

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Брінтеллікс

(Brintellix®)

Склад:

діюча речовина: вортіоксетин;

1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину у вигляді вортіоксетину гідроброміду;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171); таблетки 5 мг: заліза оксид червоний (Е 172); таблетки 10 мг: заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: рожеві, краплеподібної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, із символами «TL» з одного боку та «5» – з іншого;

таблетки 10 мг: жовті, краплеподібної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою, із символами «TL» з одного боку та «10» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X26.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії вортіоксетину, як вважають, пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну (5-НТ). Доклінічні дані показують, що вортіоксетин є антагоністом 5-НТ₃, 5-НТ₇ і 5-НТ_{1D} рецепторів, частковим агоністом 5-НТ_{1B} рецепторів, агоністом 5-НТ_{1A} рецепторів та інгібітором 5-НТ транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в

декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. Така мультимодальна активність, як вважають, забезпечує антидепресивні та анкіолітичні ефекти, а також поліпшення когнітивної функції, навчання та пам'яті в умовах доклінічних досліджень вортіоксетину. Крім того, доклінічні дослідження вказують, що вортіоксетин не викликає сексуальної дисфункції. Точний внесок кожної складової цього механізму у спостережуваний фармакодинамічний профіль залишається неясним, тому при екстраполяції доклінічних даних особливої уваги потребує безпосередньо пацієнт.

Були проведені два клінічні дослідження позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням лігандів 5-HT-рецепторів (11C-MADAM або 11C-DASB) для кількісної оцінки захоплення 5-HT-рецепторів в головному мозку при різних рівнях доз.

Встановлено, що захоплення транспортера серотоніну становило приблизно 50 % при добовій дозі вортіоксетину 5 мг, 65 % при добовій дозі вортіоксетину 10 мг і понад 80 % при добовій дозі вортіоксетину 20 мг.

Клінічна ефективність і безпека

Ефективність та безпека застосування вортіоксетину вивчалися в ряді клінічних досліджень, що включали понад 6700 пацієнтів, з яких понад 3700 пацієнтів брали участь в короткострокових (≤ 12 тижнів) дослідженнях при великому депресивному розладі (ВДР). Дванадцять подвійно сліпих плацебо-контрольованих 6/8-тижневих досліджень із застосуванням фіксованих доз було проведено з метою визначення короткострокової ефективності вортіоксетину при ВДР у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів літнього віку). Ефективність вортіоксетину була продемонстрована щонайменше в групі застосування однієї дози в 9 з 12 досліджень, де було показано зміну як мінімум на 2 бали від плацебо за шкалами оцінки депресії Монтгомері-Асберг (MADRS) і Гамільтона (HAM-D₂₄). Це клінічно підтверджувалося кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію і досягли ремісії, а також поліпшенням за шкалою загального клінічного враження (CGI-I). Ефективність вортіоксетину зростала при підвищенні дози.

Ефективність окремих досліджень підтверджена метааналізом (MMRM) середніх змін загального бала за шкалою MADRS за 6/8 тижнів короткострокових плацебо-контрольованих досліджень за участю дорослих. За результатами метааналізу цих досліджень, відмінності від плацебо були статистично значущими: -2,3 бала ($p = 0,007$); -3,6 бала ($p < 0,001$); -4,6 бала ($p < 0,001$) при дозах 5, 10 і 20 мг/добу відповідно, при дозі 15 мг/добу статистично значущі відмінності з плацебо були досягнуті за даними метааналізу, але середні відмінності порівняно з плацебо склали -2,6 бала. Ефективність вортіоксетину підтверджується і в зведеному аналізі, в якому відсоток респондерів склав від 46% до 49% при застосуванні вортіоксетину в порівнянні з 34% при застосуванні плацебо ($p < 0,01$; аналіз NRI).

Крім того, вортіоксетин в діапазоні доз 5-20 мг/добу продемонстрував ефективність щодо широкого спектра симптомів депресії (оцінену за зміною балів за всіма окремими підшкалами MADRS).

Ефективність вортіоксетину в дозах 10 або 20 мг/добу була також показана в 12-тижневому подвійно сліпому зі змінними дозами порівняльному дослідженні з агомелатином в дозах 25 або 50 мг/добу у пацієнтів з ВДР. Вортіоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над агомелатином за загальним балом шкали MADRS, що було клінічно значимо і за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію та досягли ремісії і поліпшення за шкалою CGI-I.

Підтримуюча терапія

Стійкість антидепресивного ефекту при підтримуючій терапії показана в дослідженні профілактики рецидивів. Пацієнти, які перебували в ремісії після початкової терапії вортіоксетином в ході 12-тижневого відкритого дослідження, були рандомізовані в групи вортіоксетину 5 або 10 мг/добу або плацебо і спостерігалися щодо виникнення рецидивів протягом подвійно сліпого спостереження, тривалістю щонайменше 24 тижні (від 24 до 64 тижнів). Вортіоксетин перевершував плацебо ($p = 0,004$) за основним критерієм оцінки – часу, який пройшов до рецидиву ВДР, з відношенням ризиків 2; це означає, що ризик рецидиву був в 2 рази вищим в групі плацебо, ніж в групі вортіоксетину.

