

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vortioxetine Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vortioxetine Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vortioxetine Krka 15 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vortioxetine Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vortioxetine Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg vortioksetiinia (vortioksetiinihydrobromidina).

Vortioxetine Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg vortioksetiinia (vortioksetiinihydrobromidina).

Vortioxetine Krka 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg vortioksetiinia (vortioksetiinihydrobromidina).

Vortioxetine Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg vortioksetiinia (vortioksetiinihydrobromidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Vortioxetine Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean harmaanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "5".

Tabletin mitat: noin 9 mm × 6 mm.

Vortioxetine Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean ruskeankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin mitat: noin 9 mm × 6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Vortioxetine Krka 15 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean ruskeanoranssi, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "15" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin mitat: noin 9 mm × 6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Vortioxetine Krka 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskeanpunainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "20" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin mitat: noin 9 mm × 6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vortioxetine Krka on tarkoitettu vakavien masennustilojen hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitussannos ja suositeltu annos Vortioxetine Krka -valmistetta alle 65-vuotiaille aikuisille on 10 mg kerran päivässä.

Annosta voi potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan suurentaa tai pienentää. Enimmäisannos on 20 mg vortioksetiinia kerran vuorokaudessa ja vähimmäisannos 5 mg vortioksetiinia kerran vuorokaudessa.

Masennusoireiden hävittyä hoitoa on hoitovasteen vahvistamiseksi hyvä jatkaa vielä vähintään kuusi kuukautta.

Hoidon lopettaminen

Annosta voidaan vähentää asteittain lopetusoireiden esiintymisen välttämiseksi (ks. kohta 4.8). Ei kuitenkaan ole olemassa riittävästi tietoja tarkempien suositusten antamiseksi vortioksetiinihoitoa saaneiden potilaiden hoidon asteittaisen lopetuksen aikataulusta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

65 vuotta täyttäneillä aloitusannoksena on aina käytettävä pienintä tehokasta annosta 5 mg vortioksetiinia kerran vuorokaudessa. Varovaisuus on paikallaan hoidettaessa 65 vuotta täyttäneitä yli 10 mg:n vortioksetiiniannoksilla kerran vuorokaudessa, koska käytöstä on niukasti tietoa (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450:n estäjät

Potilaan yksilöllisen vasteen mukaan voidaan harkita pienempää vortioksetiiniannosta, jos vortioksetiinihoitoon yhdistetään voimakas CYP2D6:n estäjä (kuten bupropioni, kinidiini, fluoksetiini tai paroksetiini; ks. kohta 4.5).

Sytokromi P450:n induktorit

Potilaan yksilöllisen vasteen mukaan voidaan harkita vortioksetiiniannoksen sovittamista, jos vortioksetiinihoitoon yhdistetään laaja sytokromi P450:n induktori (kuten rifampisiini, karbamatsepiini tai fenytoiini; ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Vortioksetiinia ei pidä käyttää pediatristen potilaiden (alle 18-vuotiaiden) vakavan masennustilan hoitoon, koska sen tehoa ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Vortioksetiinin turvallisuus pediatristen potilaiden hoidossa on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8 ja 5.1.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annoksen sovittaminen munuaisten tai maksan toiminnan perusteella ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Vortioxetine Krka on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit voi ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Samanaikainen käyttö epäselektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO-estäjien) tai selektiivisten MAO-A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Vortiooksetiinia ei pidä käyttää 7–17-vuotiaiden lasten ja nuorten vakavan masennustilan hoitoon, koska sen tehoa ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Yleisesti ottaen vortiooksetiinin haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli samankaltainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta sitä, että vatsakipuun liittyviä tapahtumia ilmeni enemmän ja erityisesti nuorilla ilmeni enemmän itsemurha-ajatuksia verrattuna aikuisiin (ks. kohdat 4.8. ja 5.1). Itsetuhoisuutta (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa useammin muita masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Itsemurha/itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, potilaita tulee seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius saattaa kasvaa toipumisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat tavallista alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla huolellisesti hoidon aikana. Meta-analyysi psykiatrisia aikuispotilaita koskevista lumekontrolloiduista masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiaiden potilaiden joukossa alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Varsinkin riskipotilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun annostusta on muutettu. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) tulee kehottaa kiinnittämään huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatuksiin ja outoon käytökseen. Jos näitä esiintyy, on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon.

