

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brintellix 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Brintellix 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Brintellix 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Brintellix 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Brintellix 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει vortioxetine hydrobromide ισοδύναμα με 5 mg vortioxetine.

Brintellix 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει vortioxetine hydrobromide ισοδύναμα με 10 mg vortioxetine.

Brintellix 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει vortioxetine hydrobromide ισοδύναμα με 15 mg vortioxetine.

Brintellix 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει vortioxetine hydrobromide ισοδύναμα με 15 mg vortioxetine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Brintellix 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, σε σχήμα αμυγδάλου (5 x 8,4 mm), επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει χαραγμένο το «TL» στην μία όψη και το «5» στην άλλη.

Brintellix 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, σε σχήμα αμυγδάλου (5 x 8,4 mm), επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει χαραγμένο το «TL» στην μία όψη και το «10» στην άλλη.

Brintellix 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, σε σχήμα αμυγδάλου (5 x 8,4 mm), επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει χαραγμένο το «TL» στην μία όψη και το «15» στην άλλη.

Brintellix 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινο, σε σχήμα αμυγδάλου (5 x 8,4 mm), επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει χαραγμένο το «TL» στην μία όψη και το «20» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brintellix ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η αρχική και συνιστώμενη δόση του Brintellix είναι 10 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως σε ενήλικες ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και τη μέγιστη δόση των 20 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως ή να μειωθεί έως και τα 5 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως.

Μετά την αποδρομή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, συνιστάται θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες προκειμένου να παγιωθεί η ανταπόκριση στα αντικαταθλιπτικά.

Διακοπή της θεραπείας

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δοσολογίας ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συμπτωμάτων διακοπής (βλ. Παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα τα οποία να παρέχουν συγκεκριμένες συστάσεις για ένα χρονοδιάγραμμα μειούμενης δοσολογίας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Brintellix.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα ως αρχική δόση η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των 5 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως. Συνιστάται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών με δόσεις υψηλότερες από 10 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως για τις οποίες τα δεδομένα είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της vortioxetine εάν στη θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (π.χ. βουπροπιόνη, κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της vortioxetine εάν στη θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ένας ευρέως φάσματος επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 (π.χ., ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Brintellix σε παιδιά ηλικίας 7 έως 11 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4). Το Brintellix δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) επειδή δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια του Brintellix σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών περιγράφεται στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βασισμένη στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Brintellix προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση με μη εκλεκτικούς αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή εκλεκτικούς αναστολείς της ΜΑΟ-Α (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Το Brintellix δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε παιδιά ηλικίας 7 έως 11 ετών, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νορτιοετίνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Το Brintellix δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜDD) επειδή δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της νορτιοετίνης στους εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, με εξαίρεση την αναφορά περισσότερων περιστατικών σχετιζόμενων με κοιλιακό άλγος και αυτοκτονικού ιδεασμού στους εφήβους από ό,τι στους ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Σε κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, παρατηρήθηκε πιο συχνά συμπεριφορά σχετιζόμενη με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά, θυμός) σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας ή και για μεγαλύτερο διάστημα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου επιτευχθεί βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων που σχετίζονται με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών με αντικαταθλιπτικά σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Η στενή επίβλεψη των ασθενών, ιδιαίτερα όσων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία ειδικά κατά την πρώιμη φάση της και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση όσον αφορά την εκδήλωση οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και οποιωνδήποτε

ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Επιληπτικές κρίσεις

Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν δυνητικό κίνδυνο με τα αντικαταθλιπτικά. Ως εκ τούτου, η έναρξη της θεραπείας με vortioxetine θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με ασταθή επιληψία (βλ. παράγραφο 4.5). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις ή αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων.

Σύνδρομο Σεροτονίνης (SS) ή Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS)

Με τη vortioxetine μπορεί να εμφανιστεί Σύνδρομο Σεροτονίνης (SS) ή Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο (NMS), παθήσεις οι οποίες είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή. Ο κίνδυνος εμφάνισης SS ή NMS αυξάνεται με την ταυτόχρονη χρήση σεροτονινεργικών δραστικών ουσιών (συμπεριλαμβανομένων οπιοειδών και τριπτανών), φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβάλλουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της MAO), αντιψυχωσικών και άλλων ανταγωνιστών της ντοπαμίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων SS ή NMS (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Στα συμπτώματα του Συνδρόμου Σεροτονίνης περιλαμβάνονται μεταβολές της νοητικής κατάστασης (π.χ., διέγερση, ψευδαισθήσεις, κόμα), αυτόνομη αστάθεια (π.χ., ταχυκαρδία, ασταθής πίεση αίματος, υπερθερμία), διαταραχές της νευρομυϊκής λειτουργίας (π.χ., αύξηση αντανακλαστικών, ασυνέργεια) και/ή συμπτώματα από το γαστρεντερικό (π.χ., ναυτία, έμετος, διάρροια). Σε περίπτωση που συμβούν τα παραπάνω, η θεραπεία με vortioxetine θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και να ξεκινήσει συμπτωματική θεραπεία.

Μανία/υπομανία

Η vortioxetine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας/υπομανίας και θα πρέπει να διακόπτεται σε οποιονδήποτε ασθενή εισέρχεται σε φάση μανίας.

Επιθετικότητα/αναστάτωση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της vortioxetine, ενδέχεται να εμφανίσουν επίσης αισθήματα επιθετικότητας, θυμού, αναστάτωσης και ευερεθιστότητας. Η κατάσταση του ασθενούς και η κατάσταση της νόσου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να έχουν προειδοποιηθεί να ζητήσουν τη συμβουλή γιατρού εάν εκδηλωθεί ή επιδεινωθεί τυχόν επιθετική συμπεριφορά/αναστάτωση.

