного приема необходим тщательный контроль симптомов развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.4).

Серотонинергические лекарственные средства

Одновременный прием лекарственных средств с серотонинергическим эффектом (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 эффектом и препаратов из лекарственного растительного сырья, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), может привести к увеличению случаев нежелательных реакций, включая серотониновый синдром (см. раздел 4.4).

Лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности

Антидепрессанты с серотонинергическим эффектом могут снижать порог судорожной готовности. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с другими лекарственными средствами, снижающими порог судорожной готовности (например, антидепрессантами (трициклические антидепрессанты, СИОЗС, СИОЗСиН), нейролептиками (фенотиазины, тioxантены, бутирофеноны), мефлохином, бупропионом и трамаолом) (см. раздел 4.4).

ЭСТ (электросудорожная терапия)

В настоящее время клинический опыт одновременного применения вортиоксетина и ЭСТ отсутствует, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность.

Ингибиторы изофермента CYP2D6

У здоровых участников исследования воздействие вортиоксетина привело к увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) в 2,3 раза при приеме в дозе 10 мг/сутки одновременно с бупропионом (сильным ингибитором изофермента CYP2D6) в дозе 150 мг два раза в сутки в течение 14 дней. Нежелательные реакции чаще наблюдались при добавлении бупропиона к текущей терапии вортиоксетином, чем при добавлении вортиоксетина к текущей терапии бупропионом. В зависимости от индивидуальной реакции пациента при добавлении к текущей терапии вортиоксетином сильного ингибитора изофермента CYP2D6 (например, бупропиона, хинидина, флуоксетина, пароксетина) следует рассмотреть возможность снижения дозы

вортиоксетина (см. раздел 4.2).

Ингибиторы изофермента CYP3A4, а также CYP2C9 и CYP2C19

При добавлении вортиоксетина через 6 дней после начала приема кетоконазола в дозе 400 мг/сутки (ингибитор изофермента CYP3A4/5 и Р-гликопротеина) или через 6 дней после начала приема флуконазола в дозе 200 мг/сутки (ингибитор изофермента CYP2C9, а также CYP2C19 и CYP3A4/5) у здоровых участников исследования воздействие (AUC) вортиоксетина увеличивалось в 1,3 и 1,5 раза соответственно. Коррекция дозы не требуется.

Прием однократной дозы омепразола 40 мг (ингибитор изофермента CYP2C19) на фоне многократных доз вортиоксетина не изменял фармакокинетику последнего у здоровых участников исследования.

Взаимодействие у пациентов со слабой активностью CYP2D6

Применение 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 пациентов со слабой активностью CYP2D6 (см. раздел 5.2) специально не изучалось, однако в данном случае можно ожидать более выраженное увеличение воздействия вортиоксетина у таких пациентов по сравнению с описанным выше умеренным действием.

В зависимости от индивидуальной реакции пациента можно рассмотреть снижение дозы вортиоксетина, если он применяется одновременно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 или CYP2C9 у пациентов со слабой активностью 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) у здоровых участников исследования AUC вортиоксетина снизилась на 72%. В зависимости от индивидуальной реакции пациента при добавлении к терапии вортиоксетином сильного индуктора изоферментов цитохрома P450 (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина) следует рассмотреть возможность коррекции дозы вортиоксетина (см. раздел 4.2).

Алкоголь

При одновременном приеме однократных доз вортиоксетина 20 мг или 40 мг и этанола (0,6 г/кг) у здоровых участников исследования не наблюдалось влияния на фармакокинетику вортиоксетина или этанола и значимого нарушения когнитивных функций в сравнении с принимавшими плацебо. Однако во время терапии антидепрессантами прием алкоголя не рекомендуется.

Ацетилсалициловая кислота

Многократный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сутки не изменял фармакокинетику многократных доз вортиоксетина у здоровых участников исследования.

Возможное влияние вортиоксетина на другие лекарственные средства

Антикоагулянты и антиагреганты

Не наблюдалось значимого влияния вортиоксетина в сравнении с плацебо на МНО, протромбин или соотношение R-/S-варфарина в плазме крови при одновременном приеме многократных доз вортиоксетина с фиксированной дозой варфарина у здоровых участников исследования. Также не наблюдалось значимого ингибирующего влияния вортиоксетина на

агрегацию тромбоцитов и фармакокинетику ацетилсалициловой или салициловой кислоты в сравнении с плацебо при одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сутки на фоне многократных доз вортиоксетина у здоровых участников исследования. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме вортиоксетина и пероральных антикоагулянтов, антиагрегантов и обезболивающих препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) или НПВС) из-за потенциального повышенного риска развития кровотечений, вызванных фармакодинамическим взаимодействием (см. раздел 4.4).