Пацієнти літнього віку

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому з фіксованою дозою, дослідженні у літніх пацієнтів з депресією (≥ 65 років, $n = 452$, 156 з них отримували лікування вортіоксетином) вортіоксетин в дозі 5 мг/добу перевершував плацебо при оцінці загального бала за шкалами MADRS і HAM-D24. Різниця між вортіоксетином і плацебо становила 4,7 бала за шкалою MADRS на 8-мому тижні терапії (аналіз MMRM).

Пацієнти з тяжкою депресією або високим рівнем симптомів тривоги

Антидепресантна ефективність була також продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A) у короткострокових дослідженнях за участю дорослих пацієнтів (середня відміна від плацебо за шкалою MADRS на тижнях 6-му і 8-му варіював від 2,8 до 7,3 бала і від 3,6 до 7,3 бала відповідно (аналіз MMRM)). В окремо проведеному дослідженні за участю літніх пацієнтів вортіоксетин показав свою ефективність і для цієї групи пацієнтів. Стійкість антидепресивного ефекту у даній категорії пацієнтів була також показана в довгостроковому дослідженні профілактики рецидивів.

Вплив вортіоксетину на тест заміни цифрових символів (Digit Symbol Substitution Test, DSST), оцінку якості основних життєвих навичок за шкалою Каліфорнійського університету Сан-Дієго (UPSA) (об'єктивні показники), а також кількість балів в опитувальнику для оцінки суб'єктивного дефіциту (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ) і кількість балів в опитувальнику для оцінки когнітивного і фізичного функціонування (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ) (суб'єктивні показники).

Ефективність застосування вортіоксетину (в дозі 5 – 20 мг/добу) хворим з ВДР була вивчена в двох короткострокових плацебо-контрольованих дослідженнях за участю дорослих і в одному – за участю літніх пацієнтів.

Вортіоксетин статистично значуще впливав на DSST порівняно з плацебо, при $\Delta =$ від 1,75 ($p = 0,019$) до 4,26 ($p < 0,0001$) в двох дослідженнях за участю дорослих і $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) в дослідженні за участю літніх пацієнтів. У метааналізі (ANCOVA, LOCF) середньої зміни кількості правильних символів DSST порівняно з вихідним значенням у всіх трьох дослідженнях вортіоксетин відрізнявся від плацебо ($p < 0,05$) при стандартизованій величині ефекту 0,35. При поправці на зміну в MADRS загальна кількість балів в метааналізі тих же досліджень показала, що вортіоксетин відрізнявся від плацебо ($p < 0,05$) при стандартизованій величині ефекту 0,24.

В одному дослідженні оцінювався вплив вортіоксетину на функціональні можливості за допомогою UPSA. Вортіоксетин статистично значимо відрізнявся від плацебо з результатами 8 балів для вортіоксетину проти 5,1 бала для плацебо ($p = 0,0003$).

В одному дослідженні вортіоксетин перевершував плацебо щодо суб'єктивних показників,

виміряних за допомогою PDQ, з результатами -14,6 для вортіоксетину і -10,5 для плацебо ($p = 0,002$). Вортіоксетин не відрізнявся від плацебо щодо суб'єктивних показників, виміряних за допомогою CPFQ, з результатами -8,1 для вортіоксетину проти -6,9 для плацебо ($p = 0,086$).

Переносимість і безпека

Безпека і переносимість вортіоксетину у дозах 5–20 мг на добу оцінювалися у коротко- і довгострокових дослідженнях.

Інформація про небажані побічні реакції представлена в розділі «Побічні реакції».

Вортіоксетин не збільшував частоти безсоння або сонливості порівняно з плацебо.

В ході короткострокових і довгострокових плацебо-контрольованих клінічних досліджень послідовно оцінювалися можливі симптоми відміни після різкого припинення лікування вортіоксетином. Не було виявлено клінічно значимої різниці між вортіоксетином та плацебо за частотою та характером симптомів відміни ані після короткострокового (6–12 тижнів), ані після довгострокового (24–64 тижні) періоду лікування.

Частота побічних реакцій у вигляді сексуальних дисфункцій, про які повідомлялося самостійно, була низькою і подібною до плацебо як в ході короткострокових, так і в ході довгострокових досліджень застосування вортіоксетину. У дослідженнях із використанням Аризонської шкали сексуальної функції (ASEX) частота виникнення сексуальної дисфункції, викликані терапією (TESD), і загальний бал за шкалою ASEX клінічно значуще не відрізнялися від плацебо при застосуванні вортіоксетину в дозах 5–15 мг/добу. При застосуванні вортіоксетину в дозі

20 мг/добу спостерігалася збільшення частоти виникнення сексуальних дисфункцій у порівнянні з плацебо (відмінність в частоті 14,2%, ДІ 95% (1,4; 27)).

Вплив вортіоксетину на сексуальну функцію додатково оцінювали у 8-тижневому подвійно сліпому з гнучким підбором дози порівняльному дослідженні ($n = 424$) з есциталопрамом за участю пацієнтів, які принаймні протягом 6 тижнів отримували CІЗЗС (циталопрам, пароксетин або сертралін) і мали низький рівень депресивних симптомів (базовий рівень CGI-S ≤ 3) та TЕСD, спричинених попереднім лікуванням CІЗЗС. Вортіоксетин в дозі 10–20 мг/добу мав статистично достовірно менший показник TЕСD, ніж есциталопрам в дозі 10–20 мг/добу, що вимірюється зміною загальної оцінки CSFQ-14 (2,2 бала, $p = 0,013$) на 8 тижні. Кількість пацієнтів, що відповіли на терапію суттєво не відрізнялась у групі вортіоксетину (162 (74,7%)) порівняно з групою есциталопраму (137 (66,2%)) на 8-му тижні (OR 1,5 $p = 0,057$). Ефект антидепресанту зберігався в обох групах лікування.