Kouristuskohtaukset

Masennuslääkkeitä käytettäessä saattaa tulla kouristuskohtauksia. Siksi vortiooksetiinin käyttö on aloitettava varovasti, jos potilaalla on ollut aiemmin kouristuskohtauksia tai jos hän sairastaa epästabiliia epilepsiaa (ks. kohta 4.5). Lääkkeen käyttö on aina syytä lopettaa, jos potilas saa ensimmäisen kerran kouristuskohtauksia tai jos kohtaukset lisääntyvät.

Serotoniini- tai neuroleptioireyhtymä

Serotoniini- tai neuroleptioireyhtymä ja neuroleptioireyhtymä ovat mahdollisesti hengenvaarallisia tiloja, joita saattaa esiintyä vortiooksetiinihoidon yhteydessä. Serotoniini- ja neuroleptioireyhtymän riski on tavallista suurempi käytettäessä samanaikaisesti serotonergisia vaikuttavia aineita (kuten opioideja ja triptaaneja), serotoniinin aineenvaihduntaa estäviä lääkkeitä (kuten MAO-estäjiä), neurolepteja tai muita dopamiiniantagonisteja. Potilaiden tilaa on seurattava serotoniini- ja neuroleptioireyhtymän oireiden ja merkkien varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniini- tai neuroleptioireyhtymän oireita ovat henkisen tilan muutokset (kuten agitaatio, aistiharhat, kooma), autonominen epävakaus (kuten takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset poikkeavuudet (kuten hyperrefleksia, koordinaation puute) ja maha-suolikanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos näitä ilmenee, vortiooksetiinihoito pitää heti lopettaa ja pitää aloittaa oireenmukainen hoito.

Mania/hypomania

Vortiooksetiinia on käytettävä varoen, jos potilaalla on ollut mania tai hypomania, ja sen käyttö on lopetettava, jos potilaalle tulee maaninen vaihe.

Aggressio/agitaatio

Masennuslääkkeillä, kuten vortiooksetiinilla, hoidetuilla potilailla voi myös ilmetä aggression, vihan, agitaation ja ärtyisyyden tunteita. Potilaan tilaa ja taudin tilaa on tarkkailtava tarkasti. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos aggressiivista/kiihtynyttä käytöstä ilmenee tai se pahenee.

Verenvuoto

Verenvuotohäiriöitä, kuten ekkymooseja tai purppuraa, ja muita verenvuototapahtumia, kuten gynekologisia tai maha-suolikanavan verenvuotoja on ilmoitettu esiintyneen harvoin käytettäessä serotonergisiä masennuslääkkeitä, mukaan lukien vortiooksetiini. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä, ja tämä riski voi liittyä myös vortiooksetiiniin (ks. kohta 4.6). Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilas käyttää antikoagulantteja tai sellaisia lääkevalmisteita, joiden tiedetään vaikuttavan verihiiutaleiden toimintaan [kuten atyyppiset neuroleptit, fentiatsiinit, useimmat trisykliset depressiolääkkeet, tulehduskipulääkkeet (NSAID) ja asetyylisalisyylihappo] (ks. kohta 4.5), ja jos potilaalla on anamneesissa verenvuototaipumus tai -häiriöitä.

Hyponatremia

Hyponatremiaa, joka on luultavasti johtunut antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen liikaerityksen oireyhtymästä (SIADH), on todettu joskus harvoin serotonergisiä masennuslääkkeitä (SSRI, SNRI) käytävillä. Varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on erityisiä riskejä: hän on esimerkiksi iäkäs tai sairastaa maksakirroosia tai käyttää muuta lääkevalmistetta, jonka tiedetään aiheuttavan hyponatremiaa. Jos potilaalla on oireinen hyponatremia, on harkittava vortiooksetiinihoidon lopettamista ja aloitettava asianmukainen lääketieteellinen hoito.