Субстраты цитохрома P450

В исследованиях *in vitro* не было выявлено способности вортиоксетина ингибировать или индуцировать изоферменты системы цитохрома P450 (см. раздел 5.2).

После приема многократных доз вортиоксетина не было обнаружено ингибирующего действия на активность изоферментов системы цитохрома P450 CYP2C19 (омепразол, диазепам), CYP3A4/5 (этинилэстрадиол, мидазолам), CYP2B6 (бупропион), CYP2C9 (толбутамид, S-варфарин), CYP1A2 (кофеин) или CYP2D6 (декстрометорфан) у здоровых участников исследования.

Фармакодинамические взаимодействия не наблюдались. Не было обнаружено значимого нарушения когнитивных функций в сравнении с плацебо при приеме 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 приема совместно с комбинированным оральным контрацептивом (этинилэстрадиол 30 мкг + левоноргестрел 150 мкг).

Литий, триптофан

У здоровых участников исследования не было выявлено каких-либо клинически значимых изменений при равновесной экспозиции лития после одновременного приема лития и многократных доз вортиоксетина. Однако были получены сообщения об усилении эффекта серотонинергических антидепрессантов при одновременном приеме с литием или триптофаном, поэтому принимать вортиоксетин одновременно с данными лекарственными средствами следует с осторожностью.

Лекарственная интерференция на анализ мочи с целью выявления запрещенных препаратов

Сообщалось о ложноположительных результатах иммуноферментного анализа мочи на метадон у пациентов, которые принимали вортиоксетин. Следует проявлять осторожность при интерпретации положительных результатов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов и рассматривать возможность подтверждения результата альтернативными технологиями (например, хроматографическими методами).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении вортиоксетина у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

В случае приема матерью серотонинергических препаратов на поздних сроках беременности у новорожденного могут развиваться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, апноэ, судорожные припадки, нестабильная температура, затруднения при кормлении, рвота, гипогликемия, гипертония, гипотония, гиперрефлексия, тремор,

повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, раздражительность, выраженная вялость, постоянный плач, сонливость, беспокойный сон. Данные симптомы могут возникать либо вследствие развития синдрома отмены, либо вследствие чрезмерного серотонинергического действия. В большинстве случаев подобные осложнения развиваются сразу же или в скором времени (в течение 24 часов) после родов.

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

Лекарственный препарат Бринтелликс следует назначать беременным женщинам только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода.

Данные обсервационных исследований показали повышенный риск (менее чем в два раза) развития послеродового кровотечения после воздействия СИОЗС и СИОЗСиН в течение последнего месяца беременности. Несмотря на отсутствие исследований взаимосвязи между применением вортиоксетина и развитием послеродового кровотечения, существует потенциальный риск с учетом механизма действия препарата (см. раздел 4.4).

Лактация

Ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о том, что вортиоксетин в небольших количествах выделяется с грудным молоком у человека, при этом расчетная относительная младенческая доза (ОМД) составляет менее 2%. У младенцев не наблюдалось вредных эффектов, связанных с приемом препарата.

Однако имеющиеся клинические данные ограничены, и риск для ребенка при грудном вскармливании не может быть исключен.

Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/перерыве приема лекарственного препарата Бринтелликс должно приниматься с учетом оценки 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 5.3).

Случаи применения у человека лекарственных средств, относящихся к соответствующему фармакологическому классу антидепрессантов (СИОЗС) показали, что влияние на качество спермы у человека обратимо. До настоящего времени не было выявлено влияния на фертильность у человека.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лекарственный препарат Бринтелликс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, поскольку сообщалось о нежелательных реакциях, таких как 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.

Резюме нежелательных реакций в форме таблицы

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.

