

## **Состав**

*действующее вещество:* вортиоксетин;

1 покрытая оболочкой таблетка содержит 10 мг вортиоксетина в виде вортиоксетина гидробромида;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия крахмала (тип А), магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 400, железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки 10 мг: желтые, каплевидной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с символами «TL» с одной стороны и «10» - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антидепрессанты. Код АТХ N06A X26.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Механизм действия вортиоксетина, как полагают, связан с его мультимодальной активностью, которая является сочетанием двух фармакологических механизмов: прямой модуляции активности рецепторов и ингибирования транспортера серотонина (5-НТ). Доклинические данные показывают, что вортиоксетин является антагонистом 5-НТ 3 , 5-НТ 7 и 5-НТ 1D рецепторов, частичным агонистом 5-НТ 1В рецепторов, агонистом 5-НТ 1А рецепторов и ингибитором 5-НТ транспортера, вызывает модуляцию нейротрансмиссии в нескольких системах, в том числе серотонина, норадреналина, дофамина, гистамина, ацетилхолина, ГАМК и глутамата. Такая мультимодальная активность, как полагают, обеспечивает антидепрессанты и анксиолитические эффекты, а также улучшение когнитивной функции, обучение и памяти в условиях доклинических исследований вортиоксетина. Кроме того, доклинические исследования указывают, что вортиоксетин не вызывает

сексуальной дисфункции. Точный вклад каждой составляющей этого механизма в наблюдаемый фармакодинамический профиль остается неясным, поэтому при экстраполяции доклинических данных особого внимания требует непосредственно пациент.

Были проведены два клинических исследования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием лигандов 5-HT-рецепторов (11C-MADAM или 11C-DASB) для количественной оценки захвата 5-HT-рецепторов в головном мозге при различных уровнях доз.

Установлено, что захват транспортера серотонина составляло примерно 50% при дозе вортиоксетину 5 мг, 65% при дозе вортиоксетину 10 мг и более 80% при дозе вортиоксетину 20 мг.

### *Клиническая эффективность и безопасность*

Эффективность и безопасность применения вортиоксетину изучались в ряде клинических исследований, включавших более 6700 пациентов, из которых более 3700 пациентов принимали участие в краткосрочных ( $\leq 12$  недель) исследованиях при большом депрессивном расстройстве (ВГС). Двенадцать двойных слепых плацебо-контролируемых 6/8-недельных исследований с применением фиксированных доз было проведено с целью определения краткосрочной эффективности вортиоксетину при ВГС у взрослых пациентов (включая пациентов пожилого возраста). Эффективность вортиоксетина была продемонстрирована по меньшей мере в группе применения одной дозы в 9 из 12 исследований, где было показано изменение как минимум на 2 балла плацебо по шкалам оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) и Гамильтона (HAM-D 24). Это клинически подтверждалось количеством пациентов, ответивших на терапию и достигли ремиссии, а также улучшением по шкале общего клинического впечатления (CGI-I). Эффективность вортиоксетина возрастала при повышении дозы.

Эффективность отдельных исследований подтверждена метаанализ (MMRM) средних изменений общего балла по шкале MADRS по 6/8 недель краткосрочных плацебо-контролируемых исследований с участием взрослых. По результатам метаанализа этих исследований, отличия от плацебо были статистически значимыми: -2,3 балла ( $p = 0,007$ ) -3,6 балла ( $p < 0,001$ ); 4,6 балла ( $p < 0,001$ ) при дозах 5, 10 и 20 мг / сут соответственно, при дозе 15 мг / сут статистически значимые различия с плацебо 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 процент респондеров составил от 46% до 49% при применении вортиоксетина по сравнению с 34% при применении плацебо ( $p < 0,01$ ; анализ NRI).

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

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

### *Поддерживающая терапия*

Устойчивость антидепрессивного эффекта при поддерживающей терапии показана в исследовании профилактики рецидивов. Пациенты, находившиеся в ремиссии после начальной терапии вортиоксетином в ходе 12-недельного открытого исследования, были рандомизированы в группы вортиоксетина 5 или 10 мг / сут или плацебо и наблюдались относительно возникновения рецидивов в течение двойного слепого наблюдения, продолжительностью не менее 24 недели (от 24 до 64 недель). Вортиоксетин превосходил плацебо ( $p = 0,004$ ) по основным критериям оценки - времени, прошедший в рецидива ВГС, с отношением рисков 2; это означает, что риск рецидива был в 2 раза выше в группе плацебо, чем в группе вортиоксетина.

### *Пациенты пожилого возраста*

В двойном слепом плацебо-контролируемом 8-недельном с фиксированной дозой, исследовании у пожилых пациентов с депрессией ( $\geq 65$  лет,  $n = 452$ , 156 из них получали лечение вортиоксетином) вортиоксетин в дозе 5 мг / сут превосходил плацебо при оценке общего балла по шкалам MADRS и HAM-D24. Разница между вортиоксетином и плацебо составила 4,7 балла по шкале MADRS на 8-моему недели терапии (анализ MMRM).