Glaukooma

Mydriaasia on raportoitu masennuslääkkeiden, kuten vortiooksetiinin, käytön yhteydessä. Mydriaasivaikutus voi mahdollisesti kaventaa kammiokulmaa, mikä johtaa silmänpaineen kohoamiseen ja ahdaskulmaglaukoomaan. On syytä olla varovainen määrättäessä vortiooksetiinia potilaille, joiden silmänpaine on kohonnut, tai potilaille, joilla on akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Iäkkäät potilaat

Vortiooksetiinin käytöstä iäkkäiden potilaiden vakavien masennustilojen hoitoon on niukasti tietoa. Varovaisuus on siksi paikallaan hoidettaessa 65 vuotta täyttäneitä yli 10 mg:n vortiooksetiiniannoksilla kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Koska munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat ovat alttiita lääkehaitoille ja vortiooksetiinin käytöstä näille potilasryhmille on niukasti tietoa, näiden potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vortiooksetiini metaboloituu suurelta osin maksassa, pääasiassa hapettumalla CYP2D6:n ja vähäisessä määrin CYP3A4/5:n ja CYP2C9:n katalysoimana (ks. kohta 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus vortiooksetiiniin

Irreversiibelit, epäselektiiviset MAO-estäjät

Serotoniinioireyhtymän vaaran vuoksi vortiooksetiinin yhdistäminen kaikkiin irreversiibileihin, epäselektiivisiin MAO-estäjiin on vasta-aiheista. Vortiooksetiinin käytön saa aloittaa vasta, kun irreversiibelin, epäselektiivisen MAO-estäjän käytön lopettamisesta on kulunut vähintään 14 vuorokautta. Vortiooksetiinin käyttö on lopetettava vähintään 14 vuorokautta ennen irreversiibelin,

epäselektiivisen MAO-estäjän käytön aloittamista (ks. kohta 4.3).

Reversiibeli, selektiivinen MAO-A:n estäjä (moklobemidi)

Vortioksetiinin yhdistäminen reversiibeliin, selektiiviseen MAO-A:n estäjään, kuten moklobemidiin, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, aiempaan lääkitykseen lisättävää valmistetta on annettava minimiannoksina ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti serotoniinioireyhtymän varalta (ks. kohta 4.4).

Reversiibeli, epäselektiivinen MAO-estäjä (linetsolidi)

Vortioksetiinin yhdistäminen heikkoon, reversiibeliin, epäselektiiviseen MAO-estäjään, kuten linetsolidi-nimiseen antibioottiin, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos yhdistelmä osoittautuu välttämättömäksi, aiempaan lääkitykseen lisättävää valmistetta on annettava minimiannoksina ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti serotoniinioireyhtymän varalta (ks. kohta 4.4).

Irreversiibeli, selektiivinen MAO-B:n estäjä (selegiliini, rasagiliini)

Vaikka serotoniinioireyhtymän vaara on todennäköisesti pienempi selektiivisiä MAO-B:n estäjiä kuin MAO-A:n estäjiä käytettäessä, varovaisuus on paikallaan, jos vortioksetiinia käytetään samaan aikaan irreversiibelien MAO-B:n estäjien, kuten selegiliinin tai rasagiliinin kanssa. Jos näitä käytetään samanaikaisesti, potilaan tilaa on seurattava tarkasti serotoniinioireyhtymän varalta (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkevalmisteet

Käyttö samaan aikaan serotonergisten lääkevalmisteiden esimerkiksi opioidien (kuten tramadolin) ja triptaanien (kuten sumatriptaanin), kanssa saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään (ks. kohta 4.4).

Mäkikuisma

Serotonergisten masennuslääkkeiden ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä haittavaikutusten, kuten serotoniinioireyhtymän, ilmaantuvuutta (ks. kohta 4.4).

Kouristuskynnystä alentavat lääkevalmisteet

Serotonergiset masennuslääkkeet voivat alentaa kouristuskynnystä. Varovaisuus on tarpeen, jos niitä käytetään samaan aikaan muiden kouristuskynnystä alentavien lääkevalmisteiden kanssa [kuten masennuslääkkeet (trisykliset, SSRI- ja SNRI-lääkkeet), neuroleptit (fentiatsiinit, tioksanteenit ja butyrofenonit), meflokiini, bupropioni ja tramadoli] (ks. kohta 4.4).

Sähköhoito (ECT)

Varovaisuus on tarpeen, koska vortioksetiinin ja sähköhoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä kokemusta.