Αιμορραγία

Αιμορραγικές διαταραχές, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και άλλα αιμορραγικά επεισόδια, όπως αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ή γυναικολογική αιμορραγία έχουν αναφερθεί σπάνια με τη χρήση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση, συμπεριλαμβανομένης της vortioxetine. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs) (SSRIs/SNRIs) ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό και ο κίνδυνος αυτός θα μπορούσε δυνητικά να ισχύσει και για τη βορτιοξετίνη (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και/ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων [π.χ., άτυπα αντιψυχωσικά και φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μη

στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)] (βλ. παράγραφο 4.5) και σε ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές διαθέσεις/διαταραχές.

Υπονατριαιμία

Υπονατριαιμία, πιθανότατα εξαιτίας της απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί σπάνια με τη χρήση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση (SSRI, SNRI). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συγχρόνως φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία.

Το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με τη vortioxetine θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη ιατρική παρέμβαση.

Γλαύκωμα

Έχει αναφερθεί μυδρίαση σε σχέση με τη χρήση αντικαταθλιπτικών, συμπεριλαμβανομένης της vortioxetine. Αυτή η μυδριατική δράση έχει τη δυνατότητα να περιορίσει τη γωνία του οφθαλμού με αποτέλεσμα την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της vortioxetine σε ασθενείς με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο για οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Ηλικιωμένοι

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του Brintellix σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών με δόσεις υψηλότερες από 10 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι τα άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία είναι ευάλωτα και δεδομένου ότι είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Brintellix σε αυτούς τους υποπληθυσμούς, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

Το Brintellix περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο. Αυτό σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η vortioxetine μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ, κυρίως μέσω οξείδωσης που καταλύεται από το CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP3A4/5 και CYP2C9 (βλ. παράγραφο 5.2).

Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη vortioxetine

Μη αναστρέψιμοι μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO

Λόγω του κινδύνου εκδήλωσης συνδρόμου σεροτονίνης, η vortioxetine αντενδείκνυται σε οποιοδήποτε συνδυασμό με μη αναστρέψιμους μη εκλεκτικούς αναστολείς της MAO. Η χορήγηση της vortioxetine δεν θα πρέπει να ξεκινά για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο μη εκλεκτικό αναστολέα της MAO. Η χορήγηση της vortioxetine θα πρέπει

να έχει διακοπεί τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο μη εκλεκτικό αναστολέα της MAO (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστρέψιμοι εκλεκτικοί αναστολείς της MAO-A (μοκλοβεμίδη)

Αντενδείκνυται ο συνδυασμός της vortioxetine με αναστρέψιμους και εκλεκτικούς αναστολείς της MAO-A, όπως η μοκλοβεμίδη (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, το φαρμακευτικό προϊόν που προστίθεται θα πρέπει να χορηγείται στην ελάχιστη δυνατή δοσολογία και υπό στενή κλινική παρακολούθηση για εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO (λινεζολίδη)

Ο συνδυασμός της vortioxetine με έναν ασθενή αναστρέψιμο και μη εκλεκτικό αναστολέα της MAO, όπως το αντιβιοτικό λινεζολίδη, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, το φαρμακευτικό προϊόν που προστίθεται θα πρέπει να χορηγείται στην ελάχιστη δυνατή δοσολογία και υπό στενή κλινική παρακολούθηση για εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας της MAO-B (σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη)

Παρά το γεγονός ότι ο αναμενόμενος κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης είναι χαμηλότερος με τους εκλεκτικούς αναστολείς της MAO-B από ότι με τους αναστολείς της MAO-A, ο συνδυασμός της vortioxetine με μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO-B, όπως η σελεγιλίνη ή η ρασαγιλίνη, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση για εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων με σεροτονινεργική δράση π.χ. οπιοειδών (συμπεριλαμβανομένης της τραμαδόλης) και τριπτανών (συμπεριλαμβανομένης της σουματριπτάνης) μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερικόν το διάτρητον (St. John's wort)

Η ταυτόχρονη χρήση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση και φυτικών σκευασμάτων που περιέχουν υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum*) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων

Τα αντικαταθλιπτικά με σεροτονινεργική δράση μπορεί να μειώσουν τον ουδό εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να μειώσουν τον ουδό εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων [(π.χ., αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, SSRI και SNRI), νευροληπτικά (φαινοθειαζίνες, θειοξανθίνες και βουτυροφαινόλες), μεφλοκίνη, βουπροπιόνη, τραμαδόλη)] (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με ταυτόχρονη χορήγηση vortioxetine και ECT και, ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή.

Αναστολείς CYP2D6

Η έκθεση στη vortioxetine αυξήθηκε κατά 2,3 φορές για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά την ταυτόχρονη χορήγηση vortioxetine 10 mg/ημέρα με βουπροπιόνη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6 150 mg δις ημερησίως) για 14 ημέρες σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση οδήγησε σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων όταν η βουπροπιόνη προστέθηκε σε vortioxetine από ότι όταν η vortioxetine προστέθηκε σε βουπροπιόνη. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της vortioxetine εάν στη

θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (π.χ., βουπροπιόνη, κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9 αναστολείς και CYP2C19

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση της vortioxetine μετά από 6 ημέρες θεραπείας με κετοконаζόλη 400 mg/ημέρα (αναστολέας του CYP3A4/5 και της P-γλυκοπρωτεΐνης) ή μετά από 6 ημέρες θεραπείας με φλουκοναζόλη 200 mg/ημέρα (αναστολέας των CYP2C9, CYP2C19, και CYP3A4/5) σε υγιή άτομα, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC της vortioxetine κατά 1,3 και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Δεν παρατηρήθηκε ανασταλτική δράση της εφάπαξ δόσης ομεπραζόλης 40 mg (αναστολέας του CYP2C19) στη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων της vortioxetine σε υγιή άτομα.

Αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (όπως η ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, κονιβαπατάνη και πολλοί από τους αναστολείς της HIV πρωτεάσης) και αναστολέων του CYP2C9 (όπως η φλουκοναζόλη και η αμιοδαρόνη) με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 5.2) δεν έχει διερευνηθεί ειδικά, αλλά αναμένεται ότι θα οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη vortioxetine σε αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με την μέτρια επίδραση που περιγράφεται παραπάνω. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης της vortioxetine εάν ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 ή CYP2C9 συγχορηγηθεί σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό του CYP2D6.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450

Κατά τη συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης vortioxetine 20 mg μετά από 10 ημέρες θεραπείας με ριφαμπικίνη 600 mg/ημέρα (ευρέως φάσματος επαγωγέας των ισοενζύμων του CYP) σε υγιή άτομα, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της vortioxetine κατά 72%. Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης εάν στη θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ένας ευρέως φάσματος επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Οινόπνευμα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη φαρμακοκινητική της vortioxetine ή της αιθανόλης και, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές εκπτώσεις, της νοητικής λειτουργίας κατά τη συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης vortioxetine 20 mg ή 40 mg με μια εφάπαξ δόση αιθανόλης (0,6 g/kg) σε υγιή άτομα. Ωστόσο, η κατανάλωση οινοπνεύματος δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικαταθλιπτικά.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση των πολλαπλών δόσεων ακετυλοσαλικυλικού οξέος 150 mg/ημέρα στη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων της vortioxetine σε υγιή άτομα.

Ενδεχόμενο επίδρασης της vortioxetine σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στον INR, την προθρομβίνη ή στις τιμές R-/S-βαρφαρίνης στο πλάσμα μετά από συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων vortioxetine με σταθερές δόσεις βαρφαρίνης σε υγιή άτομα. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική ανασταλτική επίδραση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή τη φαρμακοκινητική του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή του σαλικυλικού οξέος κατά τη συγχορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος 150 mg/ημέρα μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων vortioxetine σε υγιή άτομα. Ωστόσο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η vortioxetine συνδυάζεται με από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα λόγω του

ενδεχομένως αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας που αποδίδεται σε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα του κυτοχρώματος P450

In vitro, η vortioxetine δεν επέδειξε καμία σημαντική δυνατότητα αναστολής ή επαγωγής των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Μετά από πολλαπλές δόσεις vortioxetine, δεν παρατηρήθηκε ανασταλτική δράση σε υγιή άτομα στα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP2C19 (ομεπραζόλη, διαζεπάμη), CYP3A4/5 (αιθινυλοιστραδιόλη, μιδαζολάμη), CYP2B6 (βουπροπρόνη), CYP2C9 (τολβουταμίδη, S-βαρφαρίνη), CYP1A2 (καφεΐνη) ή CYP2D6 (δεξτρομεθορφάνη).

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική έκπτωση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, της νοητικής λειτουργίας για τη vortioxetine μετά από συγχρόνηση με μια εφάπαξ δόση διαζεπάμης 10 mg. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στα επίπεδα των ορμονών του φύλου μετά από συγχρόνηση της vortioxetine με από του στόματος λαμβανόμενο αντισυλληπτικό (αιθινυλοιστραδιόλη 30 μg/λεβονοργεστρέλη 150 μg).

Λίθιο, τρυπτοφάνη

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση κατά τη διάρκεια έκθεσης σε λίθιο σε σταθερή κατάσταση μετά από συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων vortioxetine σε υγιή άτομα. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενίσχυσης των επιδράσεων κατά την χορήγηση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση μαζί με λίθιο ή τρυπτοφάνη, ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της vortioxetine με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Αλληλεπίδραση με εξετάσεις ανίχνευσης φαρμακευτικών ουσιών στα ούρα

Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ενζυμικούς ανοσοπροσδιορισμούς ούρων για την ανίχνευση μεθαδόνης σε ασθενείς που έχουν λάβει vortioxetine. Απαιτείται προσοχή κατά την ερμηνεία των θετικών αποτελεσμάτων από εξετάσεις ανίχνευσης φαρμακευτικών ουσιών στα ούρα και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επιβεβαίωση με εναλλακτική αναλυτική τεχνική (π.χ. χρωματογραφικές μεθόδους).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της vortioxetine σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα ακόλουθα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στο νεογνό μετά από τη χρήση σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων από τη μητέρα στα τελευταία στάδια της κύησης: αναπνευστική δυσχέρεια, κυάνωση, άπνοια, επιληπτικές κρίσεις, διακύμανση της θερμοκρασίας, δυσκολία στη σίτιση, έμετος, υπογλυκαιμία, υπέρτονια, υποτονία, υπεραντακλαστικότητα, τρόμος, εκνευρισμός, ευερεθιστότητα, λήθαργος, συνεχές κλάμα, υπνηλία και δυσκολία στον ύπνο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται είτε σε επιδράσεις λόγω διακοπής της θεραπείας ή σε υπερβολική σεροτονινεργική δράση. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τέτοιες επιπλοκές ξεκίνησαν αμέσως ή συντόμως μετά (<24 ώρες) τον τοκετό.

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση SSRI στην κύηση, ιδιαίτερα κατά τα όψιμα στάδια της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης στο νεογνό (PPHN). Παρόλο που δεν έχει μελετηθεί, η συσχέτιση της PPHN με τη θεραπεία με vortioxetine, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί αυτός ο δυνητικός κίνδυνος λαμβάνοντας υπόψη το σχετιζόμενο μηχανισμό δράσης (αύξηση των συγκεντρώσεων της σεροτονίνης).

Το Brintellix θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη είναι σαφώς σημαντικότερα από τον δυνητικό κίνδυνο στο έμβρυο.