### *Пациенты с тяжелой депрессией или высоким уровнем симптомов тревоги*

Антидепрессантов эффективность была также продемонстрирована у больных с тяжелой депрессией ( $\geq 30$  баллов MADRS) и в депрессивных пациентов с высоким уровнем тревожных симптомов ( $\geq 20$  баллов HAM-A) в краткосрочных исследованиях с участием взрослых пациентов (средняя отмена плацебо по шкале MADRS на неделях 6-м и 8-м варьировал от 2,8 до 7,3 балла и от 3,6 до 7,3 балла соответственно (анализ MMRM)). В отдельно проведенном исследовании с участием пожилых пациентов вортиоксетин показал свою эффективность и для

этой группы пациентов. Устойчивость антидепрессивного эффекта в данной категории пациентов была также показана в долгосрочном исследовании профилактики рецидивов.

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

Эффективность применения вортиоксетину (в дозе 5 - 20 мг / сут) больным с ВГС была изучена в двух краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях с участием взрослых и в одном-за участием пожилых пациентов.

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

В одном исследовании оценивалось влияние вортиоксетина функциональные возможности с помощью UPSA. Вортиоксетин статистически значимо отличался от плацебо результатам 8 баллов вортиоксетину против 5,1 балла для плацебо ( $p = 0,0003$ ).

В одном исследовании вортиоксетин превосходил плацебо по субъективным показателям, измеренных с помощью PDQ с результатами -14,6 для вортиоксетина и 10,5 для плацебо ( $p = 0,002$ ). Вортиоксетин не отличался от плацебо по субъективным показателям, измеренных с помощью CPFQ с результатами -8,1 для вортиоксетина против -6,9 для плацебо ( $p = 0,086$ ).

### *Переносимость и безопасность*

Безопасность и переносимость вортиоксетина в дозах 5-20 мг в сутки оценивались в кратко- и долгосрочных исследованиях.

Информация о нежелательных побочных реакциях представлена в разделе «Побочные реакции».

Вортиоксетин НЕ увеличивал частоты бессонница или сонливость по сравнению 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 между вортиоксетином и плацебо по частоте и характеру симптомов отмены ни после краткосрочного (6-12 недель), ни после долгосрочного (24-64 недели) периода лечения.

Частота побочных реакций в виде сексуальных дисфункций, о которых сообщалось самостоятельно, была низкой и подобной плацебо как в ходе краткосрочных, так и в ходе долгосрочных исследований применения вортиоксетину. 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 вортиоксетину в дозах 5-15 мг / сут. При применении вортиоксетина в дозе 20 мг / сут наблюдалось увеличение частоты сексуальных дисфункций по сравнению с плацебо (разница в частоте 14,2%, ДИ 95% (1,4, 27)).

Влияние вортиоксетина на сексуальную функцию дополнительно оценивали в 8-недельном двойном слепом с гибким подбором дозы сравнительном исследовании (n = 424) с эсциталопрамом с участием пациентов, по крайней мере в течение 6 недель получали СИОЗС (циталопрам, пароксетин или сертралин) и имели низкий Ривенской депрессивных симптомов (базовый уровень CGI-S  $\leq$  3) и TESS, вызванных предыдущим лечением СИОЗС. Вортиоксетин в дозе 10-20 мг / сут имел статистически достоверно меньший показатель TESS, чем эсциталопрам в дозе 10-20 мг / сут, что измеряется изменением общей оценки CSFQ-14 (2,2 балла, p = 0,013) на 8 неделе. Количество пациентов, ответивших на терапию существенно не отличалась в группе вортиоксетина (162 (74,7%)) по сравнению с группой эсциталопрама (137 (66,2%)) на 8-й неделе (OR 1,5 p = 0,057). Эффект антидепрессанта сохранялся в обеих группах лечения.

В ходе клинических кратко- и долговременных исследований подобно плацебо вортиоксетин не влиял на массу тела, частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинически значимых изменений в оценках функции печени и почек в ходе клинических исследований не было.

Вортиоксетин ни проявлял какого-либо клинически значимого влияния на параметры ЭКГ, включая QT-, QTс-, PR- и QRS-интервалы, у пациентов с большим депрессивным расстройством. В тщательном исследовании QTс с участием здоровых добровольцев при применении доз до 40 мг в сутки потенциала к увеличению QTс интервала не наблюдали.

### *Педиатрическая популяция*

С участием пациентов с ВГС в возрасте от 12 до 17 лет проведено одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с активными препаратом сравнения с фиксированной дозой 8-недельное исследование. Это исследование включало 4-недельный слепой вводный период с применением плацебо со стандартизированной психосоциальной интервенцией (N = 777) до рандомизации были допущены только пациенты, у которых не был получен ответ на лечение в вводный период (N = 615). Вортиоксетин ни в дозе 10 мг в сутки, ни в дозе 20 мг в сутки не было статистически достоверной преимуществ над плацебо на основании общей суммы баллов по обновленной шкале оценки депрессии у детей (Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)).