СИСТЕМНО-ОРГАННЫЙ КЛАСС	ЧАСТОТА	НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна*	Анафилактическая реакция
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна*	Гиперпролактинемия, в некоторых случаях связанная с галактореей
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна*	Гипонатриемия
Психические нарушения	Часто	Необычные сновидения
	Нечасто	Галлюцинации
	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	Затуманивание зрения
	Редко	Мидриаз (который может привести к развитию острой закрытоугольной глаукомы, см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	«Приливы»
	Частота неизвестна*	Кровоизлияния (включая кровоизлияние, экхимоз, эпистаксис, желудочно-кишечное или вагинальное кровотечение)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, включая генерализованный Гипергидроз
	Нечасто	Ночная потливость

	Частота неизвестна*	Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна*	Синдром отмены

*Основано на случаях пострегистрационного применения

Описание отдельных нежелательных реакций

Тошнота

Тошнота обычно была слабо или умеренно выражена и отмечалась на протяжении первых двух недель лечения. Нежелательные реакции обычно носили временный характер и, как правило, не являлись причиной отмены лекарственного препарата. Желудочно-кишечные нарушения, такие как тошнота, наблюдались чаще у женщин, чем у мужчин.

Пожилые пациенты

При приеме вортиоксетина в дозах ≥ 10 мг один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет.

При приеме вортиоксетина в дозах 20 мг один раз в сутки случаев возникновения тошноты и запоров было больше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (42% и 15% соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4% соответственно) (см. раздел 4.4).

Сексуальная дисфункция

В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием Аризонской шкалы сексуальной функции (ASEX). При приеме доз от 5 до 15 мг не наблюдалось различий с плацебо. Однако прием вортиоксетина в дозе 20 мг ассоциировался с увеличением сексуальной дисфункции (TESD) (см. раздел 5.1). В пострегистрационной практике также сообщалось о случаях сексуальной дисфункции для доз вортиоксетина меньше 20 мг.

Класс-специфический эффект

Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали повышенный риск переломов костей у пациентов, принимающих лекарственное средство, относящееся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС или ТЦА). Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен, также как неизвестно, существует ли данный риск при приеме вортиоксетина.

Педиатрическая группа пациентов

В общей сложности 304 ребенка в возрасте от 7 до 11 лет и 308 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с большим депрессивным расстройством принимали вортиоксетин в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, соответственно. В целом профиль нежелательных реакций при приеме вортиоксетина у детей и подростков был аналогичен профилю нежелательных реакций у взрослых, за исключением более частых случаев болей в животе и более частых случаев суицидальных мыслей, особенно, у подростков, по сравнению со взрослыми (см. раздел 5.1).

Были проведены два долгосрочных открытых расширенных исследования приема 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 в педиатрической группе пациентов во время длительного приема был сравним с профилем, наблюдавшимся в ходе краткосрочного лечения.

Симптомы после отмены приема вортиоксетина

В клинических исследованиях симптомы отмены систематически оценивали после резкой

отмены приема вортиоксетина. После лечения вортиоксетином не было клинически значимого отличия по сравнению с плацебо в частоте и природе симптомов отмены (см. раздел 5.1). Случаи, описывающие симптомы отмены, встречались в пострегистрационной практике и включали такие симптомы, как головокружение, головную боль, сенсорные нарушения (включая парестезию, ощущение как от удара электрическим током), нарушения сна (включая бессонницу), тошноту и/или рвоту, чувство тревоги, раздражительность, ажитацию, слабость и тремор. Эти симптомы могут наблюдаться в течение первой недели после отмены вортиоксетина.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29; факс: + 375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях прием вортиоксетина внутрь в дозах 40-75 мг приводил к усилению следующих нежелательных реакций: тошнота, постуральное головокружение, диарея, неприятные ощущения в животе, генерализованный зуд, сонливость и «приливы».

Во время пострегистрационного применения в основном сообщалось о передозировках вортиоксетином в дозах до 80 мг. В большинстве случаев симптомы не наблюдались либо были слабовыраженными. Наиболее часто сообщаемыми симптомами были тошнота и рвота.

Существует ограниченный опыт с передозировкой вортиоксетином в дозе выше 80 мг. После приема доз, в несколько раз превышающих терапевтические дозы, сообщалось о случаях судорог и серотониновом синдроме.

При передозировке необходимо проводить симптоматическое лечение и установить наблюдение за пациентом. Также рекомендуется осуществлять последующее медицинское наблюдение в специализированном учреждении.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептические средства. Прочие антидепрессанты.
Код АТХ: N06AX26.

