

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
БРИНТЕЛЛИКС****Регистрационный номер:** ЛП-003422**Торговое название:** БРИНТЕЛЛИКС**Международное непатентованное название:** вортиоксетин.**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав:**

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

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

**Пленочная оболочка:**

для таблеток 5 мг - Опадрай розовый 4,5 мг (гипромеллоза 2,813 мг, титана диоксид (E171) 1,375 мг, макрогол 400 0,281 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,032 мг);

для таблеток 10 мг - Опадрай желтый 4,5 мг (гипромеллоза 2,813 мг, титана диоксид (E171) 1,350 мг, макрогол 400 0,281 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,056 мг);

для таблеток 15 мг - Опадрай оранжевый 4,5 мг (гипромеллоза 2,813 мг, титана диоксид (E171) 1,294 мг, макрогол 400 0,281 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,101 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,011 мг);  
для таблеток 20 мг - Опадрай красный 3,0 мг (гипромеллоза 1,875 мг, титана диоксид (E171) 0,449 мг, макрогол 400 0,188 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,488 мг).

**Описание:**

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

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

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

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

**Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант. Код АТХ: N06AX26.

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

**Механизм действия**

Механизм действия вортиоксетина, по-видимому, связан с его прямой модулирующей серотонинергической активностью и ингибированием белка-переносчика серотонина. Доклинические исследования показывают, что вортиоксетин выступает в роли антагониста 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> рецепторов, частичного агониста 5-HT<sub>1B</sub> рецепторов и полного агониста 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов, а также ингибирует 5-HT транспортер, модулируя тем

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

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

#### Клиническая эффективность и безопасность

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

в 9 из 12 исследований, где было показано изменение, как минимум, на 2 балла от плацебо по шкалам для оценки депрессии Монгтомери-Асберга (MADRS) и Гамильтона (HAM-D<sub>24</sub>). Это клинически подтверждалось количеством пациентов, ответивших на терапию и достигших ремиссии, а также улучшением по Шкале общего клинического впечатления (CGI-I). Эффективность вортиоксетина возрастала при повышении дозы.

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

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

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

*Поддерживающая терапия*

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

#### *Пожилые пациенты*

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 8-недельном, исследовании применения препарата в фиксированной дозе у пожилых пациентов с депрессией ( $\geq 65$  лет,  $n=452$ , 156 из них получали лечение вортиоксетином) вортиоксетин в дозе 5 мг/сут превосходил плацебо с точки зрения улучшения при оценке общего балла по шкалам MADRS и HAM-D<sub>24</sub>. Различие между вортиоксетином и плацебо составило 4,7 балла по шкале MADRS на 8-й неделе терапии (анализ MMRM).

#### *Пациенты с тяжелой депрессией или с депрессией и выраженными симптомами тревоги*

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

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

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

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

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

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

В одном исследовании вортиоксетин превосходил плацебо в отношении субъективных показателей, измеренных с помощью опросника для оценки

субъективного дефицита, с результатами ~~-14,6 для вортиоксетина и -10,5 для~~ плацебо ( $p = 0,002$ ). Вортиоксетин не отличался от плацебо в отношении субъективных показателей, измеренных с помощью опросника для оценки когнитивного и физического функционирования, с результатами ~~-8,1 для~~ вортиоксетина против ~~-6,9 для~~ плацебо ( $p = 0,086$ ).

#### *Переносимость и безопасность*

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

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

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

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

Влияние вортиоксетина на половую функцию дополнительно оценивали в 8-недельном, двойном слепом сравнительном исследовании с использованием

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

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

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

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

#### *Дети и подростки (до 18 лет)*

Были проведены два краткосрочных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования эффективности и безопасности с применением фиксированной дозы (вортиоксетин 10 мг/сут и 20 мг/сут) и активного препарата сравнения (флуоксетин). В одном исследовании участвовали дети в возрасте от 7 до 11 лет с БДР, а в другом - подростки в возрасте от 12 до 17 лет с БДР. Исследования включали 4-недельный простой слепой вводный период приема плацебо со стандартизированным



психосоциальным вмешательством (~~пациенты, получавшие лечение~~ в исследовании с участием детей, N=677, исследовании с участием подростков N=777), после чего были рандомизированы только те пациенты, которые не ответили на лечение во время вводного периода (исследование с участием детей N=540, исследование с участием подростков N=616).