CYP2D6:n estäjät

Vortioksetiinialtistus lisääntyi käyrän alla olevan pinta-alan (AUC) perusteella 2,3-kertaiseksi, kun terveille tutkittaville annettiin 10 mg/vrk vortioksetiinia ja bupropionia (voimakas CYP2D6:n estäjä, 150 mg kahdesti päivässä) 14 päivän ajan. Samanaikainen käyttö aiheutti enemmän haittavaikutuksia, kun bupropioni lisättiin vortioksetiiniin kuin jos vortioksetiini lisättiin bupropioniin. Potilaan yksilöllisen vasteen mukaan voidaan harkita vortioksetiiniannoksen pienentämistä, jos hoitoohjelmaan lisätään voimakas CYP2D6:n estäjä (kuten bupropioni, kinidiini, fluoksetiini tai paroksetiini; ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n estäjät sekä CYP2C9:n ja CYP2C19:n estäjät

Kun terveiden tutkittavien lääkitykseen lisättiin vortioksetiini heidän saatuaan ensin kuutena päivänä 400 mg ketokonatsolia (CYP3A4/5:n ja P-glykoproteiinin estäjä) tai kuutena päivänä 200 mg flukonatsolia (CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4/5:n estäjä), vortioksetiinin AUC-arvo suureni edellisessä tapauksessa 1,3- ja jälkimmäisessä 1,5-kertaiseksi. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

40 mg:n kerta-annoksella omepratsolia (CYP2C19:n estäjä) ei todettu olevan estävää vaikutusta toistuvien vortioksetiiniannosten farmakokinetiikkaan terveillä tutkittavilla.

Yhteisvaikutukset hitailla CYP2D6-metaboloijilla

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni, konivaptaani ja monet HIV-proteaasin estäjät) ja CYP2C9:n estäjien (kuten flukonatsoli ja amiodaroni) antamista samanaikaisesti hitailla CYP2D6-metaboloijille (ks. kohta 5.2) ei ole erityisesti tutkittu, mutta arvelaan, että se lisää näiden potilaiden vortiooksetiiniäntistusta selvästi edellä kuvattua kohtalaista vaikutusta enemmän. Potilaan yksilöllisen vasteen mukaan on harkittava vortiooksetiiniannoksen pienentämistä, jos samanaikaisesti annetaan voimakasta CYP3A4- tai CYP2C9-estäjää hitailla CYP2D6-metaboloijille.

Sytokromi P450:n induktorit

Kun terveille tutkittaville annettiin kerta-annoksena 20 mg vortiooksetiinia heidän saatuaan kymmenenä päivänä 600 mg rifampisiinia (usean CYP-isoentsyymien induktori), vortiooksetiinin AUC-arvo pieneni 72 %. Potilaan yksilöllisen vasteen mukaan voidaan harkita annoksen sovittamista, jos vortiooksetiinihoitoon yhdistetään laaja sytokromi P450:n induktori (kuten rifampisiini, karbamatsiini tai fenytoiini; ks. kohta 4.2).

Alkoholil

Mitään vaikutusta vortiooksetiinin tai etanolin farmakokinetiikkaan tai merkittävää kognitiivisen toiminnan heikkenemistä lumeeseen verrattuna ei todettu, kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 20 mg:n tai 40 mg:n vortiooksetiinikerta-annoksen kanssa kerta-annos etanolia (0,6 g/kg). Alkoholinkäyttö masennuslääkehoidon aikana ei kuitenkaan ole suositeltavaa.

Asetyylisalisyylihappo

Toistuvilla 150 milligramman vuorokausiannoksilla asetyylisalisyylihappoa ei todettu olevan vaikutusta toistuvien vortiooksetiiniannosten farmakokinetiikkaan terveillä tutkittavilla.

Vortiooksetiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Antikoagulantit ja verihiutaleiden estäjät

Kun terveille tutkittaville annettiin toistuvia annoksia vortiooksetiinia tai lumelääkettä sekä vakiintuneita annoksia varfariinia, INR-, protrombiini- tai plasman R-/S-varfariiniarvoissa ei todettu merkitseviä eroja. Verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus tai vaikutus asetyylisalisyylihapon tai salisyylihapon farmakokinetiikkaan ei myöskään poikennut merkitsevästi lumelääkkeen vaikutuksesta, kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 150 mg/vrk asetyylisalisyylihappoa heidän saatuaan ensin toistuvia annoksia vortiooksetiinia. Varovaisuus on kuitenkin paikallaan, jos vortiooksetiinia käytetään samanaikaisesti oraalistien antikoagulanttien tai verihiutaleiden estäjien tai kivunlievitykseen käytettävien lääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tai tulehduskipulääkkeiden) kanssa, sillä lääkkeiden farmakodynaaminen yhteisvaikutus saattaa lisätä vuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450:n substraatit

Vortiooksetiini ei osoittanut *in vitro* olennaista taipumusta sytokromi P450 -isoentsyymien estämiseen eikä indusointiin (ks. kohta 5.2).