Механизм действия

Предполагается, что механизм действия вортиоксетина связан с его прямым модулированием серотонинергической активности и ингибированием транспортера

серотонина (5-HT). Доклинические исследования показали, что вортиоксетин является антагонистом 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D} рецепторов, частичным агонистом в отношении 5-HT_{1B} рецепторов, агонистом в отношении 5-HT_{1A} рецепторов и ингибитором 5-HT транспортера, модулируя тем самым нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего, серотонинергическую, и, вероятно, также и норадренергическую, дофаминергическую, нейротрансмиссию, опосредованную гистамином, ацетилхолином, ГАМК и глутаматом. Такая мультимодальная активность лежит в основе антидепрессантных и анксиолитикоподобных свойств вортиоксетина, а также определяет улучшение когнитивных функций, обучения и памяти, наблюдаемые в исследованиях на животных. Однако, поскольку вклад индивидуальных объектов в наблюдаемый фармакодинамический профиль вортиоксетина остается неясным, экстраполяция приведенных доклинических данных на человека должна осуществляться с осторожностью.

Были проведены два исследования с участием людей методом позитронной-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием лигандов 5-HT транспортеров (¹¹C-MADAM или ¹¹C-DASB) для количественного определения степени занятости 5-HT транспортеров в головном мозге при разных уровнях доз. Средняя степень занятости 5-HT транспортеров в *ядрах шва* составляла приблизительно 50% при приеме 5 мг/сутки, 65% при приеме 10 мг/сутки и увеличивалась до 80% при приеме 20 мг/сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность вортиоксетина изучались в ряде клинических исследований, включавших более 6700 пациентов, из которых более 3700 принимали вортиоксетин в краткосрочных (≤ 12 недель) исследованиях при большом депрессивном расстройстве. С целью определения краткосрочной эффективности вортиоксетина при большом депрессивном расстройстве у взрослых пациентов (включая пожилых пациентов) было проведено двенадцать двойных слепых плацебо-контролируемых 6/8-недельных исследований с фиксированными дозами. Эффективность вортиоксетина была продемонстрирована по меньшей мере в группе с применением одной дозировки в 9 из 12 исследований, где было показано изменение как минимум на 2 балла в сравнении с плацебо по шкалам оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) и Гамильтона (HAM-D₂₄). Клиническая значимость подтверждалась долей пациентов, ответивших на терапию и достигших ремиссии, а также улучшением по шкале общего клинического впечатления (CGI-I). Эффективность вортиоксетина возрастала при повышении дозы.

Эффективность в отдельных исследованиях подтверждена метаанализом краткосрочных плацебо контролируемых исследований у взрослых (анализ смешанной модели с повторными измерениями) средних изменений по сравнению с исходным общим баллом по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг через 6/8 недель лечения. По результатам метаанализа данных исследований отличия от плацебо были статистически значимы: -2,3 балла ($p = 0,007$), -3,6 балла ($p < 0,001$), -4,6 балла ($p < 0,001$) при приеме 5, 10 и 20 мг/сутки соответственно; при приеме 15 мг/сутки статистически значимые различия с плацебо не были достигнуты по данным метаанализа, но средние различия по сравнению с плацебо составили -2,6 балла. Эффективность вортиоксетина подтверждается и в сводном анализе, в котором доля пациентов, ответивших на лечение, составила от 46% до 49% при приеме вортиоксетина по сравнению с 34% в группе плацебо ($p < 0,01$; анализ пациентов, у которых не был достигнут ответ на лечение).

Кроме того, вортиоксетин при приеме в дозах 5-20 мг/сутки продемонстрировал эффективность в отношении широкого спектра симптомов депрессии (изменение баллов по всем отдельным подшкалам оценки депрессии Монтгомери-Асберг).

Эффективность вортиоксетина в дозах 10 или 20 мг/сутки была также продемонстрирована в 12-недельном двойном слепом, с изменяемыми дозами сравнительном исследовании с агомелатином в дозах 25 или 50 мг/сутки у пациентов с большим депрессивным расстройством. Вортиоксетин продемонстрировал статистически значимое превосходство над агомелатином по общему баллу шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберг, что было и клинически значимо по числу пациентов, ответивших на терапию, достигших ремиссии и улучшения по шкале общего клинического впечатления.