Μετά από έκθεση σε SSRI ή SNRI κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα πριν από τον τοκετό, τα δεδομένα παρατήρησης απέδειξαν αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από το διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Παρά το γεγονός ότι καμία μελέτη δεν έχει διερευνήσει τον συσχετισμό μεταξύ της θεραπείας με βορτιοξετίνη και της αιμορραγίας μετά τον τοκετό, ο δυνητικός κίνδυνος είναι υπαρκτός, λαμβανομένου υπόψη του σχετικού μηχανισμού δράσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της vortioxetine/των μεταβολιτών της vortioxetine στο γάλα. Αναμένεται ότι η vortioxetine απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Brintellix λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν έδειξαν επίδραση της vortioxetine στη γονιμότητα, στην ποιότητα του σπέρματος ή στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Αναφορές περιπτώσεων σε ανθρώπους με φαρμακευτικά προϊόντα από τη σχετική φαρμακολογική κατηγορία των αντικαταθλιπτικών (SSRI) έχουν δείξει επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος που είναι αναστρέψιμη. Μέχρι σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί επιπτώσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Brintellix δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, καθώς έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας με vortioxetine ή κατά την αλλαγή της δόσης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Ο κατάλογος βασίζεται στις πληροφορίες από τις κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	μη γνωστή*	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	μη γνωστή	Υπερπρολακτιναιμία, σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενες με γαλακτόρροια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μη γνωστή *	Υπονατρίαμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Ανώμαλα όνειρα
	μη γνωστή *	Αϋπνία
	μη γνωστή *	Αναστάτωση, επιθετικότητα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Τρόμος
	μη γνωστή*	Σύνδρομο Σεροτονίνης, Κεφαλαλγία, Ακαθησία, Βρουξισμός, Τρυγμός, Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Θάμβος όρασης
	Σπάνιες	Μυδρίαση (η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας – βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Έξαψη
	μη γνωστή*	Αιμορραγία (περιλαμβάνει μωλωπισμό, εκχύμωση, επίσταξη, γαστρεντερική ή κοιλιακή αιμορραγία)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Έμετος, Δυσπεψία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Κνησμός, συμπεριλαμβανομένου του γενικευμένου κνησμού Υπερίδρωση
	Όχι συχνές	Νυκτερινοί ιδρώτες
	μη γνωστή*	Αγγειοοίδημα, Κνίδωση, Εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	μη γνωστές*	Σύνδρομο διακοπής

* Βάσει περιστατικών μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ναυτία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και εμφανίστηκαν εντός των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας. Οι αντιδράσεις ήταν συνήθως παροδικές και σε γενικές γραμμές δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία, παρουσιάστηκαν πιο συχνά στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Για δόσεις vortioxetine ≥ 10 mg άπαξ ημερησίως, το ποσοστό απόσυρσης από τις μελέτες ήταν υψηλότερο σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Για δόσεις vortioxetine 20 mg άπαξ ημερησίως, η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και δυσκοιλιότητας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (42% και 15%, αντίστοιχα) από ότι στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (27% και 4%, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σεξουαλική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες, η σεξουαλική δυσλειτουργία αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την Κλίμακα Σεξουαλικής Εμπειρίας Arizona (ASEX). Δόσεις των 5 έως 15 mg δεν επέδειξαν διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η δόση vortioxetine των 20 mg σχετίστηκε με αύξηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας (TESD) (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν επίσης περιπτώσεις σεξουαλικής δυσλειτουργίας με δόσεις vortioxetine μικρότερες των 20 mg.

Επίδραση της κατηγορίας

Επιδημιολογικές μελέτες, που διεξάγονται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο οστικών καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν από τις σχετικές φαρμακολογικές κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών (SSRI ή TCA). Ο μηχανισμός στον οποίο οφείλεται αυτός ο κίνδυνος δεν είναι γνωστός, όπως δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτός ο κίνδυνος είναι επίσης σχετικός με την vortioxetine.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 308 συνολικά έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) έλαβαν θεραπεία με vortioxetine. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της vortioxetine στους εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, με εξαίρεση την αναφορά περισσότερων περιστατικών σχετιζόμενων με κοιλιακό άλγος και αυτοκτονικού ιδεασμού στους εφήβους από ό,τι στους ενήλικες.

Συμπτώματα κατά τη διακοπή της θεραπείας με vortioxetine

Στις κλινικές μελέτες, τα συμπτώματα διακοπής αξιολογήθηκαν συστηματικά μετά από αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με vortioxetine. Δεν υπήρξε καμία κλινικά σημαντική διαφορά με το εικονικό φάρμακο ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ή τη φύση των συμπτωμάτων διακοπής μετά τη θεραπεία με vortioxetine (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν περιπτώσεις που περιγράφουν συμπτώματα διακοπής τα οποία συμπεριελάμβαναν συμπτώματα, όπως ζάλη, κεφαλαλγία, αισθητηριακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας, αίσθηση ηλεκτροπληξίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας), ναυτία ή/και έμετο, άγχος, ευερεθιστότητα, ανησυχία, κόπωση και τρόμο. Τα συμπτώματα αυτά είναι πιθανόν να εμφανιστούν εντός της πρώτης εβδομάδας από τη διακοπή της vortioxetine.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η λήψη vortioxetine στις κλινικές δοκιμές στο δοσολογικό εύρος των 40 mg έως 75 mg έχει προκαλέσει επιδείνωση των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών: ναυτία, ζάλη θέσης, διάρροια, κοιλιακή δυσφορία, κνησμός γενικευμένος, υπνηλία και έξαψη.

Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά αφορά κυρίως υπερδοσολογίες της vortioxetine έως 80 mg. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αναφέρθηκε απουσία συμπτωμάτων ή ήπια συμπτώματα. Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν ναυτία και έμετος.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογίες της vortioxetine άνω των 80 mg. Μετά από δοσολογίες που υπερβαίνουν κατά αρκετές φορές το θεραπευτικό δοσολογικό εύρος, έχουν αναφερθεί συμβάντα επιληπτικών κρίσεων και συνδρόμου σεροτονίνης.