У ході клінічних коротко- та довготривалих досліджень подібно до плацебо вортіоксетин не впливав на масу тіла, частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск.

Клінічно значущих змін в оцінках функції печінки та нирок у ході клінічних досліджень не було.

Вортіоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ, включаючи QT-, QTс-, PR- і QRS-інтервали, у пацієнтів з великим депресивним розладом. У ретельному дослідженні QTс за участю здорових добровольців при застосуванні доз до 40 мг на добу потенціалу до подовження QTс інтервалу не спостерігали.

Педіатрична популяція

За участю пацієнтів з ВДР у віці від 12 до 17 років проведено одне рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване з активними препаратом порівняння з фіксованою дозою 8-тижневе дослідження. Це дослідження включало 4-тижневий сліпий ввідний період із застосуванням плацебо зі стандартизованою психосоціальною інтервенцією (N = 777); до рандомізації були допущені лише пацієнти, у яких не була отримана відповідь на лікування у ввідний період (N 615). Вортіоксетин ані у дозі 10 мг на добу, ані у дозі 20 мг на добу не мав статистично достовірної переваги над плацебо на підставі загальної суми балів за оновленою шкалою оцінки депресії у дітей (Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)). Активний препарат порівняння (флуоксетин, 20 мг на добу) статистично достовірно відрізнявся від плацебо за сумою балів CDRS-R. Як правило, профіль побічних реакцій вортіоксетину у підлітків був подібним до того, що спостерігався у дорослих, за винятком більш частих явищ, пов'язаних із болем у животі, та суїцидальних думок у підлітків. Припинення участі у дослідженні через виникнення побічних явищ (переважно через суїцидальні думки, нудоту та блювання) частіше спостерігалось у пацієнтів, які отримували вортіоксетин у дозі 20 мг на добу (5,6 %), порівняно з пацієнтами, які отримували вортіоксетин у дозі 10 мг на добу (2,7 %), флуоксетин (3,3 %) та плацебо (1,3 %). У групах пацієнтів, які отримували лікування вортіоксетином, найчастіше повідомлялося про такі побічні явища: нудота, блювання та головний біль. Про суїцидальні думки та суїцидальну поведінку як небажані явища повідомлялося як під час 4-тижневого сліпого ввідного періоду (плацебо, 13/777 [1,7 %]), так і під час 8-тижневого періоду лікування (вортіоксетин, 10 мг на добу, 2/147 [1,4 %], вортіоксетин, 20 мг на добу, 6/161 [3,7 %], флуоксетин, 6/153 [3,9 %], плацебо, 0/154 [0 %]). Суїцидальні думки та суїцидальна поведінка за шкалою Колумбійського університету для оцінки ступеня тяжкості суїцидальних проявів (Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)) були подібними в усіх групах лікування.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від виконання зобов'язань щодо надання результатів досліджень вортіоксетину при лікуванні великого депресивного розладу у пацієнтів віком менше 7 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання щодо надання результатів досліджень вортіоксетину при лікуванні великого депресивного розладу у дітей або підлітків віком від 7 до 18 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Вортіоксетин повільно, але добре всмоктується після прийому внутрішньо, і пік його концентрації в плазмі крові досягається протягом 7-11 годин. Після багаторазового прийому 5, 10 або 20 мг на добу спостерігалось середнє значення C_{max} 9-33 нг/мл. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Вплив прийому їжі на фармакокінетику не спостерігався.

Розподіл

Середній об'єм розподілу (V_{ss}) становить 2600 л, що вказує на об'ємний позасудинний розподіл.

Вортіоксетин сильно зв'язується з білками плазми (98-99 %) і зв'язування, вірогідно, не залежить від концентрації вортіоксетину в плазмі.

Біотрансформація

Вортіоксетин широко метаболізується в печінці, головним чином за рахунок окислення за допомогою ізоферменту CYP2D6 і в меншій мірі – ізоферментів CYP3A4/5 і CYP2C9 та подальшої кон'югації з глюкуроновою кислотою.

У дослідженнях лікарської взаємодії не виявлено інгібуючого або індукуючого впливу вортіоксетину на ізоферменти CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 або CYP3A4/5 (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вортіоксетин є слабким Р-рр субстратом та інгібітором. Основний метаболіт вортіоксетину є фармакологічно неактивним.

Елімінація

Середній період напіввиведення та пероральний кліренс становлять 66 год і 33 л/год відповідно. Приблизно 2/3 неактивного метаболіту вортіоксетину виводиться із сечею і близько 1/3 – з фекаліями. Тільки незначна кількість вортіоксетину виводиться з калом. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика лінійна і не залежить від часу в діапазоні вивчених доз (2,5–60 мг на добу). Відповідно до періоду напіврозпаду індекс накопичення становить від 5 до 6 на основі AUC_{0-24} після кількох прийомів доз від 5 до 20 мг на добу.