Поддерживающее лечение

Сохранение антидепрессивной эффективности было продемонстрировано в исследовании по профилактике рецидивов. Пациенты, находившиеся в ремиссии после первоначального 12-недельного открытого периода терапии вортиоксетином, были рандомизированы в группы, принимающие вортиоксетин 5 или 10 мг/сутки или плацебо. Длительность периода двойного-слепого наблюдения ремиссии составила по меньшей мере 24 недели (от 24 до 64 недель). Вортиоксетин превосходил плацебо ($p=0,004$) по первичному критерию эффективности – времени, прошедшего до рецидива большого депрессивного расстройства, – 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, с фиксированной дозой исследовании у пожилых пациентов с депрессией (старше 65 лет, $n=452$, 156 из них получали вортиоксетин) вортиоксетин в дозе 5 мг/сутки превосходил плацебо при оценке общего балла по шкалам оценки депрессии Монтгомери-Асберг и Гамильтона. Различия между вортиоксетином и плацебо составили 4,7 балла по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг на 8-й неделе терапии (анализ смешанной модели с повторными измерениями).

Пациенты с депрессией или с депрессией и высоким уровнем тревоги

Эффективность вортиоксетина также была продемонстрирована у пациентов с тяжелой депрессией (исходный общий балл по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг ≥ 30) и у пациентов с депрессией с сопутствующим высоким уровнем тревоги (исходный общий балл по шкале тревоги Гамильтона ≥ 20) в краткосрочных исследованиях у взрослых (среднее отличие от плацебо по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг на неделях 6 и 8 варьировалось от 2,8 до 7,3 баллов и от 3,6 до 7,3 баллов соответственно (анализ смешанной модели с повторными измерениями)). В специальном исследовании у пожилых пациентов вортиоксетин также показал свою эффективность.

Сохранение антидепрессивной эффективности у данной популяции пациентов было также продемонстрировано и в долгосрочном исследовании по профилактике рецидивов.

Эффективность вортиоксетина в отношении показателей, оцениваемых при помощи теста замены цифр символами (Digit Symbol Substitution Test (DSST)), шкалы Калифорнийского университета Сан-Диего по оценке качества основных жизненных навыков (the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA)) (объективная оценка) и опросника оценки когнитивного и физического функционирования (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ)) (субъективная оценка)

Эффективность вортиоксетина (5-20 мг/сутки) у пациентов с большим депрессивным расстройством была изучена в краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях, в 2 из которых участвовали взрослые пациенты и в 1 – пожилые.

Вортиоксетин показал статистически значимый эффект в сравнении с плацебо по тесту замены цифр символами (DSST) в диапазоне от $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) до 4,26 ($p < 0,0001$) в 2 исследованиях у взрослых и $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) в исследовании у пожилых людей. В

метаанализе (ANCOVA, LOCF) среднего отклонения от исходного уровня в DSST количества правильных символов во всех 3 исследованиях вортиоксетин отличался от плацебо ($p < 0,05$) со стандартизированной величиной эффекта 0,35. При поправке на отклонение в MADRS общий балл в метаанализе тех же исследований показал, что вортиоксетин отличался от плацебо ($p < 0,05$) со стандартизированной величиной эффекта 0,24.

В одном исследовании оценивали влияние вортиоксетина на функциональные способности с использованием шкалы Калифорнийского университета Сан-Диего по оценке качества основных жизненных навыков (UPSA). Вортиоксетин отличался от плацебо статистически с результатами 8,0 для вортиоксетина в сравнении с 5,1 для группы плацебо ($p = 0,0003$).

В одном исследовании вортиоксетин превосходил плацебо по субъективным показателям, оцененным с использованием опросника воспринимаемого дефицита, с результатами -14,6 для группы вортиоксетина и -10,5 для группы плацебо ($p = 0,002$). Вортиоксетин не отличался от плацебо по субъективным показателям при оценке с помощью опросника оценки когнитивного и физического функционирования с результатами -8,1 для группы вортиоксетина в сравнении с -6,9 для группы плацебо ($p = 0,086$).

Переносимость и безопасность

Безопасность и переносимость вортиоксетина были установлены в ходе краткосрочных и долгосрочных исследований при приеме от 5 до 20 мг/сутки. Информация о нежелательных реакциях представлена в разделе 4.8.