Η διαχείριση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων και σχετική παρακολούθηση. Συνιστάται ιατρική παρακολούθηση σε εξειδικευμένο περιβάλλον.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά; Άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06AX26

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της vortioxetine θεωρείται ότι σχετίζεται με την άμεση ρύθμιση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας του υποδοχέα και αναστολή του μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HT). Μη κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η vortioxetine είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₃, 5-HT₇, και 5-HT_{1D}, μερικός αγωνιστής του υποδοχέα 5-HT_{1B}, αγωνιστής του υποδοχέα 5-HT_{1A} και αναστολέας του μεταφορέα της 5-HT, που οδηγεί σε ρύθμιση της νευροδιαβίβασης σε αρκετά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων κατά κύριο λόγο των συστημάτων της σεροτονίνης αλλά πιθανότατα επίσης και της νορεπινεφρίνης, της ντοπαμίνης, της ισταμίνης, της ακετυλοχολίνης, του GABA και του γλουταμικού. Αυτή η πολυτροπική δράση θεωρείται ότι ευθύνεται για την ομοιάζουσα με αντικαταθλιπτική και αγχολυτική δράση και τη βελτίωση της νοητικής λειτουργίας, της μάθησης και της μνήμης που παρατηρήθηκε με την vortioxetine σε μελέτες σε ζώα. Ωστόσο, η ακριβής συνεισφορά των επιμέρους στόχων στο παρατηρούμενο φαρμακοδυναμικό προφίλ δεν έχει αποσαφηνιστεί και θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή ώστε τα αποτελέσματα που προέρχονται από μελέτες σε ζώα να μην χρησιμοποιούνται κατά συμπερασμό στον άνθρωπο.

Στον άνθρωπο, έχουν διεξαχθεί δύο μελέτες με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνδέτες μεταφορέων της 5-HT (¹¹C-MADAM ή ¹¹C-DASB) προκειμένου να προσδιοριστεί ποσοτικά το ποσοστό κατάληψης των μεταφορέων της 5-HT στον εγκέφαλο για διάφορα επίπεδα δόσεων. Το μέσο ποσοστό κατάληψης των μεταφορέων της 5-HT στους πυρήνες *raphe* ήταν περίπου 50% στα 5 mg/ημέρα, 65% στα 10 mg/ημέρα και αυξήθηκε πάνω από τα 80% στα 20 mg/ημέρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της vortioxetine έχουν μελετηθεί σε ένα κλινικό πρόγραμμα, στο οποίο συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από 6.700 ασθενείς, από τους οποίους περισσότεροι από 3.700 έλαβαν θεραπεία με vortioxetine σε βραχυχρόνιες (διάρκειας ≤ 12 εβδομάδων) μελέτες για την αντιμετώπιση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (MDD). Έχουν διεξαχθεί δώδεκα διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες σταθερής δόσης διάρκειας 6/8 εβδομάδων για τη διερεύνηση της βραχυχρόνιας αποτελεσματικότητας της vortioxetine στη MDD σε ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων). Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine καταδείχθηκε τουλάχιστον σε μια δοσολογική ομάδα στις 9 από τις 12 μελέτες, παρουσιάζοντας διαφορά τουλάχιστον 2 βαθμών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία της Κλίμακας Αξιολόγησης της Κατάθλιψης των Montgomery και Åsberg (MADRS) ή της Κλίμακας Αξιολόγησης της Κατάθλιψης του Hamilton 24 στοιχείων (HAM-D₂₄). Αυτό αποδείχθηκε ότι έχει κλινική συσχέτιση όπως αποδείχθηκε από τα ποσοστά των ανταποκρινόμενων ασθενών και των ασθενών με υποτροπή, καθώς και από τη βελτίωση της βαθμολογίας στην Κλίμακα Σφαιρικής Κλινικής Εντύπωσης – Γενική Βελτίωση (CGI-I). Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine αυξήθηκε με αύξηση της δόσης.

Η επίδραση στις μεμονωμένες μελέτες υποστηρίχθηκε από την μετα-ανάλυση (MMRM) της μέσης μεταβολής από την αρχική τιμή στην συνολική βαθμολογία MADRS κατά την Εβδομάδα 6/8 στις βραχυπρόθεσμες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες. Στην μετα-ανάλυση, η συνολική μέση διαφορά με το εικονικό φάρμακο σε όλες τις δοκιμές ήταν στατιστικά σημαντική: -2.3 μονάδες ($p = 0,007$), -3,6 μονάδες ($p < 0,001$), και -4.6 μονάδες ($p < 0,001$) για τις ημερήσιες δόσεις των 5, 10, και 20 mg / ημέρα αντίστοιχα. Η δόση των 15 mg / ημέρα δεν διαχωρίζεται από το εικονικό φάρμακο στην μετα-ανάλυση, αλλά η μέση διαφορά με το εικονικό φάρμακο ήταν -2.6 μονάδες. Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine υποστηρίζεται από την συγκεντρωτική ανάλυση ανταπόκρισης, στην οποία η αναλογία των ανταποκρινόμενων κυμαίνονταν από 46% έως 49% για τη vortioxetine έναντι του 34% για το εικονικό φάρμακο ($p < 0,01$, ανάλυση NRI).

Επιπλέον, η vortioxetine, στο δοσολογικό εύρος των 5-20 mg/ημέρα, επέδειξε αποτελεσματικότητα στο ευρύ φάσμα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (όπως αξιολογούνται βάσει της βελτίωσης σε όλες τις βαθμολογίες MADRS μονού στοιχείου).

Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine 10 ή 20 mg / ημέρα αποδείχθηκε περαιτέρω σε μια 12-εβδομάδων, διπλή-τυφλή μεταβαλλόμενη δόσης, συγκριτική μελέτη με την αγομελατίνη 25 ή 50 mg / ημέρα σε ασθενείς με MDD. Η vortioxetine ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από την αγομελατίνη, όπως μετρήθηκε με βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS και υποστηρίχθηκε από την κλινική σημασία, που φάνηκε από τα ποσοστά όσων ανταποκρίθηκαν και παρέμειναν και από την βελτίωση της CGI-I.