Toistuvien vortiooksetiiniannosten ei todettu estävän terveillä tutkittavilla sytokromi P450 -isoentsyymejä CYP2C19 (omepratsoli, diatsepaami), CYP3A4/5 (etinyyliestradioli, midatsolaami), CYP2B6 (bupropioni), CYP2C9 (tolbutamidi, S-varfariini), CYP1A2 (kofeiini) eikä CYP2D6 (dekstrometorfaani).

Farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei todettu. Kun vortiooksetiinia annettiin samaan aikaan 10 mg:n diatsepaamikerta-annoksen kanssa, ei todettu lumeeseen verrattuna merkitsevää kognitiivisen toiminnan heikkenemistä. Kun vortiooksetiinia annettiin samaan aikaan yhdistelmäehkäisytablettien kanssa (30 µg etinyyliestradiolia / 150 µg levonorgestreelia), ei todettu lumeeseen verrattuna merkitsevää vaikutusta sukupuolihormonien pitoisuuksiin.

Litium, tryptofaani

Kun terveille tutkittaville annettiin litiumaltistuksen ollessa vakaassa tilassa toistuvia vortiooksetiiniannoksia, ei todettu mitään kliinisesti olennaista vaikutusta. Koska vaikutusten

voimistumista on kuitenkin raportoitu, kun serotonergisiä masennuslääkkeitä on käytetty samaan aikaan litiumin tai tryptofaanin kanssa; vortioksetiinin käytössä samaan aikaan näiden kanssa on syytä noudattaa varovaisuutta.

Virtsasta tehtävien huumeeseulontojen häiriintyminen

Virtsasta tehtävien metadonin entsyymi-immunimääritysten on ilmoitettu antaneen vääriä positiivisia tuloksia potilailla, jotka ovat ottaneet vortioksetiinia. Virtsasta tehtävien huumeeseulontojen positiivisia tuloksia on tulkittava varovasti ja niiden vahvistamista vaihtoehtoisella analyttisellä menetelmällä (esim. kromatografisilla menetelmillä) on harkittava.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vortioksetiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Jos äiti on käyttänyt serotonergistä lääkettä raskauden loppuvaiheessa, vastasyntyneellä voi ilmetä seuraavia oireita: hengitysvaikeudet, syanoosi, apnea, kouristuskohtaukset, ruumiinlämmön vaihtelu, syömisvaikeudet, oksentelu, hypoglykemia, hypertonia, hypotonia, hyperrefleksia, vapina, hätkähtely, ärtyisyys, letargia, itkuisuus, uneliaisuus ja nukkumisvaikeudet. Nämä oireet voivat olla joko lopettamisoireita tai johtua liiallisesta serotonergisestä vaikutuksesta. Useimmiten komplikaatiot alkoivat heti tai pian synnytyksen jälkeen (vuorokauden kuluessa).

Epidemiologisten tutkimusten perusteella SSRI-lääkkeiden käyttö raskauden aikana, erityisesti sen loppuvaiheessa, saattaa lisätä vastasyntyneen keuhkoverenpainetaudin (PPHN) riskiä. Vaikka PPHN:n ja vortioksetiinihoidon yhteyttä ei ole tutkittu, riskiä ei voi vaikutusmekanismin (serotoniinipitoisuuksien suureneminen) vuoksi sulkea pois.

Vortioksetiinia saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos odotettavissa olevat hyödyt katsotaan sikiöön kohdistuvaa riskiä suuremmiksi.

Havaintoihin perustuvista tiedoista on saatu näyttöä siitä, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti). Vaikka vortioksetiinihoidon ja synnytyksen jälkeisen verenvuodon välistä yhteyttä ei ole tutkittu, riski on mahdollinen, kun otetaan huomioon vortioksetiinin vaikutusmekanismi (ks. kohta 4.4).