Активный препарат сравнения (флуоксетин 20 мг в сутки) статистически достоверно отличался от плацебо по сумме баллов CDRS-R. Как правило, профиль побочных реакций вортиоксетину у подростков был подобным тому, который наблюдался у взрослых, за исключением более частых явлений, связанных с болью в животе, и суицидальных мыслей у подростков.

Прекращение участия в исследовании из-за возникновения побочных явлений (в основном из суицидальные мысли, тошноту и рвоту) чаще наблюдалось у пациентов, получавших вортиоксетин в дозе 20 мг в сутки (5,6%) по сравнению с пациентами, получавшими вортиоксетин в дозе 10 мг в сутки (2,7%), флуоксетин (3,3%) и плацебо (1,3%). В группах пациентов, получавших лечение вортиоксетином, чаще всего сообщалось о таких побочных явлениях: тошнота, рвота и головная боль. О суицидальных мыслях и суицидальное поведение как нежелательные явления сообщалось как во время 4-недельного слепого вводного периода (плацебо, 13/777 [1,7%]), так и во время 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 10 мг в сутки, 2/147 [1,4%], вортиоксетин, 20 мг, 6/161 [3,7%], флуоксетин, 6/153 [3,9%], плацебо, 0/154 [0%]). Суицидальные мысли и суицидальное поведение по шкале Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)) были сходными во всех группах лечения.

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от выполнения обязательств по предоставлению результатов исследований вортиоксетину при лечении большого депрессивного расстройства у пациентов моложе 7 лет (см.

Раздел «Способ применения и дозы»).

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательства по предоставлению результатов исследований вортиоксетину при лечении большого депрессивного расстройства у детей или подростков в возрасте от 7 до 18 лет (см. «Способ применения и дозы»).

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Вортиоксетин медленно, но хорошо всасывается после приема внутрь, и пик его концентрации в плазме крови достигается в течение 7-11 часов. После многократного приема 5, 10 или 20 мг в сутки наблюдалось среднее значение  $C_{max}$  9-33 нг / мл. Биодоступность составляет 75%. Влияние приема пищи на фармакокинетику не наблюдалось.

### *Распределение*

Средний объем распределения ( $V_{ss}$ ) составляет 2600 л, что указывает на объемный внесосудистое распределение.

Вортиоксетин сильно связывается с белками плазмы (98-99%) и связывания, вероятно, не зависит от концентрации вортиоксетина в плазме.

### *Метаболизм*

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

В исследованиях лекарственного взаимодействия не выявлено ингибирующего или индуцирующего влияния вортиоксетину на изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 / 5 (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Вортиоксетин является слабым Р-гр субстратом и ингибитором. Основной метаболит вортиоксетина фармакологически неактивным.

### *Выведение*

Средний период полувыведения и пероральный клиренс составляют 66 ч и 33 л / ч соответственно. Примерно 2/3 неактивного метаболита вортиоксетина выводится с мочой и около 1/3 - с калом. Только незначительное количество вортиоксетина выводится с калом. Стойкая концентрация в плазме крови

достигается через 2 недели.

### *Линейность / нелинейность*

Фармакокинетика линейная и не зависит от времени в диапазоне изученных доз (2,5-60 мг в сутки). Согласно периода полураспада индекс накопления составляет от 5 до 6 на основе AUC 0-24 после нескольких приемов доз от 5 до 20 мг в сутки.

### *Пациенты пожилого возраста*

У пожилых здоровых добровольцев (в возрасте  $\geq 65$  лет,  $n = 20$ ) влияние вортиоксетину увеличивался на 27% ( $C_{max}$  и AUC) по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами контрольной группы (в возрасте  $\leq 45$  лет) после нескольких приемов 10 мг в сутки. Минимальная эффективная доза вортиоксетину 5 мг / сутки должна всегда использоваться как начальная для пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет (см. «Способ применения и дозы»). Необходимо с осторожностью назначать пациентам пожилого возраста вортиоксетин в дозе выше 10 мг / сут (см. «Особенности применения»).

### *Почечная недостаточность*

После однократного приема 10 мг вортиоксетина почечная недостаточность (по формуле Кокрофта-Голта легкая, средняя или тяжелая;  $n = 8$  в группе) вызвала незначительное увеличение экспозиции (до 30%) по сравнению с таковой у контрольной группы здоровых добровольцев. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности лишь небольшая фракция вортиоксетина была потеряна во время процесса диализа (AUC и  $C_{max}$  на 13% и 27% ниже;  $n = 8$ ) после однократного приема 10 мг вортиоксетина. Коррекция дозы не требуется для пациентов с нарушением функции почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

### *Печеночная недостаточность*

Фармакокинетика у лиц ( $N = 6$  в группе клинических исследований по тяжелой печеночной недостаточности и  $N = 8$  в группе клинических исследований по легкой и умеренной печеночной недостаточности) с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (по классификации Чайлд - Пью класса А, В или с) была сравнима с таковой у здоровых добровольцев. Изменения показателя AUC составляли менее 10% у лиц с легкой или умеренной печеночной недостаточностью и на 10% выше у лиц с тяжелой печеночной недостаточностью относительно этого показателя в контрольной группе здоровых добровольцев. Изменения в  $C_{max}$  составляли менее 25% во всех группах по сравнению с показателем в контрольной группе здоровых



добровольцев. Коррекция дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

#### *Слабые метаболитаторы CYP2D6*

В слабых метаболитаторов CYP2D6 концентрация вортиоксетина в плазме крови была примерно в два раза выше, чем в экстенсивных метаболитаторов. В присутствии мощных CYP3A4 / 2C9 ингибиторов влияние потенциально может быть выше.