Διατήρηση

Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας καταδείχθηκε σε μία μελέτη πρόληψης της υποτροπής. Ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση έπειτα από μία αρχική ανοικτή περίοδο θεραπείας με vortioxetine διάρκειας 12 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν σε vortioxetine 5 ή 10 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν ως προς τις υποτροπές κατά τη διάρκεια μίας διπλής τυφλής περιόδου διάρκειας τουλάχιστον 24 εβδομάδων (24 έως 64 εβδομάδες). Η vortioxetine ήταν ανώτερη ($p=0,004$) του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο μέτρο έκβασης, που ήταν το χρονικό διάστημα έως την υποτροπή της MDD, με σχετικό κίνδυνο 2,0, δηλαδή ο κίνδυνος υποτροπής ήταν δύο φορές υψηλότερος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την ομάδα της vortioxetine.

Ηλικιωμένοι

Στη διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη σταθερής δόσης, διάρκειας 8 εβδομάδων, σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (ηλικίας ≥ 65 ετών, $n=452$, 156 από αυτούς ήταν σε

vortioxetine), η vortioxetine 5 mg/ημέρα ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση στις συνολικές βαθμολογίες των MADRS και HAM-D₂₄. Η επίδραση που παρατηρήθηκε με την vortioxetine ήταν 4,7 βαθμοί διαφορά με το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία MADRS την Εβδομάδα 8 (ανάλυση MMRM).

Ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη ή με κατάθλιψη και υψηλά επίπεδα συμπτωμάτων άγχους

Σε ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη (αρχική συνολική βαθμολογία MADRS ≥ 30) και σε ασθενείς με κατάθλιψη και υψηλά επίπεδα συμπτωμάτων άγχους (αρχική συνολική βαθμολογία HAM-A ≥ 20) η vortioxetine επίσης επέδειξε αποτελεσματικότητα στις βραχυχρόνιες μελέτες σε ενήλικες (η συνολική μέση διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου στην συνολική βαθμολογία MADRS κατά την εβδομάδα 6/8 κυμαινόταν από 2,8 έως 7,3 βαθμούς και από 3,6 έως 7,3 βαθμούς αντίστοιχα, (ανάλυση MMRM)). Στην αποκλειστική μελέτη σε ηλικιωμένους η vortioxetine ήταν επίσης αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς.

Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας καταδείχθηκε επίσης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών στη μακροχρόνια μελέτη πρόληψης της υποτροπής.

Ανοχή και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η ανοχή της vortioxetine έχουν τεκμηριωθεί σε βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες μελέτες στο δοσολογικό εύρος από 5 έως 20 mg/ημέρα. Για πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βλ. παράγραφο 4.8.

Η vortioxetine δεν αύξησε την επίπτωση της αϋπνίας ή της υπνηλίας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Σε βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, αξιολογήθηκαν συστηματικά τα συμπτώματα που οφείλονται σε διακοπή της θεραπείας μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας με vortioxetine. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά με το εικονικό φάρμακο ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ή τη φύση των συμπτωμάτων που οφείλονται σε διακοπή της θεραπείας μετά από βραχυχρόνια (διάρκειας 6-12 εβδομάδων) ή μακροχρόνια (διάρκειας 24-64 εβδομάδων) θεραπεία με vortioxetine.

Η συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με τη σεξουαλική λειτουργικότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ήταν χαμηλή και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο στις βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με τη vortioxetine. Σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η Κλίμακα Σεξουαλικής Εμπειρίας Arizona (ASEX), η συχνότητα εμφάνισης οφειλόμενης στη θεραπεία σεξουαλικής δυσλειτουργίας (TESD) και η συνολική βαθμολογία ASEX δεν έδειξαν κλινικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τα συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας στις δόσεις των 5 έως 15 mg/ημέρα της vortioxetine. Για τη δόση των 20 mg/ημέρα, παρατηρήθηκε αύξηση στη TESSD σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διαφορά επίπτωσης 14,2%, 95%CI [1,4, 27,0]).

Η επίδραση της vortioxetine στη σεξουαλική λειτουργία αξιολογήθηκε περαιτέρω με μια διπλή τυφλή, μεταβαλλόμενη δόσης, συγκριτική μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων (n=424) έναντι της εσκιταλοπράμης σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με SSRI (σιταλοπράμη, παροξετίνη ή σετραλίνη) για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, με χαμηλού επιπέδου συμπτώματα κατάθλιψης (γραμμική βάσης CGI-S ≤ 3) και TESSD που είχε προκληθεί από την προηγούμενη θεραπεία με SSRI. Η vortioxetine 10-20 mg/ημέρα είχε στατιστικά μικρότερη TESSD από την εσκιταλοπράμη 10-20 mg/ημέρα, όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του CSFQ-14 (2,2 βαθμοί, p=0,013) την Εβδομάδα 8. Η αναλογία των ανταποκρινόμενων ασθενών δεν διέφερε σημαντικά στην ομάδα της vortioxetine (162 (74,7%)) σε σύγκριση με την ομάδα της εσκιταλοπράμης (137 (66,2%)) την Εβδομάδα 8 (H 1,5 p=0,057). Η αντικαταθλιπτική επίδραση διατηρήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Η vortioxetine δεν είχε καμία επίδραση στο σωματικό βάρος, στον καρδιακό ρυθμό ή στην αρτηριακή πίεση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες.