В исследовании с участием детей в возрасте от 7 до 11 лет средний эффект на 8-й неделе двух доз вортиоксетина 10 мг/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, для отдельных доз вортиоксетина (10 мг/сут и 20 мг/сут) не было показано номинально значимого отличия от плацебо. В целом профиль нежелательных явлений вортиоксетина у детей был подобен профилю у взрослых, за исключением большей частоты случаев боли в животе, отмеченной у детей. Лечение было досрочно прекращено по причине нежелательных явлений у 2,0 % пациентов, получавших вортиоксетин 20 мг/сут, 1,3 % пациентов, получавших вортиоксетин 10 мг/сут, 0,7 % пациентов, получавших плацебо, среди пациентов, получавших флуоксетин, случаев досрочного прекращения лечения зафиксировано не было. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в группах, получавших вортиоксетин, были тошнота, головная боль, рвота, головокружение и боль в животе. Частота возникновения тошноты, рвоты и боли в животе была выше в группах лечения вортиоксетином, чем в группе плацебо. Суицидальные мысли и поведение отмечались как нежелательные явления в ходе как 4-недельного, простого, слепого вводного периода (плацебо 2/677 [0,3 %]), так и 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 10 мг/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) было зарегистрировано 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 схожей во всех группах лечения.

В исследовании с участием подростков в возрасте от 12 до 17 лет вортиоксетин в дозах 10 мг/сут и 20 мг/сут статистически значимо не превосходил плацебо на основании общего балла Обновленной шкалы оценки депрессии у детей (CDRS-R). Активный препарат сравнения (флуоксетин, 20 мг/сут) статистически отличался от плацебо по общему баллу шкалы CDRS-R. В целом профиль нежелательных реакций вортиоксетина у подростков был схож с таковым у взрослых пациентов, за исключением более высокой частоты боли в животе и суицидальных мыслей у подростков по сравнению со взрослыми. Частота отмены лекарственного препарата в связи с нежелательными явлениями (главным образом, суицидальными мыслями, тошнотой и рвотой) была самой высокой у пациентов, получавших вортиоксетин в дозе 20 мг/сут (5,6 %) по сравнению с вортиоксетином в дозе 10 мг/сут (2,7 %), флуоксетином (3,3 %) и плацебо (1,3 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах лечения вортиоксетином были тошнота, рвота и головная боль. Суицидальные мысли и поведение отмечались как нежелательные явления в ходе как 4-недельного, простого, слепого вводного периода (плацебо 13/777 [1,7 %]), так и в течение 8-недельного периода лечения (вортиоксетин 10 мг/сут 2/147 [1,4 %], вортиоксетин 20 мг/сут 6/161 [3,7 %], флуоксетин 6/153 [3,9 %], плацебо 0/154 [0 %]). Суицидальные мысли и поведение, измеренные по шкале C-SSRS были схожими во всех группах лечения.

Бринтелликс не следует применять у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) с большим депрессивным расстройством (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### ***Фармакокинетика***

#### ***Всасывание***

Вортиоксетин медленно, но хорошо всасывается после перорального приема. Максимальная плазменная концентрация достигается через 7 – 11 ч. После

многократного применения в дозах 5, 10 или 20 мг/сут средняя максимальная плазменная концентрация ( $C_{max}$ ) составляет 9–33 нг/мл. Абсолютная биодоступность составляет 75%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Распределение*

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

#### *Биотрансформация*

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

В исследованиях лекарственного взаимодействия не обнаружено ингибирующего или индуцирующего влияния вортиоксетина на изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»). Вортиоксетин является слабым ингибитором и субстратом Р-гликопротеина.

Основной метаболит вортиоксетина фармакологически неактивен.

#### *Выведение*

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

#### *Линейность/нелинейность*

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

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

### Особые группы пациентов

#### *Пожилые пациенты*

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

#### *Почечная недостаточность*

После однократной дозы вортиоксетина 10 мг почечная недостаточность, оцениваемая по формуле Кокрофта-Голта (легкая, средняя или тяжелая;  $n = 8$  в группе) приводила к умеренному (до 30 %) увеличению экспозиции вортиоксетина в сравнении с контрольной группой здоровых субъектов. У пациентов с терминальной стадией поражения почек диализ приводил лишь к незначительному снижению экспозиции (AUC и  $C_{max}$  снижались на 13 % и 27 % соответственно;  $n = 8$ ) после однократной дозы вортиоксетина 10 мг. В зависимости от функции почек коррекция дозы не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### *Печеночная недостаточность*