У пациентов с чрезвычайно быстрым метаболизмом изофермента CYP2D6 плазменная концентрация вортиоксетину при приеме дозы 10 мг / сут была в пределах значений, полученных в экстенсивных метаболитаторов после применения 5 и 10 мг / сут.

Коррекция дозы может потребоваться, как и для всех пациентов, в зависимости от индивидуальной реакции.

#### *Педиатрическая популяция*

Фармакокинетику вортиоксетина в педиатрических пациентов с большим депрессивным расстройством после приема дозы 5-20 мг один раз в сутки характеризовали с помощью популяционного моделирования анализов на основании данных фармакокинетического исследования (у детей 7-17 лет) и исследования эффективности и безопасности (у детей 12- 17 лет).

Фармакокинетика вортиоксетину в педиатрических пациентов была подобна той, что наблюдалась у взрослых пациентов.

### **Показания**

Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любой составляющей препарата.

Одновременное применение с неселективными ингибиторами MAO (MAO) или селективными ингибиторами MAO-A.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Вортиоксетин широко метаболизируется в печени, прежде всего за счет окисления, катализируемая CYP2D6, и в незначительной степени CYP3A4 / 5 и CYP2C9.

### Влияние других лекарственных средств на действие вортиоксетина

#### *Необратимые неселективные ингибиторы МАО*

В связи с риском серотонинового синдрома вортиоксетин противопоказан в любой комбинации с необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Лечение вортиоксетином не следует начинать раньше по крайней мере через 14 дней после прекращения лечения необратимыми неселективными ингибиторами МАО. Прием вортиоксетина следует прекратить по крайней мере за 14 дней до начала лечения необратимыми неселективными ингибиторами МАО.

#### *Оборотный селективный ингибитор МАО-А (моклобемид)*

Комбинация вортиоксетина с обратным селективным ингибитором МАО-А, таким как моклобемид, противопоказана. Если комбинация необходима, следует добавлять лекарственное средство, начиная с минимальных дозировок и обеспечив тщательный клинический мониторинг серотонинового синдрома.

#### *Оборотный неселективный ингибитор МАО (линезолид)*

Комбинация вортиоксетина со слабым обратимым и неселективным ингибитором МАО, таким как антибиотик линезолид, противопоказана. Если комбинация необходима, следует добавлять препарат начиная с минимальных дозировок и обеспечив тщательный клинический мониторинг серотонинового синдрома.

#### *Необратимые селективные ингибиторы МАО-В (селегилин, разагилин)*

Несмотря на более низкий (чем с ингибиторами МАО-А) ожидаемый риск серотонинового синдрома, сочетание вортиоксетину с необратимыми ингибиторами МАО-В, такими как селегилин или разагилин, нужно осуществлять с осторожностью. Тщательный мониторинг серотонинового синдрома при одновременном применении необходимо.

#### *Серотонинергические лекарственные средства*

Одновременное назначение с серотонинергическими лекарственными средствами (например с трамадолом, суматриптан и другие триптанами) может привести к серотонинового синдрома.

Зверобой одновременное применение антидепрессантов серотонинергической действия и растительных средств, содержащих зверобой продырявленный,

может привести к повышению частоты побочных реакций, включая серотониновый синдром.

### *Лекарственные средства, снижающие судорожный порог*

Антидепрессанты серотонинергического действия могут снизить порог судорожной готовности. Рекомендуется осторожность при одновременном применении других лекарственных средств, способных снизить порог судорожной готовности (таких как антидепрессанты (ТЦА, СИОЗС, СИЗЗН), нейролептики (фенотиазины, тиоксантены, бутирофенонов), мефлохин, бупропион и трамадол).

### *ЕСТ (электросудорожная терапия)*

Клинического опыта одновременного применения вортиоксетина с ЭСТ нет, поэтому осторожность целесообразна.

### *Ингибиторы CYP2D6*

При введении вместе с 150 мг бупропиона (сильный ингибитор CYP2D6) дважды в день в течение 14 дней у здоровых добровольцев влияние вортиоксетина увеличилось в 2,3 раза для AUC. Совместное введение чаще приводило к увеличению частоты побочных эффектов при добавлении бупропиона к вортиоксетину, чем при добавлении вортиоксетина к бупропиону. В зависимости от индивидуальной чувствительности пациента при добавлении к терапии сильных ингибиторов CYP2D6 (например бупропион, хинидина, флуоксетина, пароксетина) можно рассмотреть применение низких доз вортиоксетина.