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

Симптомы отмены после резкого прекращения применения вортиоксетина систематически оценивались в ходе клинических краткосрочных и долгосрочных плацебо-контролируемых исследований. Не было выявлено клинически значимой разницы с плацебо в частоте возникновения или характере симптомов при отмене лечения, как после краткосрочной (6-12 недель), так и после долгосрочной (24-64 недель) терапии вортиоксетином.

Частота спонтанных сообщений о нежелательных реакциях со стороны половой системы была низкой и схожей с плацебо, как в ходе краткосрочных, так и в ходе долгосрочных исследований. В исследованиях с применением Аризонской шкалы сексуальной функции (ASEX) частота возникновения сексуальной дисфункции, вызванной терапией, и общий балл по Аризонской шкале сексуальной функции 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 сексуальной дисфункции по сравнению с плацебо (среднее различие в частоте 14,2%, ДИ 95% (1,4; 27,0)).

Влияние вортиоксетина на сексуальную функцию дополнительно оценивалось в 8-недельном двойном слепом, с изменяемыми дозами сравнительном исследовании ($n=424$) с эсциталопрамом у пациентов, получавших лечение СИОЗС (циталопрам, пароксетин или сертралин) в течение не менее 6 недель, с низким уровнем депрессивных симптомов (исходное значение тяжести заболевания по шкале общей клинической оценки- тяжести заболевания (CGI-S) ≤ 3) и сексуальной дисфункцией, вызванной предшествующим лечением СИОЗС. При приеме вортиоксетина 10-20 мг/сутки частота сексуальной дисфункции была статистически значимо меньше, чем при приеме эсциталопрама 10-20 мг/сутки, при определении изменения общего бала по шкале CSFQ-14 (опросник изменений в сексуальном функционировании) (2,2 единицы, $p = 0,013$) на 8 неделе. Доля пациентов, ответивших на терапию, значимо не различалась в группе вортиоксетина (162 (74,7%)) в сравнении с группой эсциталопрама (137 (66,2%)) на 8 неделе (отношение шансов 1,5 $p = 0,057$). В обеих группах лечения сохранялся

антидепрессивный эффект.

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

В клинических исследованиях не наблюдалось клинически значимых изменений оценки функции печени и почек.

Вортиоксетин не продемонстрировал какого-либо клинически значимого влияния на параметры ЭКГ, включая интервалы QT, QTc, PR и QRS, у пациентов с большим депрессивным расстройством. При тщательном исследовании интервала QTc у здоровых участников исследования при приеме вортиоксетина в дозах до 40 мг/сутки удлинение интервала QTc не наблюдалось.

Педиатрическая группа пациентов

Для изучения эффективности и безопасности было проведено два краткосрочных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фиксированной дозы препарата (вортиоксетин 10 мг/сут и 20 мг/сут) с активным препаратом сравнения (флуоксетин). В одном исследовании участвовали дети в возрасте от 7 до 11 лет с большим депрессивным расстройством, а в другом - подростки в возрасте от 12 до 17 лет с большим депрессивным расстройством. Исследования включали 4-недельный простой слепой вводный период приема плацебо со стандартизированным психосоциальным вмешательством (пациентов, получавших лечение: в исследовании детей N=677, в исследовании подростков N=777), после чего были рандомизированы только пациенты, у которых не отмечалось ответа в вводном периоде (в исследовании детей N=540, в исследовании 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/сут и 20 мг/сут 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/сут); кроме того отдельные дозы вортиоксетина (10 и 20 мг/сут) не показали номинально значимого отличия от плацебо. В целом, профиль нежелательных явлений вортиоксетина у детей был подобен профилю у взрослых, за исключением более высокой частоты случаев боли в животе у детей. Частота отмены лекарственного препарата в связи с нежелательными явлениями составляла 2,0% у пациентов, получавших лечение вортиоксетином в дозе 20 мг/сут, 1,3% у пациентов, получавших вортиоксетин в дозе 10 мг/сут, 0,7% у пациентов, получавших плацебо, а среди пациентов, получавших флуоксетин, отмены препарата не было зафиксировано. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах лечения вортиоксетином были тошнота, головная боль, рвота, головокружение и боль в животе. Частота случаев тошноты, рвоты и боли в животе в группах вортиоксетина была выше, 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/сут 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) отмечалось у 5 пациентов в ходе 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 20 мг/сут 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 подобной 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 по данным общего балла Обновленной шкалы оценки депрессии у детей (CDRS-R). Активный препарат сравнения (флуоксетин 20 мг/сутки) статистически отличался от плацебо по общему баллу CDRS-R. В целом профиль нежелательных реакций при приеме вортиоксетина у подростков был аналогичен профилю нежелательных реакций у взрослых, за исключением более частых случаев болей в животе и суицидальных мыслей у подростков по сравнению со взрослыми. Прекращение участия в исследовании в связи с нежелательными явлениями (в основном из-за суицидальных мыслей, тошноты и рвоты) наиболее часто наблюдалось у пациентов, принимавших 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 были зарегистрированы как нежелательные явления в течение 4-недельного односторонне слепого периода введения (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 в разных группах лечения.