Фармакокинетика препарата у пациентов ( $N = 6-8$ ) с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (критерий Чайлд-Пью А, В или С соответственно) была сопоставимой с таковой у здоровых

добровольцев. Изменения AUC были ~~менее чем на 10 % ниже у пациентов с~~ нарушением функции печени легкой или умеренной степени и на 10 % больше, чем у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Изменения  $C_{max}$  были менее чем на 25 % ниже во всех группах. Нет необходимости в коррекции дозы в зависимости от функции печени (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### *Типы генов изофермента CYP2D6*

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

#### *Дети и подростки (до 18 лет)*

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

***Данные по доклинической безопасности***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Показания к применению**

Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата.

Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами MAO A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

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

### **С осторожностью**

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

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Данные по применению вортиоксетина у беременных женщин ограничены.

В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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



Данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что применение СИОЗС во время беременности, особенно на поздних сроках, может повысить риск развития устойчивой легочной гипертензии у новорожденных (РРHN). Хотя взаимосвязь данного состояния с применением вортиоксетина не изучалась, нельзя исключить потенциальный риск, принимая во внимание механизм действия препарата (повышение концентрации серотонина).

Во время беременности Бринтелликс следует применять только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. На основании сообщений о клинических случаях можно предположить повышенный риск (менее, чем в 2 раза) развития послеродового кровотечения после приема препаратов группы СИОЗС или СИОЗСН в течение месяца перед родами. Несмотря на то, что исследования связи между лечением вортиоксетином и послеродовым кровотечением отсутствуют, с учетом соответствующего механизма действия существует потенциальный риск данного явления (см. раздел «Особые указания»).

#### *Кормление грудью*

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

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

Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/приостановке терапии препаратом Бринтелликс должно приниматься с учетом оценки преимуществ грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

#### *Фертильность*

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

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

### **Способ применения и дозы**

#### Режим дозирования

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

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

#### Прекращение лечения

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

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты ( $\geq 65$ лет)*

У пациентов  $\geq 65$  лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов  $\geq 65$  лет с

применением доз выше 10 мг вортиоксетина ~~однократно в сутки~~, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»).

#### *Ингибиторы цитохрома P450*

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

#### *Индукторы цитохрома P450*

В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

#### *Дети и подростки (до 18 лет)*

Препарат Бринтелликс не следует применять у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) с большим депрессивным расстройством, поскольку эффективность препарата не была продемонстрирована (см. раздел «Фармакологические свойства»). Безопасность применения препарата Бринтелликс у детей и подростков описана в разделах «Особые указания», «Побочное действие» и «Фармакологические свойства».

#### *Нарушение функции почек или печени*

Коррекция дозы в зависимости от функции почек или печени не требуется (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

#### Способ применения

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

#### **Побочное действие**

Сводная характеристика профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

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

Данный список основан на информации, полученной из клинических исследований и опыта пострегистрационного применения.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна *	Анафилактическая реакция
Нарушения со стороны эндокринной системы	Частота неизвестна *	Гиперпролактинемия, в некоторых случаях связанная с галактореей
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна*	Гипонатриемия
Психические нарушения	Часто	Необычные сновидения
	Частота неизвестна*	Бессонница
	Частота неизвестна*	Ажитация, агрессия (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
	Нечасто	Тремор
	Частота неизвестна*	Серотониновый синдром, головная боль, акатизия, бруксизм, тризм, синдром беспокойных ног

Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткость зрения
	Редко	Распирение зрачка, способное привести к развитию острой закрытоугольной глаукомы (см. раздел «Особые указания»)
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Приливы
	Частота неизвестна *	Кровоизлияние (включая кровоизлияние в кожу, экхимоз, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, вагинальные кровотечения)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Часто	Диарея, запор, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, в том числе генерализованный зуд, гипергидроз
	Нечасто	Ночная потливость
	Частота неизвестна *	Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь
Общие нарушения и реакции в месте введения	Частота неизвестна*	Синдром отмены

\* На основании опыта пострегистрационного применения

Описание отдельных нежелательных реакций

### *Тошнота*

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

### *Пожилые пациенты*

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

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

### *Сексуальная дисфункция*

В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции (TESD) (см. раздел «Фармакологические свойства»). В пострегистрационном периоде также сообщалось о случаях сексуальной дисфункции при применении вортиоксетина в дозах ниже 20 мг.