Пацієнти літнього віку

У літніх здорових добровольців (віком ≥ 65 років, $n=20$) вплив вортіоксетину збільшувався на 27% (C_{max} і AUC) порівняно з молодими здоровими добровольцями контрольної групи (віком ≤ 45 років) після кількох прийомів 10 мг на добу. Мінімальна ефективна доза вортіоксетину 5 мг/добу повинна завжди використовуватися як початкова для пацієнтів у віці ≥ 65 років (див. «Спосіб застосування та дози»). Необхідно з обережністю призначати пацієнтам літнього віку вортіоксетин в дозі вище 10 мг/добу (див. «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Після одноразового прийому 10 мг вортіоксетину ниркова недостатність (за формулою Кокрофта-Голта легка, середня або тяжка; $n=8$ в групі) викликала незначне збільшення експозиції (до 30 %) порівняно з такою у контрольній групі здорових добровольців. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності лише невелика фракція вортіоксетину була втрачена під час процесу діалізу (AUC і C_{max} на 13 % і 27 % нижче; $n=8$) після одноразового прийому 10 мг вортіоксетину. Корекція дози не потрібна для хворих з порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика у осіб ($N=6$ в групі клінічних досліджень щодо тяжкої печінкової недостатності та $N=8$ в групі клінічних досліджень щодо легкої та помірної печінкової недостатності) з легкою, помірною або тяжкою печінковою недостатністю (за класифікацією Чайлда – П'ю класи А, В або С відповідно) була порівнянна з фармакокінетикою у здорових добровольців. Зміни показника AUC становили менше ніж 10 % у осіб з легкою або помірною печінковою недостатністю та на 10% вище у осіб з тяжкою печінковою недостатністю відносно цього показника у контрольній групі здорових добровольців. Зміни у C_{max} становили менше ніж

25 % у всіх групах порівняно з показником у контрольній групі здорових добровольців. Корекція дози не потрібна для хворих з порушенням функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Слабкі метаболізатори CYP2D6

У слабких метаболізаторів CYP2D6 концентрація вортіоксетину в плазмі крові була приблизно в два рази вищою, ніж у екстенсивних метаболізаторів. У присутності потужних CYP3A4/2C9-інгібіторів вплив потенційно може бути вищим.

У пацієнтів з надзвичайно швидким метаболізмом ізоферменту CYP2D6 плазмова концентрація вортіоксетину при прийомі дозування 10 мг/добу була в межах значень, отриманих у екстенсивних метаболізаторів після застосування 5 і 10 мг/добу.

Корекція дози може бути потрібною, як і для всіх пацієнтів, залежно від індивідуальної реакції.

Педіатрична популяція

Фармакокінетику вортіоксетину у педіатричних пацієнтів з великим депресивним розладом після перорального прийому дози 5-20 мг один раз на добу характеризували за допомогою популяційного моделювання аналізів на підставі даних фармакокінетичного дослідження (у дітей 7-17 років) та дослідження ефективності та безпеки (у дітей 12-17 років). Фармакокінетика вортіоксетину у педіатричних пацієнтів була подібною до тієї, що спостерігалася у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування великого депресивного розладу у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату.

Одночасне застосування з неселективними інгібіторами моноаміноксидази (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вортіоксетин широко метаболізується в печінці, насамперед за рахунок окислення, каталізованого CYP2D6, і в незначній мірі CYP3A4/5 і CYP2C9.

Вплив інших лікарських засобів на дію вортіоксетину

Необоротні неселективні інгібітори MAO

У зв'язку з ризиком серотонінового синдрому вортіоксетин протипоказаний у будь-якій

комбінації з необоротними неселективними інгібіторами МАО. Лікування вортиоксетином не слід розпочинати раніше ніж принаймні через 14 днів після припинення лікування необоротними неселективними інгібіторами МАО. Прийом вортиоксетину слід припинити принаймні за 14 днів до початку лікування необоротними неселективними інгібіторами МАО.

Оборотний селективний інгібітор МАО-А (мокlobемід)

Комбінація вортиоксетину з оборотним селективним інгібітором МАО-А, таким як мокlobемід, протипоказана. Якщо комбінація є необхідною, слід додавати лікарський засіб, починаючи з мінімальних дозувань та забезпечивши ретельний клінічний моніторинг щодо серотонінового синдрому.

Оборотний неселективний інгібітор МАО (лінезолід)

Комбінація вортиоксетину зі слабким оборотним і неселективним інгібітором МАО, таким як антибіотик лінезолід, протипоказана. Якщо комбінація є необхідною, слід додавати лікарський засіб починаючи з мінімальних дозувань та забезпечивши ретельний клінічний моніторинг щодо серотонінового синдрому.

Необоротні селективні інгібітори МАО-В (селегілін, разагілін)

Незважаючи на нижчий (ніж з інгібіторами МАО-А) очікуваний ризик серотонінового синдрому, поєднання вортиоксетину з необоротними інгібіторами МАО-В, такими як селегілін або разагілін, потрібно здійснювати з обережністю. Ретельний моніторинг серотонінового синдрому при одночасному застосуванні є необхідним.