### *Ингибиторы CYP3A4, CYP2C9 и ингибиторы CYP2C19*

При совместном назначении вортиоксетина после 6 дней применения кетоконазола 400 мг в сутки (ингибитор CYP3A4 / 5 и Р-гликопротеина) или флуконазола 200 мг в сутки (ингибитор CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 / 5) у здоровых добровольцев наблюдалось соответственно 1,3 и 1,5-кратное увеличение AUC вортиоксетина. Коррекция дозы не требуется.

Влияние однократного приема 40 мг омепразола (ингибитор CYP2C19) на фармакокинетику продолжалось применяемого вортиоксетина у здоровых добровольцев не наблюдалось.

### *Взаимодействие с низкими метаболиторами CYP2D6*

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 (таких как итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, кониваптан и много ингибиторов протеазы ВИЧ) и ингибиторов CYP2C9 (таких

как флуконазол и амиодарон) с низкими метаболизаторами CYP2D6 специально не исследовалось, но предполагается, что это приведет к более выраженного увеличения влияния вортиоксетина у этих пациентов по сравнению с описанным выше умеренным эффектом. В зависимости от индивидуальной реакции пациента, может быть рассмотрен ниже дозу вортиоксетина, если сильный ингибитор CYP3A4 или CYP2C9 одновременно назначается с низкими метаболизаторами CYP2D6.

### *Индукторы цитохрома P450*

При однократном введении 20 мг вортиоксетина через 10 дней после начала приема рифампицина 600 мг в сутки (широкий индуктор CYP изоферментов) у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC вортиоксетина на 72%. В зависимости от индивидуальной реакции пациента, может потребоваться коррекция дозы, если к лечению вортиоксетином прилагается широкий индуктор цитохрома P450 (например рифампицин, карбамазепин, фенитоин).

**Алкоголь.** Влияния на фармакокинетику вортиоксетина или этанола, а также существенного нарушения когнитивной функции по сравнению с плацебо после применения вортиоксетина в дозах 20 мг или 40 мг с одновременным однократным введением этанола 0,6 г / кг у здоровых добровольцев не выявлено. Однако, как другие средства, действующие на ЦНС, применять вортиоксетин в сочетании с алкоголем не рекомендуется.

### *Ацетилсалициловая кислота*

Влияние повторного приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг в сутки на фармакокинетику вортиоксетина у здоровых добровольцев не наблюдалось.

### Влияние вортиоксетину на действие других лекарственных средств

#### *Антикоагулянты и антиагреганты*

Существенного влияния на показатели международного нормализованного соотношения, протромбина или R- / S-варфарина плазмы по сравнению с плацебо при совместном введении вортиоксетина с фиксированной дозой варфарина у здоровых добровольцев не наблюдалось. Кроме того, существенного ингибирующего влияния по сравнению с плацебо на агрегацию тромбоцитов при совместном введении аспирина в дозе 150 мг в сутки после приема вортиоксетина у здоровых добровольцев не наблюдалось. Однако следует проявлять осторожность при применении вортиоксетина в сочетании с пероральными антикоагулянтами или антиагрегантами в связи с потенциальным повышением риска кровотечения из фармакодинамические взаимодействия.

## *Субстраты цитохрома P450*

In vitro вортиоксетин не выявил ни одного соответствующего потенциала для подавления или индукции изозимов цитохрома P450.

Тормозящего действия вортиоксетина на изоферменты цитохрома P450 CYP2C19 (омепразол, диазепам), CYP3A4 / 5 (этинилэстрадиол, мидазолам), CYP2B6 (бупропион), CYP2C9 (толбутамид, S-варфарин), CYP1A2 (кофеин) или CYP2D6 (декстрометорфан) в здоровых добровольцах обнаружено.

Фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось. Значительное нарушение когнитивной функции по сравнению с плацебо после применения вортиоксетина одновременно с приемом однократной дозы 10 мг диазепама не выявлено.

Существенного влияния на уровни половых гормонов по сравнению с плацебо после одновременного применения вортиоксетина с комбинированным пероральным контрацептивом (этинилэстрадиол 30 мкг / левоноргестрел 150 мкг) не выявлено.

## *Литий, триптофан*

Клинически значимых изменений после одновременного применения стабильных концентраций лития с вортиоксетином у здоровых добровольцев не наблюдалось. Однако были сообщения об усилении эффектов при применении антидепрессантов серотонинергической действия вместе с литием или триптофаном, поэтому одновременное применение вортиоксетина с этими лекарственными средствами следует проводить с осторожностью.

## *Интерференция в результат анализа мочи на содержание наркотических веществ*

Сообщалось о ложноположительные результаты иммуноферментных анализов мочевого фермента на наличие метадона у пациентов, принимавших вортиоксетин. Следует соблюдать осторожность при интерпретации положительных результатов анализа мочи на содержание наркотических веществ, а также следует учитывать подтверждение альтернативным аналитическим методом (например, хроматографическими методами).