Imetys

Saatavilla olevat eläinkokeiden tulokset ovat osoittaneet vortioksetiinin tai vortioksetiinin metaboliittien erittyvän maitoon. Vortioksetiinin oletetaan erittyvän ihmisillä äidinmaitoon (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättydytäänkö vortioksetiinihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa vortioksetiinilla ei todettu olevan vaikutusta hedelmällisyyteen, siemennesteen laatuun eikä pariutumiseen (ks. kohta 5.3). Tapaukset ihmisillä samansukuisten masennuslääkkeiden (SSRI-lääkkeet) käytöstä ovat osoittaneet lääkkeiden vaikutusten siemennesteen laatuun olevan palautuvia. Vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole toistaiseksi todettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vortiooksetiinilla ei ole haitallista vaikutusta vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden on kuitenkin noudatettava varovaisuutta ajaessaan ja käyttäessään vaarallisia koneita varsinkin vortiooksetiinihoidon alussa ja annosta muutettaessa koska haittavaikutuksia, kuten huimausta on raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Yleisin haittavaikutus oli pahoinvointi.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa näin luokiteltuina: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Luettelo perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin kokemuksiin.

ELINJÄRJESTELMÄLUOKKA	ESIINTYMISTIHEYS	HAITTAVAIKUTUS
Immuunijärjestelmä	Tuntematon *	Anafylaktinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon *	Hyperprolaktinemia, johon liittyy joissakin tapauksissa galaktorreaa
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon *	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Poikkeavat unet
	Melko harvinainen	Hallusinaatiot
	Tuntematon *	Unettomuus
	Tuntematon *	Agitaatio, aggressio (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Vapina
	Tuntematon *	Serotoniini-oireyhtymä, Päänsärky, Akatisia, Bruksismi, Leukalukko, Levottomien jalkojen oireyhtymä
Silmät	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen
	Harvinainen	Mydriaasi (joka voi johtaa akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan ks. kohta 4.4)
Verisuonisto	Melko harvinainen	Punoitus
	Tuntematon *	Verenvuoto (mukaan lukien kontuusio, ekkymoosi, nenäverenvuoto, maha-suolikanavan tai emättimen verenvuoto)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli, Ummetus, Oksentelu, Dyspepsia

Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Kutina, mm. yleistynyt kutina, Hyperhidroosi
	Melko harvinainen	Yöhikoilu
	Tuntematon *	Angioedeema, Urtikaria, Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon *	Lopetusoireyhtymä

*Markkinoille tulon jälkeisten tapauksien perusteella

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Pahoinvointi

Pahoinvointi oli yleensä lievää tai keskivaikeaa ja ilmeni kahden viikon kuluessa hoidon alusta.

Vaikutukset olivat yleensä ohimeneviä eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Ruoansulatuselimistöön vaikuttavia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oli useammin naisilla kuin miehillä.

Iäkkäät potilaat

Käytettäessä vähintään 10 mg:n vortiooksetiiniannoksia kerran vuorokaudessa tutkimusten keskeyttäminen oli 65 vuotta täyttäneillä tavallista yleisempää. Käytettäessä 20 mg:n vortiooksetiiniannoksia kerran vuorokaudessa pahoinvointi (42 %) ja ummetus (15 %) olivat tavallista yleisempiä 65 vuotta täyttäneillä kuin alle 65-vuotiailla (vastaavat osuudet 27 % ja 4 %) (ks. kohta 4.4).

Seksuaaliset toimintahäiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa seksuaalisia toimintahäiriöitä arvioitiin ASEX-asteikolla (Arizona Sexual Experience Scale). Annoksen ollessa 5–15 mg ei todettu eroa lumeeseen verrattuna. 20 mg:n vortiooksetiiniannoksia käytettäessä seksuaalisten toimintahäiriöiden ilmaantuvuus (TESD) kuitenkin lisääntyi (ks. kohta 5.1). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seksuaalisten toimintahäiriöiden tapauksia alle 20 mg:n vortiooksetiiniannoksilla.

Luokkavaikutus

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa tutkittiin lähinnä 50 vuotta täyttäneitä potilaita, luunmurtumariski lisääntyi samansukuisia masennuslääkkeitä (SSRI-lääkkeitä tai trisyklisiä masennuslääkkeitä) käyttäneillä. Riskimekanismia ei tunneta eikä tiedetä, onko riski olemassa myös vortiooksetiinia käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Yhteensä 304 vakavaa masennustilaa sairastavaa 7–11-vuotiasta lasta ja 308 vakavaa masennustilaa sairastavaa 12–17-vuotiasta nuorta hoidettiin vortiooksetiinilla kahdessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Yleisesti ottaen vortiooksetiinin haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli samankaltainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta sitä, että vatsakipuun liittyviä tapahtumia ilmeni enemmän ja erityisesti nuorilla ilmeni enemmän itsemurha-ajatuksia verrattuna aikuisiin (ks. kohta 5.1).