Серотонінергічні лікарські засоби

Одночасне призначення з серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад опіоїдів (включаючи трамадол) та триптанів (включаючи суматриптан)) може призвести до серотонінового синдрому.

Звіробій

Одночасне застосування антидепресантів серотонінергічної дії і рослинних засобів, які містять звіробій звичайний, може призвести до підвищення частоти побічних реакцій, включаючи серотоніновий синдром.

Лікарські засоби, які знижують судомний поріг

Антидепресанти серотонінергічної дії можуть знизити поріг судомної готовності. Рекомендується обережність при одночасному застосуванні інших лікарських засобів, здатних знизити поріг судомної готовності (таких як антидепресанти (ТЦА, СИЗС, СИЗН), нейролептики (фенотіазини, тіоксантени, бутирофенони), мефлохін, бупропіон і трамадол).

ЕСТ (електросудомна терапія)

Клінічного досвіду одночасного застосування вортиоксетину з ЕСТ немає, тому обережність є доцільною.

Інгібітори CYP2D6

При введенні разом зі 150 мг бупропіону (сильний інгібітор CYP2D6) двічі на день протягом 14 днів у здорових добровольців вплив вортиоксетину збільшився в 2,3 раза для AUC. Спільне

введення частіше призводило до збільшення частоти побічних ефектів при додаванні бупропіону до вортіоксетину, ніж при додаванні вортіоксетину до бупропіону. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта при додаванні до терапії сильних інгібіторів CYP2D6 (наприклад бупропіону, хінідину, флуоксетину, пароксетину) можна розглянути застосування нижчих доз вортіоксетину.

Інгібітори CYP3A4, CYP2C9 та інгібітори CYP2C19

При сумісному призначенні вортіоксетину після 6 днів застосування кетоконазолу 400 мг на добу (інгібітор CYP3A4/5 і Р-глікопротеїну) або флуконазолу 200 мг на добу (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 і CYP3A4/5) у здорових добровольців спостерігалось відповідно 1,3- та 1,5-кратне збільшення AUC вортіоксетину. Корекція дози не потрібна.

Вплив одноразового прийому 40 мг омепразолу (інгібітор CYP2C19) на фармакокінетику тривало застосовуваного вортіоксетину у здорових добровольців не спостерігався.

Взаємодія з низькими метаболізаторами CYP2D6

Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 (таких як ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон, коніваптан та багато інгібіторів протеази ВІЛ) та інгібіторів CYP2C9 (таких як флуконазол та аміодарон) з низькими метаболізаторами CYP2D6 спеціально не досліджувалось, але передбачається, що це призведе до більш вираженого збільшення впливу вортіоксетину у цих пацієнтів порівняно з описаним вище помірним ефектом. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта, може бути розглянуто нижчу дозу вортіоксетину, якщо сильний інгібітор CYP3A4 або CYP2C9 одночасно призначається з низькими метаболізаторами CYP2D6.

Індуктори цитохрому P450

При однократному введенні 20 мг вортіоксетину через 10 днів після початку прийому рифампіцину 600 мг на добу (широкий індуктор CYP ізоферментів) у здорових добровольців спостерігалось зниження AUC вортіоксетину на 72 %. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта, може бути потрібною корекція дози, якщо до лікування вортіоксетином додається широкий індуктор цитохрому P450 (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн).

Алкоголь

Впливу на фармакокінетику вортіоксетину або етанолу, а також істотного порушення когнітивної функції порівняно з плацебо після застосування вортіоксетину в дозах 20 мг або 40 мг із одночасним однократним введенням етанолу 0,6 г/кг у здорових добровольців не виявлено. Однак, як інші засоби, що діють на ЦНС, застосовувати вортіоксетин у комбінації з алкоголем не рекомендується.

Ацетилсаліцилова кислота

Вплив повторного прийому ацетилсаліцилової кислоти у дозі 150 мг на добу на фармакокінетику вортіоксетину у здорових добровольців не спостерігався.

Вплив вортіоксетину на дію інших лікарських засобів

Антикоагулянти і антиагреганти

Суттєвого впливу на показники міжнародного нормалізованого співвідношення, протромбіну або R-/S-варфарину плазми порівняно з плацебо при спільному введенні вортіоксетину з

фіксованою дозою варфарину у здорових добровольців не спостерігалось. Крім того, істотного інгібуючого впливу порівняно з плацебо на агрегацію тромбоцитів при спільному введенні аспірину у дозі 150 мг на добу після прийому вортіоксетину у здорових добровольців не спостерігалось. Однак слід проявляти обережність при застосуванні вортіоксетину у поєднанні з пероральними антикоагулянтами або антиагрегантами у зв'язку з потенційним підвищенням ризику кровотечі через фармакодинамічні взаємодії.

Субстрати цитохрому P450

In vitro вортіоксетин не виявив жодного відповідного потенціалу для пригнічення або індукції ізозимів цитохрому P450.

Гальмівної дії вортіоксетину на ізоферменти цитохрому P450 CYP2C19 (омепразол, діазепам), CYP3A4/5 (етинілестрадіол, мідазолам), CYP2B6 (бупропіон), CYP2C9 (толбутамід, S-варфарин), CYP1A2 (кофеїн) або CYP2D6 (декстрометорфан) у здорових добровольців не виявлено.