Лекарственный препарат Бринтелликс не следует применять для лечения пациентов педиатрической группы (возрастом до 18 лет), страдающих большим депрессивным расстройством (см. раздел 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Вортиоксетин медленно, но хорошо всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 7-11 часов. После многократного приема в дозах 5, 10 или 20 мг/сутки средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет 9-33 нг/мл. Абсолютная биодоступность – 75%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику лекарственного препарата (см. раздел 4.2).

Распределение

Средний объем распределения (V_{ss}) составляет 2600 л, что свидетельствует об экстенсивном внесосудистом распределении лекарственного препарата. Вортиоксетин в высокой степени связывается с белками плазмы крови (98-99%) и степень связывания, вероятно, не зависит от концентрации вортиоксетина в плазме крови.

Биотрансформация

Вортиоксетин экстенсивно метаболизируется в печени, главным образом путем окисления, катализируемого изоферментом CYP2D6, и в меньшей степени – изоферментами CYP3A4/5 и CYP2C9, и последующей конъюгации с глюкуроновой кислотой.

В исследованиях лекарственных взаимодействий не обнаружено ингибирующего или индуцирующего эффекта 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 лекарственного препарата составляют 66 часов и 33 л/час соответственно.

Приблизительно 2/3 неактивных метаболитов вортиоксетина выводятся с мочой и около 1/3 с калом. Лишь незначительное количество вортиоксетина выводится с калом. Равновесная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 2 недели.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика носит линейный характер и не зависит от времени в диапазоне изученных доз (2,5-60 мг/сутки).

В соответствии с периодом полувыведения на основании AUC_{0-24} после многократного приема 5-20 мг/сутки индекс накопления составляет от 5 до 6.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых здоровых участников исследования (возраст ≥ 65 лет; $n=20$), повышение экспозиции вортиоксетина составило до 27% (C_{max} и AUC) в сравнении с молодыми здоровыми участниками контрольной группы (возраст ≤ 45 лет) после многократного приема доз 10 мг/сутки. Минимальная эффективная доза вортиоксетина 5 мг/сутки должна всегда использоваться в качестве начальной дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (см. раздел 4.2). Назначать вортиоксетин пожилым пациентам в дозе выше 10 мг/сутки следует с осторожностью (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

После однократной дозы вортиоксетина 10 мг нарушение функции почек, оцениваемое по формуле Кокрофта-Голта (легкой, средней или тяжелой степени; $n=8$ в группе), приводило к небольшому увеличению экспозиции (до 30%) в сравнении со здоровыми участниками контрольной группы. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью диализ приводил лишь к незначительному снижению воздействия (AUC и C_{max} снижались на 13% и 27% соответственно; $n=8$) после однократной дозы вортиоксетина 10 мг. В зависимости от функции почек коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

Фармакокинетика у участников исследования ($N=6-8$) с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени (критерии А, В или С по Чайлд-Пью соответственно) была сопоставима со здоровыми добровольцами. Значения AUC уменьшались менее чем на 10% у участников исследования с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести, а у участников исследования с нарушением функции печени тяжелой степени – увеличивались на 10%. Во всех группах снижение C_{max} составляло менее 25%. В зависимости от функции печени коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Типы генов изофермента CYP2D6

Концентрация вортиоксетина в плазме крови была приблизительно в два раза выше у лиц со слабой активностью CYP2D6 по сравнению с лицами с активным метаболизмом. Совместный прием сильных ингибиторов изоферментов CYP3A4/2C9 лицами со слабой активностью CYP2D6 может потенциально привести к более высокому воздействию вортиоксетина (см. раздел 4.5).