Kaksi avointa, pitkäkestoista jatkotutkimusta tehtiin vortiooksetiinin annoksilla 5–20 mg/vrk. Näissä tutkimuksissa hoidon kesto oli 6 kuukautta (N = 662) ja 18 kuukautta (N = 94). Vortiooksetiinin turvallisuus- ja siedettävyysofiili pediatrisilla potilailla pitkäaikaisen käytön jälkeen oli yleisesti ottaen samanlainen kuin lyhytaikaisen käytön jälkeen havaittu profiili.

Vortiooksetiinihoidon lopettamisen myötä ilmaantuvat oireet

Kliinisissä tutkimuksissa lopetusoireita arvioitiin systemaattisesti vortiooksetiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Lopetusoireiden esiintyvyydessä tai luonteessa ei ollut kliinisesti merkittävää eroa lumeeseen verrattuna vortiooksetiinihoidon jälkeen (ks. kohta 5.1). Tapauksia, joissa on kuvattu

lopetusoireita, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Niissä on ollut oireina mm. heitehuimausta, päänsärkyä, aistihäiriöitä (mukaan lukien parestesia, sähköiskutuntemukset), unihäiriöitä (mukaan lukien unettomuus), pahoinvointia ja/tai oksentelua, ahdistuneisuutta, ärtyneisyyttä, kiihtymystä, väsymystä ja vapinaa. Näitä oireita voi ilmetä viikon kuluessa vortiooksetiinihoidon lopettamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystienhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

40–75 mg:n vortiooksetiiniannosten ottaminen kliinisissä tutkimuksissa on pahentanut seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, asento- ja heitehuimaus, ripuli, vatsavaivat, yleistynyt kutina, uneliaisuus ja punoitus.

Markkinoilletulon jälkeen on pääasiassa saatu kokemuksia vortiooksetiinin yliannoksista 80 mg:aan saakka. Useimmissa tapauksissa ei raportoitu oireita tai oireet olivat lieviä. Useimmiten raportoidut oireet olivat pahoinvointi ja oksentelu.

80 mg ylittävistä vortiooksetiinin yliannoksista on vain rajoitetusti kokemuksia. Annostuksen ylittäessä moninkertaisesti terapeuttisen annostusalueen on raportoitu kouristelusta ja serotoniinioireyhtymästä.

Hoito

Yliannostus hoidetaan hoitamalla kliiniset oireet ja seuraamalla tilaa asianmukaisesti. Erikoislääkärin seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoanaleptit; Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX26

Vaikutusmekanismi

Vortiooksetiinin vaikutusmekanismin uskotaan perustuvan suoraan serotonergisten reseptorien toimintaa muuntavaan vaikutukseen ja serotoniinin (5-HT) kuljettajan estämiseen. Nonkliinisten tulosten perusteella vortiooksetiini on 5-HT₃-, 5-HT₇- ja 5-HT_{1D}-reseptorin antagonisti, 5-HT_{1B}-reseptorin osittainen agonisti, 5-HT_{1A}-reseptorin agonisti ja 5-HT:n kuljettajan estäjä, mikä johtaa neurotransmission muuntumiseen monessa järjestelmässä, kuten lähinnä serotoniinijärjestelmässä mutta todennäköisesti myös noradrenaliini-, dopamiini-, histamiini-, asetyylikoliini-, GABA- ja glutamaattijärjestelmässä. Vortiooksetiinin eläinkokeissa todetun masennusta ja ahdistusta lievittävän vaikutuksen sekä kognitiivisen toimintakyvyn, oppimisen ja muistin paranemisen katsotaan johtuvan tästä monitahoisesta vaikutuksesta. Yksittäisten vaikutuskohteiden tarkka osuus havaittuun farmakodynaamiseen profiiliin on kuitenkin toistaiseksi epäselvä, ja eläinkokeissa saaduista tuloksista on varottava vetäystä suoraan ihmisiä koskevia johtopäätöksiä.