Фармакодинамічних взаємодій не спостерігалось. Значного порушення когнітивної функції порівняно з плацебо після застосування вортіоксетину одночасно з прийомом одноразової дози 10 мг діазепаму не виявлено.

Суттєвого впливу на рівні статевих гормонів порівняно з плацебо після одночасного застосування вортіоксетину з комбінованим пероральним контрацептивом (етинілестрадіол 30 мкг/левоногестрел 150 мкг) не виявлено.

Літії, триптофан

Клінічно значущих змін після одночасного застосування стабільних концентрацій літію з вортіоксетином у здорових добровольців не спостерігалось. Однак були повідомлення про посилення ефектів при застосуванні антидепресантів серотонінергічної дії разом з літієм або триптофаном, тому одночасне застосування вортіоксетину з цими лікарськими засобами слід проводити з обережністю.

Інтерференція в результат аналізу сечі на вміст наркотичних речовин

Повідомлялося про помилково позитивні результати імуноферментних аналізів сечового ферменту на наявність метадону у пацієнтів, які приймали вортіоксетин. Слід бути обережними при інтерпретації позитивних результатів аналізу сечі на вміст наркотичних речовин, а також слід враховувати підтвердження альтернативним аналітичним методом (наприклад, хроматографічними методами).

Особливості застосування.

Застосування педіатричній популяції пацієнтів

Вортіоксетин не рекомендується для лікування депресії у педіатричних пацієнтів віком від 7 до 11 років, оскільки безпеку та ефективність для цієї вікової групи не встановлено. Брінтеллікс не слід застосовувати при лікуванні великого депресивного розладу у підлітків віком від 12 до 17 років, оскільки ефективність не була продемонстрована (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Як правило, профіль побічних реакцій вортіоксетину у підлітків був подібним до того, що спостерігався у дорослих, за винятком більш частих явищ, пов'язаних із болем у животі, та суїцидальних думок у підлітків (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакологічні

властивості»). У ході клінічних досліджень у дітей, яким застосовували антидепресанти, суїцидальну поведінку (суїцидальні спроби і суїцидальні думки) і ворожість (переважно агресія, опозиційна поведінка, гнів) спостерігали частіше, ніж у пацієнтів, яким застосовували плацебо.

Суїцид/суїцидальні думки

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самопошкодження і суїциду (подій, пов'язаних із самогубством). Цей ризик зберігається до досягнення значної ремісії. Оскільки покращення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або більше, слід ретельно контролювати стан пацієнтів, поки відбувається поліпшення. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик суїциду може збільшуватися на ранніх стадіях одужання.

Пацієнти з анамнезом подій, пов'язаних із самогубством, або з наявними значними ознаками суїцидальних думок до початку лікування, як відомо, піддаються більшому ризику суїцидальних думок або спроб самогубства і потребують ретельного нагляду під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів за участю дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Суворий нагляд за пацієнтами і, зокрема, за особами з високим ризиком має супроводжувати лікування, особливо на початку терапії і після зміни дози. Пацієнтів (та їх опікунів) слід попередити про необхідність моніторингу будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми.

Судоми

Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Тому лікування вортіоксетином слід розпочинати з обережністю у пацієнтів, які мають судоми в анамнезі, або у пацієнтів з нестабільною епілепсією. Лікування будь-якого пацієнта слід припинити, якщо розвиваються напади або збільшується їх частота.

Серотоніновий синдром або нейролептичний зловласний синдром

Серотоніновий синдром (СС) або нейролептичний зловласний синдром (НЗС), потенційно небезпечні для життя стани, можуть розвинутиися під час лікування вортіоксетином. Ризик розвитку СС і НЗС збільшується при одночасному застосуванні серотонінергічних засобів (включаючи опіоїди та триптани), засобів, що впливають на метаболізм серотоніну (в т.ч. інгібіторів МАО), антипсихотиків та інших антагоністів допаміну. Слід уважно контролювати прояви симптомів СС або НЗС.

Симптоми СС включають зміни ментального стану (такі як збудження, галюцинації та кома), вегетативну нестабільність (наприклад тахікардію, лабільний кров'яний тиск та гіпертермію), нервово-м'язові аберації (такі як гіперрефлексія, відсутність координації) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад нудоту, блювання та діарею). При появі таких ознак слід негайно припинити застосування вортіоксетину та розпочати симптоматичне лікування.

Манія/гіпоманія

Вортіоксетин слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза.

Агресія/ажитація

Пацієнти, які отримували антидепресанти, включаючи вортіоксетин, також можуть відчувати почуття агресії, гніву, збудження та дратівливості. Рекомендується ретельний нагляд за станом пацієнта та хвороби. Пацієнтів (та їх опікунів) слід попередити про необхідність звернення до лікаря, якщо проявляється або посилюється агресивна/збуджена поведінка.

Кровотеча

Як і при застосуванні будь-якого іншого антидепресанту серотонінергічної дії, включаючи вортіоксетин, можливі аномальні крововиливи, такі як синці, пурпура та інші кровотечі, зокрема шлунково-кишкова або гінекологічна кровотеча. СИЗС/СИЗСН можуть збільшити ризик виникнення післяпологових кровотеч, і цей ризик потенційно може бути пов'язаний з вортіоксетином (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Рекомендується обережність щодо пацієнтів, які приймають антикоагулянти і/або лікарські засоби, що впливають на функцію тромбоцитів (наприклад атипові антипсихотики та фенотіазини, більшість ТЦА, нестероїдні протизапальні засоби, ацетилсаліцилова кислота), а також пацієнтів з відомою тенденцією до кровотечі або порушеннями згортання крові.