## **Особенности применения**

### *Применение педиатрической популяции пациентов*

Вортиоксетин не рекомендуется для лечения депрессии у педиатрических пациентов в возрасте от 7 до 11 лет, поскольку безопасность и эффективность для этой возрастной группы не установлено. Бринтелликс не следует применять при лечении большого депрессивного расстройства у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, поскольку эффективность не была продемонстрирована (см. Раздел «Фармакодинамика»). Как правило, профиль побочных реакций вортиоксетина у подростков был подобным тому, который наблюдался у взрослых, за исключением более частых явлений, связанных с болью в животе, и суицидальных мыслей у подростков (см. Разделы «Побочные реакции», «Фармакодинамика»). В ходе клинических исследований у детей, которым применяли антидепрессанты, суицидальное поведение (суицидальные попытки и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессия, оппозиционное поведение, гнев) наблюдали чаще, чем у пациентов, которым применяли плацебо.

### *Суицид / суицидальные мысли*

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с самоубийством). Этот риск сохраняется до достижения значительной ремиссии. Поскольку улучшение может не произойти в течение первых нескольких недель лечения или более, следует тщательно контролировать состояние пациентов, пока происходит улучшение. Из общего клинического опыта известно, что риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Пациенты с анамнезом событий, связанных с самоубийством, или с имеющимися значительными признаками суицидальных мыслей до начала лечения, как известно, подвергаются большему риску суицидальных мыслей или попыток самоубийства и нуждаются в тщательном наблюдении во время лечения. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических испытаний антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет.

Строгий надзор за пациентами и, в частности, за лицами с высоким риском должен сопровождать лечение, особенно в начале терапии и после изменения дозы. Пациентов (и их опекунов) следует предупредить о необходимости мониторинга любого клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении, а также о необходимости обратиться к врачу немедленно, если имеются эти симптомы.

Судороги судороги является потенциальным риском при применении антидепрессантов. Поэтому лечение вортиоксетином следует начинать с

осторожностью у пациентов, имеющих судороги в анамнезе, или у пациентов с нестабильной эпилепсией. Лечение любого пациента следует прекратить, если развиваются приступы или увеличивается их частота.

### *Серотониновый синдром или нейролептический злокачественный синдром*

Серотониновый синдром (СС) или нейролептический злокачественный синдром (НЗС), потенциально опасные для жизни состояния, могут развиваться во время лечения вортиоксетином. Риск развития СС и НЗС увеличивается при одновременном применении серотонинергических средств (в т.ч. триптанов), средств, влияющих на метаболизм серотонина (в т.ч. ингибиторов МАО), антипсихотиков и других антагонистов дофамина. Следует внимательно контролировать проявления симптомов СС или НЗС.

Симптомы СС включают изменения ментального состояния (такие как возбуждение, галлюцинации и кома), вегетативную нестабильность (например тахикардию, лабильное кровяное давление и гипертермию), нервно-мышечные аберрации (например, гиперрефлексия, отсутствие координации) и / или желудочно-кишечные симптомы (например тошноту, рвоту и диарею). При появлении таких признаков следует немедленно прекратить применение вортиоксетина и начать симптоматическое лечение.

### *Мания / гипомания*

Вортиоксетин следует назначать с осторожностью пациентам с анамнезом мании / гипомании и прекратить применение, если приобретает развития маниакальная фаза.

### *Агрессия / ажитация*

Пациенты, получавшие антидепрессанты, включая вортиоксетин, также могут испытывать чувство агрессии, гнева, возбуждения и раздражительности. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента и болезнью. Пациентов (и их опекунов) следует предупредить о необходимости обращения к врачу, если проявляется или усиливается агрессивная / возбужденное поведение.

**Кровотечение.** Как и при применении любого другого антидепрессанта серотонинергического действия, включая вортиоксетин, возможны аномальные кровоизлияния, такие как синяки, пурпура и другие кровотечения, в том числе желудочно-кишечное или гинекологическое кровотечение. СИОЗС / СИЗЗСН могут увеличить риск возникновения послеродовых кровотечений, и этот риск потенциально может быть связан с вортиоксетином (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Рекомендуется осторожность относительно пациентов, принимающих антикоагулянты и / или лекарственные

средства, влияющие на функцию тромбоцитов (например атипичные антипсихотические и фенотиазины, большинство ТЦА, нестероидные противовоспалительные средства, ацетилсалициловая кислота), а также пациентов с известной тенденцией к кровотечению или нарушениями свертывания крови.

*Гипонатриемия.* О гипонатриемию, вероятно, из-за неадекватного секретию АДГ, при применении антидепрессантов групп СИОЗС, СИЗЗН сообщалось редко. Следует соблюдать осторожность при пациентов с риском развития гипонатриемии, таких как пациенты пожилого возраста, с циррозом, или при одновременном применении препаратов, вызывающих гипонатриемию. Пациентам с симптоматической гипонатриемией целесообразно прекратить применение вортиоксетина и начать соответствующее медицинское вмешательство.

### *Глаукома*

Сообщалось о мидриаз в сочетании с применением антидепрессантов, включая вортиоксетин. Этот мидриатический эффект может усиливать сужение угла глаза, что приводит к повышению внутриглазного давления и закрытоугольной глаукомы. С осторожностью рекомендуется назначать вортиоксетин пациентам с повышенным внутриглазным давлением или лицам, находящимся в зоне риска острой закрытоугольной глаукомы.

### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении Бринтелликса пациентам пожилого возраста с большими депрессивными эпизодами ограничены. Поэтому следует проявлять осторожность при лечении пациентов старше 65 лет дозами, превышающими 10 мг вортиоксетина один раз в день (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Побочные реакции»).

### *Почечная или печеночная недостаточность*

Несмотря на то, что пациенты с нарушениями функции почек или печени уязвимы, и учитывая, что данные о применении лекарственного средства Бринтелликс этим подгруппам ограничены, следует проявлять осторожность при лечении пациентов с нарушением функции почек или печени (см. Разделы «Способ применения и дозы »и« Фармакокинетика»).

### *Натрий*

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть, по сути, без натрия.



## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Бринтелликс не влияет или незначительно влияет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Однако, учитывая возможные побочные реакции, такие как головокружение, пациентам нужно проявлять осторожность при управлении автомобилем или эксплуатации опасных механизмов, особенно в начале лечения вортиоксетином или при изменении дозировки.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Опыт применения вортиоксетину беременным ограничен.

Исследования на животных показали репродуктивной токсичности.

После применения женщинам на поздних стадиях беременности серотонинергических лекарственных средств у новорожденных могут проявляться следующие симптомы: респираторный дистресс, цианоз, одышка, судороги, температурная нестабильность, трудности кормления, рвота, гипогликемия, гипертензия, гипотония, гиперрефлексия, тремор, нервозность, раздражительность, вялость, постоянный плач, сонливость и трудности со сном. Эти симптомы могут быть связаны с эффектами отмены или чрезмерной серотонинергической активностью. В большинстве случаев такие осложнения начинаются немедленно или в ближайшее время (<24 часов) после родов.

Эпидемиологические данные показали, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может привести к увеличению риска персистирующей легочной гипертензии у новорожденных (ПЛГН). Хотя связь ПЛГН с лечением вортиоксетином не исследовали, этот потенциальный риск нельзя исключить, учитывая механизм действия (рост концентраций серотонина).

Бринтелликс следует применять, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Результаты наблюдений свидетельствуют о повышенном риске (менее 2-кратный) послеродового кровотечения после применения СИОЗС или СИЗЗСН за месяц до родов. Хотя в каких исследованиях связь между лечением вортиоксетином и послеродового кровотечения не изучали, потенциальный риск существует, несмотря на сходный механизм действия (см. Раздел «Особенности

применения»).

### *Грудное вскармливание*

Имеющиеся доклинические данные показали выведение вортиоксетина и метаболитов в грудное молоко. Ожидается, что вортиоксетин выделяется в грудное молоко. Риск для грудного ребенка не может быть исключен. Решение о прекращении / продолжении кормления грудью или прекращении / воздержании от лечения Бринтелликсом следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

### *Фертильность*

Исследования фертильности у самцов и самок животных не показали влияния вортиоксетина на фертильность, качество спермы и производительность спаривания.

Отчеты о случаях у людей, принимавших лекарственные средства соответствующего фармакологического класса антидепрессантов (СИОЗС), выявили влияние на качество спермы, который является обратимым. Влияние на фертильность до сих пор не наблюдалось.

## **Способ применения и дозы**

### *Способ применения*

Бринтелликс применяют перорально, с пищей или без.

Начальная и поддерживающая дозы составляют 10 мг один раз в сутки для взрослых в возрасте до 65 лет.

В зависимости от индивидуальной чувствительности пациента дозу можно увеличить максимально до 20 мг вортиоксетина однократно в сутки или снизить минимально до 5 мг вортиоксетина однократно в сутки.

После устранения симптомов депрессии рекомендуется продолжать лечение не менее 6 месяцев для укрепления антидепрессивного эффекта.

### *Прекращение лечения*

Лечение вортиоксетином можно прекратить резко, нет необходимости постепенного снижения дозы.

### Специальные группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Минимальную эффективную дозу 5 мг вортиоксетину один раз в сутки всегда следует использовать как начальную дозу для пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет. Рекомендуется осторожность при лечении пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет дозами, превышающими 10 мг вортиоксетина один раз в сутки, данные в этом ограничены (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Ингибиторы цитохрома P450*

В зависимости от индивидуальной реакции пациента следует рассмотреть применение низких доз вортиоксетина, если к терапии добавляются мощные ингибиторы CYP2D6 (например бупропион, хинидин, флуоксетин, пароксетин).

#### *Индукторы цитохрома P450*

В зависимости от индивидуальной реакции пациента следует рассмотреть коррекцию дозы вортиоксетина, если к терапии добавляется индуктор цитохрома P450 (например рифампицин, карбамазепин, фенитоин).

#### *Педиатрическая популяция*

Безопасность и эффективность применения вортиоксетина детям в возрасте от 7 до 11 лет не были установлены. Данные отсутствуют (см. Раздел «Особенности применения»). Бринтелликс не следует применять для лечения большого депрессивного расстройства у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, поскольку эффективность не была продемонстрирована (см. Раздел «Фармакодинамика»). Данные о безопасности применения препарата Бринтелликс подросткам в возрасте от 12 до 17 лет описаны в разделах «Особенности применения», «Побочные реакции» и «Фармакодинамика».