У лиц с высокоактивным метаболизмом CYP2D6 концентрация в плазме крови после приема вортиоксетина 10 мг/сутки была в пределах значений, полученных у лиц с активным метаболизмом при приеме 5 мг/сутки и 10 мг/сутки.

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может рассматриваться коррекция дозы лекарственного препарата (см. раздел 4.2).

Дети

Фармакокинетика вортиоксетина после приема внутрь в дозе от 5 мг до 20 мг один раз в сутки у детей с большим депрессивным расстройством была определена с помощью популяционного моделирования, основанного на данных фармакокинетического исследования (7-17 лет) и двух исследований эффективности и безопасности (7-17 лет). Фармакокинетика вортиоксетина у детей была аналогична фармакокинетике у взрослых пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

В ходе общих исследований токсичности введение вортиоксетина у мышей, крыс и собак сопровождалось главным образом клиническими проявлениями со стороны ЦНС. Проявления со стороны ЦНС включали саливацию (крысы и собаки), расширение зрачков (собаки) и два эпизода судорог у собак в общей программе исследования токсичности. С учетом максимальной рекомендуемой терапевтической дозы 20 мг/сутки была установлена недействующая доза в отношении судорог с соответствующим пределом безопасности 5. Токсическое воздействие на органы-мишени было ограничено почками (крысы) и печенью (мыши и крысы). Изменения в почках у крыс (гломерулонефрит, обструкция почечных канальцев, кристаллический материал в почечных канальцах) и печени у мышей и крыс (гепатоцеллюлярная гипертрофия, некроз гепатоцитов, гиперплазия желчных протоков, кристаллический материал в желчных протоках) наблюдались при концентрации препарата в 10 раз (мыши) и в 2 (крысы) превышающей максимально рекомендованную дозу 20 мг/сутки у человека. Эти случаи были связаны главным образом со специфической для грызунов обструкцией кристаллическим материалом почечных канальцев и желчных протоков, вызванной вортиоксетином, что не представляет значительного риска для человека.

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

На основании стандартных двухлетних исследований канцерогенности, проведенных на мышах и крысах, установлено, что 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 влияния на крыс или кроликов, хотя влияние на массу плода и задержка оссификации отмечались у крыс при экспозиции, в 10 раз превышающих максимальную рекомендованную суточную дозу для человека 20 мг/сутки. Схожие эффекты наблюдались у кроликов при введении субтерапевтических доз.

В пре- и постнатальных исследованиях у крыс вортиоксетин был связан с повышенной смертностью потомства, снижением набора массы тела и задержкой развития потомства при введении в дозах, не оказывавших токсического воздействия на мать, и с соответствующей концентрацией, достигаемой у человека при приеме вортиоксетина в дозе 20 мг/сутки (см. раздел 4.6).

Материал, связанный с вортиоксетином, выделялся в молоко крыс (см. раздел 4.6).

В исследованиях ювенильной токсичности, проведенных на крысах, все результаты, полученные для вортиоксетина, соответствовали данным, полученным на взрослых животных.

Исследования по оценке экологического риска показали, что вортиоксетин может являться потенциально устойчивым, биологически накапливаемым и токсичным для окружающей среды (риск для рыб). Однако применение вортиоксетина в рекомендуемых для пациента дозах представляет незначительный риск для водной и наземной среды (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Бринтелликс 5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Маннитол

Микрокристаллическая целлюлоза

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай 03В34190 розовый:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Железа оксид красный (Е 172)

Бринтелликс 10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Маннитол

Микрокристаллическая целлюлоза

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай 03В22082 желтый

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Железа оксид желтый (Е 172)

Бринтелликс 20 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Маннитол

Микрокристаллическая целлюлоза

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай 03В250006 красный

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Железа оксид красный (Е 172) · 8929 - 2020

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.
Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 2 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

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

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания
Х. Лундбек А/О
Оттилиавай 9
2500 Вальбю

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Республики Беларусь

За любой информацией следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:

ООО "Свикс Биофарма", 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40, Республика Беларусь,
belarus.info@swixxbiopharma.com

тел.: +375 (17) 329-0770

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10312/15/16/17/20

8929 - 2020

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 26 февраля 2015 г.

Дата последней перерегистрации: 02 июля 2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бринтелликс доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена в информационно-телекоммуникационной сети Интернет (<https://rceth.by>).