### *Класс-специфический эффект*

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

### *Дети и подростки (до 18 лет)*

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

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

#### *Симптомы после прекращения лечения вортиоксетином*

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

#### **Передозировка**

### *Симптомы*

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

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

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

### *Лечение*

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

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

### Возможное влияние других препаратов на фармакологическое действие вортиоксетина

#### *Необратимые неселективные ингибиторы MAO*

Из-за риска возникновения серотонинового синдрома вортиоксетин противопоказано применять в сочетании с необратимыми неселективными ингибиторами MAO. Вортиоксетин может быть назначен не ранее, чем через



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

*Обратимые селективные ингибиторы МАО А (моклобемид)*

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

*Обратимые неселективные ингибиторы МАО (линезолид)*

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

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

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

*Серотонинергические препараты*

Одновременное применение вортиоксетина и других лекарственных средств с серотонинергическим эффектом, таких как опиоиды (включая трамадол) и триптаны (включая суматриптан) может привести к развитию серотонинового синдрома (см. раздел «Особые указания»).

#### *Зверобой продырявленный*

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

#### *Препараты, снижающие порог судорожной готовности*

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

#### *ЭСТ (электросудорожная терапия)*

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

#### *Ингибиторы изофермента CYP2D6*

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

изофермента CYP2D6 (например, бупропиона, хинидина, флуоксетина, пароксетина) следует рассмотреть возможность снижения дозы вортиоксетина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

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

Однократная доза омепразола 40 мг (ингибитор изофермента CYP2C19) не оказывала ингибирующее действие на фармакокинетику многократных доз вортиоксетина у здоровых субъектов.

#### *Взаимодействия у пациентов со слабой активностью изофермента CYP2D6*

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

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

#### *Индукторы цитохрома P450*

При приеме однократной дозы вортиоксетина 20 мг через 10 дней после начала применения рифампицина в дозе 600 мг/сут (индуктор изоферментов CYP

широкого спектра) здоровыми субъектами экспозиция (AUC) вортиоксетина снизилась на 72%. В зависимости от индивидуальной реакции пациента при присоединении к текущей терапии вортиоксетином сильного индуктора изоферментов цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина) следует рассмотреть возможность коррекции дозы вортиоксетина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Алкоголь*

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

#### *Ацетилсалициловая кислота*

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

### Возможное влияние вортиоксетина на фармакологическое действие других препаратов

#### *Антикоагулянты и антиагреганты*

Не наблюдалось значимого влияния вортиоксетина в сравнении с плацебо на параметры протромбина, международное нормализованное отношение (МНО) или соотношение R-/S-варфарина в плазме крови при одновременном применении многократных доз вортиоксетина с фиксированной дозой варфарина у здоровых субъектов. Также не наблюдалось значимого ингибирующего влияния вортиоксетина на агрегацию тромбоцитов и фармакокинетику ацетилсалициловой и салициловой кислоты в сравнении с плацебо при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут после многократных доз вортиоксетина у здоровых субъектов. Тем не менее следует соблюдать осторожность при одновременном применении

вортиоксетина и пероральных антикоагулянтов, антиагрегантов и обезболивающих препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) или НПВС) из-за потенциального повышенного риска возникновения кровотечений, вызванных фармакодинамическим взаимодействием (см. раздел «Особые указания»).

#### *Субстраты цитохрома P450*

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

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

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

#### *Литий, триптофан*

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

#### *Влияние на результаты скрининга мочи на наркотические вещества*

Имеются сведения о ложноположительных результатах иммуноферментных анализов мочи на метадон у пациентов, принимавших вортиоксетин. Следует с осторожностью интерпретировать положительные результаты скрининга мочи на наркотические вещества, а также рассматривать альтернативные аналитические методики (например, хроматографические методы) с целью подтверждения результатов.

### **Особые указания**

#### *Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет*

Препарат Бринтелликс не следует применять у детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет с БДР, поскольку эффективность препарата не была продемонстрирована (см. раздел «Фармакодинамика»). В целом профиль нежелательных реакций вортиоксетина у детей и подростков был схож с профилем нежелательных реакций у взрослых пациентов, за исключением более высокой частоты явлений, связанных с болью в животе, и более высокой частоты суицидальных мыслей, особенно у подростков по сравнению со взрослыми (см. разделы «Фармакодинамика» и «Побочное действие»). В клинических исследованиях у детей и подростков, получавших антидепрессанты, чаще наблюдалось суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (с преобладанием агрессивного поведения, склонности к конфронтации и гнева) по сравнению с теми, кто получал плацебо.