Гіпонатріємія

Про гіпонатріємію, ймовірно, через неадекватну секрецію антидіуретичного гормону, при застосуванні антидепресантів груп СИЗС, СИЗН повідомлялося рідко. Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів з ризиком розвитку гіпонатріємії, таких як пацієнти літнього віку, з цирозом, або при одночасному застосуванні препаратів, що спричиняють гіпонатріємію. Пацієнтам із симптоматичною гіпонатріємією доцільно припинити застосування вортіоксетину і розпочати відповідне медичне втручання.

Глаукома

Повідомлялося про мідріаз у поєднанні із застосуванням антидепресантів, включаючи вортіоксетин. Цей мідріатичний ефект може потенціювати звуження кута ока, що призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та закритокутової глаукоми. З обережністю рекомендується призначати вортіоксетин пацієнтам із підвищеним внутрішньоочним тиском або особам, які знаходяться у зоні ризику щодо гострої закритокутової глаукоми.

Пацієнти літнього віку

Дані про застосування Брінтелліксу пацієнтам літнього віку з великими депресивними епізодами обмежені. Тому слід проявляти обережність при лікуванні пацієнтів віком понад 65 років дозами, що перевищують 10 мг вортіоксетину один раз на день (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Ниркова або печінкова недостатність

Зважаючи на те, що пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки є вразливими, та враховуючи, що дані про застосування лікарського засобу Брінтеллікс цим підгрупам обмежені, слід проявляти обережність при лікуванні пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в таблетці, вкритій плівковою оболонкою, тобто, по суті, без натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Досвід застосування вортиоксетину вагітним обмежений.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Після застосування жінкам на пізніх стадіях вагітності серотонінергічних лікарських засобів у новонароджених можуть проявлятися такі симптоми: респіраторний дистрес, ціаноз, задишка, судоми, температурна нестабільність, труднощі годування, блювання, гіпоглікемія, гіпертонія, гіпотонія, гіперрефлексія, тремор, нервозність, дратівливість, млявість, постійний плач, сонливість і труднощі зі сном. Ці симптоми можуть бути пов'язані з ефектами відміни або надмірною серотонінергічною активністю. У більшості випадків такі ускладнення починаються негайно або в найближчий час (<24 годин) після пологів.

Епідеміологічні дані показали, що застосування СИЗС під час вагітності, особливо на пізніх термінах, може призвести до збільшення ризику персистуючої легеневої гіпертензії у новонароджених (ПЛГН). Хоча зв'язок ПЛГН з лікуванням вортиоксетином не досліджувався, цей потенційний ризик не можна виключити з огляду на механізм дії (зростання концентрацій серотоніну).

Брінтеллікс слід застосовувати, коли очікувана користь для матері буде перевищувати можливий ризик для плода.

Результати спостережень свідчать про підвищений ризик (менш ніж 2-кратний) післяпологової кровотечі після застосування СИЗС або СИЗСН протягом місяця до пологів. Хоча у жодних дослідженнях зв'язок між лікуванням вортиоксетином та післяпологовими кровотечами не вивчався, потенційний ризик існує, зважаючи на подібний механізм дії (див. розділ «Особливості застосування»).

Грудне вигодовування

Наявні доклінічні дані показали екскрецію вортиоксетину та метаболітів у грудне молоко. Очікується, що вортиоксетин виділяється в грудне молоко людини. Ризик для грудної дитини не може бути виключений. Рішення про припинення/продовження годування груддю чи припинення/утримання від лікування Брінтелліксом слід приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі терапії для жінки.

Фертильність

Дослідження фертильності у самців і самок тварин не показали впливу вортиоксетину на фертильність, якість сперми і продуктивність спаровування.

Звіти про випадки у людей, які приймали лікарські засоби відповідного фармакологічного класу антидепресантів (СИЗС), виявили вплив на якість сперми, який є оборотним. Вплив на фертильність досі не спостерігався.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Брінтеллікс не впливає або не істотно впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Однак, з огляду на можливі побічні реакції, такі як запаморочення, пацієнтам потрібно проявляти обережність при керуванні автомобілем або експлуатації небезпечних механізмів, особливо на початку лікування вортіоксетином або при зміні дозування.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Брінтеллікс застосовують перорально, з їжею або без.

Початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу для дорослих віком до 65 років.

Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг вортіоксетину одноразово на добу або знизити мінімально до 5 мг вортіоксетину одноразово на добу.

Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту.

Припинення лікування

Лікування вортіоксетином можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози.

Спеціальні групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Найменшу ефективну дозу 5 мг вортіоксетину один раз на добу завжди слід використовувати як початкову дозу для пацієнтів віком ≥ 65 років. Рекомендується обережність при лікуванні пацієнтів віком ≥ 65 років дозами, що перевищують 10 мг вортіоксетину один раз на добу, дані щодо цього обмежені (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори цитохрому P450

Залежно від індивідуальної реакції пацієнта слід розглянути застосування нижчих доз вортіоксетину, якщо до терапії додаються потужні інгібітори CYP2D6 (наприклад бупропіон, хінідин, флуоксетин, пароксетин).