Σε κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στις αξιολογήσεις που αφορούν την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Η vortioxetine δεν έχει επιδείξει κλινικά σημαντική επίδραση σε παραμέτρους του ΗΚΓ, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων QT, QTc, PR και QRS, σε ασθενείς με MDD. Σε μία διεξοδική μελέτη του διαστήματος QTc σε υγιή άτομα σε δόσεις έως 40 mg ημερησίως δεν παρατηρήθηκε δυναμικό παράτασης του διαστήματος QTc.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, με δραστική ουσία αναφοράς, σταθερής δόσης μελέτη, διάρκειας 8 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με MDD. Η μελέτη περιελάμβανε μια μονή τυφλή περίοδο προετοιμασίας με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 4 εβδομάδων, με τυποποιημένη ψυχοκοινωνική παρέμβαση (N=777). Τυχαιοποιήθηκαν μόνον οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην περίοδο προετοιμασίας (N=615). Με βάση τη συνολική βαθμολογία της Αναθεωρημένης Κλίμακας Κατάταξης της Παιδικής Κατάθλιψης (CDRS-S), ούτε τα 10 mg/ημέρα αλλά ούτε και τα 20 mg/ημέρα vortioxetine ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερα από το εικονικό φάρμακο. Η δραστική ουσία αναφοράς (fluoxetine 20 mg/ημέρα) διακρίθηκε στατιστικά από το εικονικό φάρμακο ως προς τη συνολική βαθμολογία της CDRS-S. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της vortioxetine στους εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, με εξαίρεση την αναφορά περισσότερων περιστατικών σχετιζόμενων με κοιλιακό άλγος και αυτοκτονικού ιδεασμού στους εφήβους από ότι στους ενήλικες. Η διακοπή εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως λόγω αυτοκτονικού ιδεασμού, ναυτίας και εμετού) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με 20 mg/ημέρα vortioxetine (5,6%) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν 10 mg/ημέρα vortioxetine (2,7%), fluoxetine (3,3%) και εικονικό φάρμακο (1,3%). Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με vortioxetine ήταν ναυτία, έμετος και κεφαλαλγία. Ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο κατά τη διάρκεια της μονής τυφλής περιόδου προετοιμασίας διάρκειας 4 εβδομάδων (εικονικό φάρμακο 13/777 [1,7%]) όσο και κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας διάρκειας 8 εβδομάδων (vortioxetine 10 mg/ημέρα 2/147 [1,4%], vortioxetine 20 mg/ημέρα 6/161 [3,7%], fluoxetine 6/153 [3,9%], εικονικό φάρμακο 0/154 [0%]). Ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως μετρήθηκαν με την Κλίμακα Κατάταξης της Βαρύτητας της Αυτοκτονίας του Columbia (C-SSRS), ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη vortioxetine σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη vortioxetine σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η vortioxetine απορροφάται αργά αλλά καλά ύστερα από χορήγηση από του στόματος και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 7 έως 11 ώρες. Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 5, 10, ή 20 mg/ημέρα, παρατηρήθηκαν μέσες τιμές C_{max} από 9 έως 33 ng/mL. Η απόλυτη

βιοδιαθεσιμότητα είναι 75%. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) είναι 2.600 L, γεγονός που δείχνει εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Η vortioxetine είναι συνδεδεμένη σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (98 έως 99%) και η σύνδεση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις της vortioxetine στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Η vortioxetine μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ κυρίως μέσω οξείδωσης που καταλύεται από τα CYP2D6 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP3A4/5 και CYP2C9 και επακόλουθης σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης των φαρμάκων δεν παρατηρήθηκε ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση της vortioxetine στα ισοένζυμα του κυτοχρώματος CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ή CYP3A4/5 (βλέπε παράγραφο 4.5). Η vortioxetine είναι πτωχό υπόστρωμα και αναστολέας της P-gp.

Ο κύριος μεταβολίτης της vortioxetine είναι φαρμακολογικά ανενεργός.

Αποβολή

Η μέση ημιζωή αποβολής και η από του στόματος κάθαρση είναι 66 ώρες και 33 L/h, αντίστοιχα. Περίπου τα 2/3 των ανενεργών μεταβολιτών της vortioxetine αποβάλλονται στα ούρα και περίπου το 1/3 στα κόπρανα. Μόνο αμελητέες ποσότητες της vortioxetine αποβάλλονται στα κόπρανα. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από περίπου 2 εβδομάδες.

Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική είναι γραμμική και εξαρτώμενη από το χρόνο στο εύρος δόσης που μελετήθηκε (2,5 έως 60 mg/ημέρα).

Σύμφωνα με το χρόνο ημιζωής, ο δείκτης συσσώρευσης είναι 5 έως 6 βάσει της AUC_{0-24h} μετά από πολλαπλές δόσεις από 5 έως 20 mg/ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα (ηλικίας ≥ 65 ετών, $n=20$), η έκθεση στη vortioxetine αυξήθηκε έως 27% (C_{max} και AUC) σε σύγκριση με νεαρά υγιή άτομα της ομάδας ελέγχου (ηλικίας ≤ 45 ετών) μετά από πολλαπλές δόσεις 10 mg/ημέρα. Ως η αρχική δόση σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση των 5 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε ηλικιωμένους ασθενείς σε δόσεις υψηλότερες από 10 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Έπειτα από εφάπαξ δόση vortioxetine 10 mg, η νεφρική δυσλειτουργία, όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση του τύπου Cockcroft-Gault (μέτρια, ήπια ή σοβαρή, $n=8$ ανά ομάδα), προκάλεσε μέτριες αυξήσεις της έκθεσης (έως 30%), σε σύγκριση με αντίστοιχες ομάδες από υγιή άτομα. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, μόνο μία μικρή ποσότητα της δόσης της vortioxetine χάθηκε κατά την αιμοδιύλιση (οι AUC και C_{max} ήταν κατά 13% και 27% χαμηλότερες αντίστοιχα, $n=8$) μετά από

εφάπαξ δόση 10 mg vortioxetine. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βασισμένη στη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική σε άτομα (N = 6-8) με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κριτήρια Child-Pugh A, B ή C, αντίστοιχα) συγκρίθηκε με υγιείς εθελοντές. Οι μεταβολές της AUC ήταν κάτω από 10% χαμηλότερες σε άτομα με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 10% υψηλότερες σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι μεταβολές της C_{max} ήταν κάτω από 25% χαμηλότερες σε όλες τις ομάδες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βασισμένη στην ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

CYP2D6 γονότυπος

Η συγκέντρωση της vortioxetine στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερη σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό όσον αφορά το CYP2D6 έναντι εκείνης των ασθενών με εκτενή μεταβολισμό. Η συγχωρήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4/2C9, με πτωχούς μεταβολίτες του CYP2D6 μπορεί πιθανότατα να προκαλέσει υψηλότερη έκθεση (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε αυτούς με πολύ γρήγορο μεταβολισμό όσον αφορά το CYP2D6 η συγκέντρωση στο πλάσμα της vortioxetine 10 mg / ημέρα ήταν μεταξύ εκείνων που λαμβάνονται σε εκτεταμένο μεταβολισμό σε 5 mg / ημέρα και 10 mg / ημέρα.