#### *Почечная или печеночная недостаточность*

Коррекция дозы не требуется для пациентов с нарушениями функции почек или печени (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### **Передозировка**

Прием вортиоксетину в клинических исследованиях в диапазоне доз от 40 мг до 75 мг вызывал обострение таких побочных эффектов: тошнота, постуральное головокружение, диарея, абдоминальный дискомфорт, генерализованный зуд, сонливость и гиперемия лица.

Послерегистрационный опыт в основном касается передозировки вортиоксетину до 80 мг. В большинстве случаев о симптомах не сообщалось. Наиболее часто в качестве побочные явления наблюдаются тошнота и рвота.

Опыт передозировки вортиоксетином выше 80 мг ограничен. После приема доз в несколько раз превышает терапевтический диапазон, сообщалось о случаях судом и серотонинового синдрома.

Лечение должно быть симптоматическим и включать соответствующий мониторинг. Рекомендуется медицинское наблюдение в специализированных условиях.

## Побочные реакции

Наиболее частой побочной реакцией была тошнота. Побочные реакции, приведенные ниже, определяются как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10\,000$  до  $<1/1000$ ), очень редкие ( $<1/10\,000$ ) и неизвестной частоты (частоту нельзя установить по имеющимся данным). Перечень базируется на клинических и послерегистрационных данных.

| Система, орган, класс               | частота      | побочная реакция                                                        |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны иммунной системы         | неизвестно * | анафилактические реакции                                                |
| Со стороны питания и обмена веществ | неизвестно * | гипонатриемия                                                           |
| Со стороны психики                  | частые       | патологические сновидения                                               |
|                                     | неизвестно * | Бессонница, возбуждение, агрессия (см. Раздел «Особенности применения») |
| Со стороны нервной системы          | частые       | головокружение                                                          |
|                                     | неизвестно * | серотониновый синдром                                                   |

|                                        |              |                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны органов зрения              | Редкая       | Мидриаз (что может усиливать острую закрытоугольную глаукомой - см. Раздел «Особенности применения»)                                 |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы | нечасто      | гиперемия лица                                                                                                                       |
|                                        | неизвестно * | Кровотечения (включая контузии, подкожные кровоизлияния, носовые кровотечения, желудочно-кишечные или гинекологические кровотечения) |
| Со стороны пищеварительной системы     | очень часто  | тошнота                                                                                                                              |
|                                        | частые       | Диарея, запор, рвота                                                                                                                 |
| Со стороны кожи и подкожной клетчатки  | частые       | Зуд, включая зуд генерализованный                                                                                                    |
|                                        | редкие       | Потливость в ночное время                                                                                                            |
|                                        | неизвестно * | Отек, крапивница, сыпь                                                                                                               |

\* - Известны с послерегистрационных данных.

*Тошнота*

Тошнота как побочная реакция была конечно легкой или умеренной и наблюдалась в течение первых двух недель лечения. Реакция, как правило, была преходящая и обычно не приводила к прекращению терапии. Со стороны пищеварительной системы (в т.ч. тошнота) чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин.

### *Пациенты пожилого возраста*

При приеме доз  $\geq 10$  мг вортиоксетину один раз в день исследования показали, что скорость вывода была выше у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет.

В случае применения 20 мг вортиоксетину один раз в день частота возникновения тошноты и запоров была большая у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет (42% и 15% соответственно), чем у пациентов в возрасте  $< 65$  лет (27% и 4% соответственно) (см. «Особенности применения»).

### *Сексуальная дисфункция*

В клинических исследованиях сексуальную дисфункцию оценивали с помощью Аризонской шкалы оценки сексуального опыта (ASEX). Дозы от 5 до 15 мг не показали разницы с плацебо. Однако доза вортиоксетина 20 мг была связана с увеличением сексуальной дисфункции (половая дисфункция, возникающая при лечении) (см. Раздел «Фармакодинамика»).

### *Классовый эффект*

Эпидемиологические исследования, в основном проведены с участием пациентов в возрасте от 50 лет, свидетельствуют о повышенном риске переломов костей у пациентов, получающих препарат, принадлежащий к антидепрессантам (СИОЗС или ТЦА). Механизм, стоящий за этим риском, неизвестный, и неизвестно, этот риск также имеет отношение к вортиоксетину.

### *Педиатрическая популяция*

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании вортиоксетин получали 308 подростков с большим депрессивным расстройством (ВГС) в возрасте от 12 до 17 лет. Как правило, профиль побочных реакций вортиоксетина у подростков был подобным тому, который наблюдался у взрослых, за исключением более частых явлений, связанных с болью в животе, и суицидальных мыслей у подростков.

### **Срок годности**

48 месяцев.

## **Условия хранения**

Специальных условий хранения не требует. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

14 таблеток в блистере, 2 блистера в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Х. Лундбек А / С.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Оттилиавей 9, 2500 Валбо, Дания.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).