Індуктори цитохрому P450

Залежно від індивідуальної реакції пацієнта слід розглянути корекцію дози вортіоксетину, якщо до терапії додається індуктор цитохрому P450 (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн).

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність застосування вортиоксетину дітям віком від 7 до 11 років не були встановлені. Дані відсутні (див. розділ «Особливості застосування»). Брінтеллікс не слід застосовувати для лікування великого депресивного розладу у підлітків віком від 12 до 17 років, оскільки ефективність не була продемонстрована (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дані щодо безпеки застосування препарату Брінтеллікс підліткам віком від 12 до 17 років описані у розділах «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості».

Ниркова або печінкова недостатність

Корекція дози не потрібна для хворих з порушеннями функції нирок або печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Передозування.

Прийом вортиоксетину у клінічних дослідженнях в діапазоні доз від 40 мг до 75 мг спричиняв загострення таких побічних ефектів: нудота, постуральне запаморочення, діарея, абдомінальний дискомфорт, генералізований свербіж, сонливість і гіперемія обличчя.

Післяреєстраційний досвід в основному стосується передозування вортиоксетину до 80 мг. У більшості випадків про симптоми не повідомлялося. Найбільш часто як побічні явища спостерігаються нудота і блювання.

Досвід передозування вортиоксетином вище 80 мг обмежений. Після прийому доз, що в кілька разів перевищує терапевтичний діапазон, повідомлялося про випадки судом і серотонінового синдрому.

Лікування повинно бути симптоматичним і включати відповідний моніторинг. Рекомендується медичне спостереження у спеціалізованих умовах.

Побічні реакції.

Найбільш частою побічною реакцією була нудота. Побічні реакції, наведені нижче, визначаються як: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10\,000$) та невідомої частоти (частоту не можна встановити за наявними даними). Перелік базується на клінічних та післяреєстраційних даних.

Система, орган, клас	Частота	Побічна реакція
З боку імунної системи	Невідомо*	Анафілактичні реакції
З боку ендокринної системи	Невідомо*	Гіперпролактинемія
З боку харчування та обміну речовин	Невідомо*	Гіпонатріємія
З боку психіки	Часті	Патологічні сновидіння
	Невідомо*	Безсоння, збудження, агресія (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку нервової системи	Часті	Запаморочення
	Невідомо*	Серотоніновий синдром, головний біль
З боку органів зору	Рідкісні	Мідріаз (що може потенціювати гостру закритокутову глаукому – див. розділ «Особливості застосування»)
З боку серцево-судинної системи	Нечасто	Гіперемія обличчя
	Невідомо*	Кровотечі (включаючи контузії, підшкірні крововиливи, носові кровотечі, шлунково-кишкові або гінекологічні кровотечі)
З боку травної системи	Дуже часті	Нудота
	Часті	Діарея, запор, блювання
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часті	Свербіж, включаючи свербіж генералізований, гіпергідроз
	Нечасті	Пітливість у нічний час
	Невідомо*	Набряк, кропив'янка, висипи.

* Відомі з післяреєстраційних даних.

Нудота

Нудота як побічна реакція була звичайно легкою або помірною і спостерігалася протягом перших двох тижнів лікування. Реакція, як правило, була мінуща та зазвичай не призводила до припинення терапії. Реакції з боку травної системи (у т.ч. нудота) частіше спостерігалися у жінок, ніж у чоловіків.

Пацієнти літнього віку

При прийомі доз ≥ 10 мг вортиоксетину один раз на день дослідження показали, що швидкість виведення була вищою у пацієнтів віком ≥ 65 років.

У разі застосування 20 мг вортиоксетину один раз на день частота виникнення нудоти та запорів була більша у пацієнтів віком ≥ 65 років (42% та 15% відповідно), ніж у пацієнтів віком < 65 років (27% та 4% відповідно) (див. розділ «Особливості застосування»).

Сексуальна дисфункція

У клінічних дослідженнях сексуальну дисфункцію оцінювали за допомогою Аризонської шкали оцінки сексуального досвіду (ASEX). Дози від 5 до 15 мг не показали різниці з плацебо. Однак доза вортиоксетину 20 мг була пов'язана зі збільшенням сексуальної дисфункції (статева дисфункція, що виникає при лікуванні) (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Класовий ефект

Епідеміологічні дослідження, в основному проведені за участю пацієнтів віком від 50 років, свідчать про підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують лікарський засіб, що належить до антидепресантів (CІ33С або ТЦА). Механізм, що стоїть за цим ризиком, невідомий, і невідомо, чи цей ризик також має відношення до вортиоксетину.

Педіатрична популяція

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вортиоксетин отримували 308

підлітків з великим депресивним розладом (ВДР) віком від 12 до 17 років. Як правило, профіль побічних реакцій вортіоксетину у підлітків був подібним до того, що спостерігався у дорослих, за винятком більш частих явищ, пов'язаних із болем у животі, та суїцидальних думок у підлітків.

Термін придатності. 48 місяців.

Умови зберігання. Спеціальних умов зберігання не потребує. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 14 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Х. Лундбек А/С.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Оттілавеї 9, 2500 Валбі, Данія.