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της vortioxetine σε παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή μετά την από του στόματος χορήγηση 5 έως 20 mg άπαξ ημερησίως χαρακτηρίστηκε με τη χρήση αναλύσεων μοντελοποίησης πληθυσμού βασισμένες σε δεδομένα φαρμακοκινητικής μελέτης (7-17 έτη) και μελέτης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (12-17 έτη). Η φαρμακοκινητική της vortioxetine σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η χορήγηση της vortioxetine στις μελέτες γενικής τοξικότητας σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους συσχετίστηκε κυρίως με σχετιζόμενα με το ΚΝΣ κλινικά σημεία. Αυτά συμπεριελάμβαναν σιελόρροια (αρουραίοι και σκύλοι), διαστολή της κόρης του οφθαλμού (σκύλοι) και δύο επεισόδια σπασμών σε σκύλους στο γενικό πρόγραμμα μελετών τοξικότητας. Καθιερώθηκε επίπεδο περιεκτικότητας χωρίς επίπτωση εμφάνισης σπασμών με αντίστοιχο περιθώριο ασφάλειας των 5 mg/ημέρα λαμβάνοντας υπόψη τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 20 mg/ημέρα. Η τοξικότητα σε όργανα-στόχους περιορίστηκε στους νεφρούς (αρουραίοι) και στο ήπαρ (ποντικοί και αρουραίοι). Οι μεταβολές στους νεφρούς στους αρουραίους (σπειραματονεφρίτιδα, απόφραξη νεφρικών σωληναρίων, κρυσταλλικό υλικό στα νεφρικά σωληνάκια) και στο ήπαρ στους ποντικούς και στους αρουραίους (ηπατοκυτταρική υπερτροφία, ηπατοκυτταρική νέκρωση, υπερπλασία χοληφόρων πόρων, κρυσταλλικό υλικό στους χοληφόρους πόρους) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις πάνω από 10 φορές (ποντικούς) και 2 φορές (αρουραίους) υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 20 mg/ημέρα. Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν κυρίως στην ειδική για τα τροφικά σχετιζόμενη με η vortioxetine απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων και των χοληφόρων πόρων από κρυσταλλικό υλικό, αντίστοιχα, και θεωρήθηκαν χαμηλού κινδύνου για τον άνθρωπο.

Η vortioxetine δεν ήταν γονοτοξική μετά από μία τυπική σειρά δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*.

Με βάση τα αποτελέσματα από συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε ποντικούς ή αρουραίους, η vortioxetine δεν θεωρείται ότι ενέχει κίνδυνο καρκινογένεσης για τον άνθρωπο.

Η vortioxetine δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, στην αναπαραγωγική ικανότητα, στα αναπαραγωγικά όργανα ή στη μορφολογία και την κινητικότητα του σπέρματος στους αρουραίους. Η vortioxetine δεν είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια αλλά αναπαραγωγική τοξικότητα ως προς τις επιδράσεις στο σωματικό βάρος του εμβρύου και την καθυστέρηση της οστεοποίησης παρατηρήθηκε στους αρουραίους σε εκθέσεις πάνω από 10 φορές υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 20 mg/ημέρα. Παρόμοιες επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε κουνέλια σε υποθεραπευτική έκθεση.

Σε μία προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, η vortioxetine σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών, μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη των νεογνών σε δόσεις που δεν οδήγησαν σε τοξικότητα για τη μητέρα και με σχετικές εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο μετά από χορήγηση vortioxetine 20 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.6).

Το υλικό που σχετίζεται με τη vortioxetine κατανεμήθηκε στο μητρικό γάλα θηλαζόντων αρουραίων (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε μελέτες τοξικότητας σε εφήβους αρουραίους, όλα τα ευρήματα που σχετίζονται με τη θεραπεία με vortioxetine ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν σε ενήλικα ζώα.

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι η vortioxetine έχει το δυναμικό να είναι ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική για το περιβάλλον (κίνδυνος για τα ψάρια). Ωστόσο, όταν λαμβάνεται σύμφωνα με τη συνιστώμενη χρήση από τους ασθενείς, η vortioxetine θεωρείται ότι εγείρει αμελητέο κίνδυνο για το υδάτινο και χερσαίο περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Brintellix 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Μανιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)

Brintellix 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Μανιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Brintellix 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Μανιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (τύπου A)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Brintellix 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Μανιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (τύπου A)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό..

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Brintellix 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: Διαφανής blister PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 14, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Διάτρητες συσκευασίες blister μονάδας δόσης: PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 56 x 1 και 98 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 126 (9x14) και 490 (5 x (98x1)) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Περιέκτης δισκίων πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE).

Συσκευασίες των 100 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Brintellix 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: Διαφανής blister PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 7, 14, 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Διάτρητες συσκευασίες blister μονάδας δόσης: PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 56 x 1 και 98 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 126 (9x14) και 490 (5 x (98x1)) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Περιέκτης δισκίων πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE).

Συσκευασίες των 100 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Brintellix 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: Διαφανής blister PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 14, 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Διάτρητες συσκευασίες blister μονάδας δόσης: PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 56 x 1 και 98 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 490 (5 x (98x1)) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Περιέκτης δισκίων πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE).

Συσκευασίες των 100 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Brintellix 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: Διαφανής blister PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 14, 28, 56 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Διάτρητες συσκευασίες blister μονάδας δόσης: PVC/PVdC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 56 x 1 και 98 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 126 (9x14) και 490 (5 x (98x1)) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Περιέκτης δισκίων πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE).

Συσκευασίες των 100 και 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3). Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Brintellix 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/891/001-007
EU/1/13/891/037-038

Brintellix 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/891/008-017
EU/1/13/891/039

Brintellix 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/891/018-026

Brintellix 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/891/027-035
EU/1/13/891/040

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Δεκεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26-07-2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.