#### *Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение*

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

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

Пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или пациенты со значимым уровнем размышлений на суицидальные темы до начала лечения в большей степени подвержены риску суицидальных мыслей или попыток суицида, поэтому во время лечения за ними должно вестись тщательное наблюдение.

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими нарушениями показал, что при применении антидепрессантов у пациентов моложе 25 лет существует повышенный риск суицидального поведения по сравнению с плацебо.

За пациентами необходимо тщательное наблюдение, в особенности за теми, которые обнаруживают высокий суицидальный риск, особенно в начале лечения или при изменении дозы препарата. Пациенты (и их опекуны) должны быть предупреждены о необходимости отслеживать признаки любого клинического ухудшения, возникновения суицидального поведения и суицидальных мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения подобных симптомов.

#### *Судорожные припадки*

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

#### *Серотониновый синдром или злокачественный нейролептический синдром*

Серотониновый синдром (СС) или злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) являются потенциально опасными для жизни состояниями и

могут возникнуть на фоне применения вортиоксетина. Риск возникновения СС или ЗНС повышается при совместном применении с серотонинергическими препаратами (включая опиоиды и триптаны), препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (включая ИМАО), антипсихотиками либо другими антагонистами дофамина. Пациентов необходимо наблюдать на предмет возникновения объективных и субъективных симптомов СС и ЗНС (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

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

#### *Мания/гипомания*

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

#### *Агрессия/ажитация*

Пациенты, получающие лечение антидепрессантами, в том числе вортиоксетином, могут также испытывать чувства агрессии, гнева, агитации и раздражительности. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и статусом заболевания. Пациентов (и лиц, ухаживающих за ними) следует предупредить о необходимости консультации с врачом при проявлении или усилении степени агрессивного поведения или возбуждения.

#### *Кровотечение*

На фоне применения серотонинергических антидепрессантов, включая вортиоксетин, были отмечены редкие случаи возникновения геморрагических



нарушений, таких, как экхимозы, пурпура, желудочно-кишечные и гинекологические кровотечения. Препараты группы СИОЗС/СИОЗСН, включая вортиоксетин, также могут повышать риск развития послеродового кровотечения (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов, принимающих антикоагулянты и/или препараты, влияющие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотики, фенотиазины, большинство трициклических антидепрессантов, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ацетилсалициловую кислоту) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»), а также у пациентов с известной склонностью к кровотечениям/нарушениями свертываемости.

#### *Гипонатриемия*

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

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

#### *Глаукома*

Были получены сообщения о расширении зрачков на фоне приема антидепрессантов, в том числе вортиоксетина. За счет этого эффекта может уменьшаться угол обзора, а в дальнейшем может повышаться внутриглазное давление и развиваться закрытоугольная глаукома. Вортиоксетин следует

применять с осторожностью у ~~пациентов с повышенным внутриглазным давлением~~, а также с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

#### *Пожилые пациенты*

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

#### *Нарушения функции почек или печени*

С учетом того, что пациенты с нарушением функции почек или печени подвергаются повышенной опасности, а также с учетом того, что данные по применению препарата Бринтелликс у таких подгрупп ограничены, необходимо соблюдать осторожность при лечении этих пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

#### *Препарат Бринтелликс содержит натрий*

Этот препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, а потому фактически попадает под определение «не содержит натрия».

#### ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами***

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

#### **Форма выпуска**

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

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из ПВХ /ПВДХ и фольги алюминиевой. 1 или 2 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с клапаном с продавливаемой перфорацией для контроля первого вскрытия.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступных для детей местах.

**Срок годности**

4 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Х. Лундбек А/О, Дания

**Производитель**

Х. Лундбек А/О

Оттилиавай 9,

DK-2500 Вальбю,

Дания

**Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей**

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»

107045, г. Москва,

Последний пер., д. 17

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ  
от 15.04.2024 № 7429  
(Входящий МЗ №4276949)

Тел. +7 (495) 380-31-97

E-mail: russia@lundbeck.com

Консультант по вопросам  
регуляторных отношений

  
**PRODUCTLIFE FRANCE** Черных А.А.  
40 boulevard Henri Sellier  
92150 SURESNES  
Tél 01 41 44 22 11 - Fax 01 47 72 47 55  
SIRET : 318 969 799 000 55