Kahdessa positroniemissiotomografiatutkimuksessa (PET) käytettiin serotoniinin takaisinoton kuljettajaproteiinin ligandia (11C-MADAM tai 11C-DASB) sen selvittämiseen, kuinka suuri osa

ihmisten aivojen serotoniinin takaisinoton kuljettajaproteiinin reseptoreista oli miehitettyinä erisuuruisia annoksia käytettäessä. Aivosillan sauman tumakkeiden (nuclei raphe) serotoniinin takaisinoton kuljettajaproteiinin reseptoreista oli miehitettynä keskimäärin noin 50 %, kun annos oli 5 mg/vrk, 65 %, kun se oli 10 mg/vrk, ja yli 80 %, kun se oli 20 mg/vrk.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vortioksetiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kliinisessä tutkimusohjelmassa, jossa oli mukana yli 6 700 potilasta. Näistä yli 3 700 sai vortioksetiinia lyhytaikaisissa (≤ 12 viikon) vakavaa masennustilaa koskevissa tutkimuksissa. Kahdessatoista lumekontrolloidussa 6 tai 8 viikon kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteää annosta, selvitettiin vortioksetiinin lyhyen aikavälin tehoa aikuisten (myös iäkkäiden) potilaiden vakavan masennustilan hoidossa. Vortioksetiini todettiin yhdeksässä kahdestatoista tutkimuksesta tehokkaaksi vähintään yhdessä annosryhmässä, eli MADRS-(Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) tai HAMD24-asteikon (24-kohtainen Hamilton Depression Rating Scale) kokonaispistemäärän ero lumeeseen nähden oli vähintään kaksi pistettä. Tehokkuutta tuki kliininen relevanssi, jota osoitti hoitovasteen saaneiden ja remission saavuttaneiden osuus sekä CGI-I-pistemäärän (Clinical Global Impression – Global Improvement) paraneminen. Vortioksetiini oli sitä tehokkaampi mitä suurempia annoksia käytettiin.

Yksittäisissä tutkimuksissa todettua tehokkuutta tuki meta-analyysi (MMRM), joka koski MADRS kokonaispistemäärän keskimääräistä muutosta lähtötasolta viikolle 6/8 lyhytaikaisissa, lumekontrolloiduissa aikuisia koskevissa tutkimuksissa. Tässä meta-analyysissä keskimääräinen ero lumeeseen nähden oli kaikkiaan tilastollisesti merkitsevä: -2,3 pistettä ($p = 0,007$) käytettäessä 5 mg:n vuorokausiannosta, -3,6 pistettä ($p < 0,001$) käytettäessä 10 mg:n vuorokausiannosta ja -4,6 pistettä ($p < 0,001$) käytettäessä 20 mg:n vuorokausiannosta; 15 mg:n vuorokausiannosten teho ei metaanalyyssissä poikennut lumeesta, mutta keskimääräinen ero lumeeseen nähden oli -2,6 pistettä. Vortioksetiinin tehokkuutta tukee yhdistetty analyysi, joka koskee hoitovasteen saaneita potilaita. Hoitovasteen sai 46–49 % vortioksetiinia ja 34 % lumetta käyttäneistä ($p < 0,01$; NRI-analyysi).

Lisäksi vortioksetiini osoittautui 5–20 mg:n vuorokausiannoksina tehokkaaksi monien masennusoireiden hoidossa (MADRS-asteikon yksittäisten pistemäärien parannuksen perusteella).

Vortioksetiinin tehokkuus 10 tai 20 mg:n vuorokausiannoksina osoitettiin myös 12 viikon kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin joustavaa annosta ja vertailtavina olivat 25 tai 50 mg:n vuorokausiannokset agomelatiinia vakavan masennustilan hoidossa. Vortioksetiini oli tilastollisesti merkitsevästi agomelatiinia parempi MADRS-asteikon kokonaispistemäärän parannamisen perusteella, ja tätä tuki kliininen relevanssi, jota osoittivat hoitovasteen saaneiden ja remission saavuttaneiden osuudet ja CGI-I-pistemäärän parannus.

Ylläpito

Antidepressiivisen tehon säilyminen osoitettiin relapsin ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa. Potilaat, jotka olivat remissiassa alun 12 viikon avoimen vortioksetiinihoitojakson jälkeen, jaettiin satunnaistetusti saamaan joko 5 tai 10 mg/vrk vortioksetiinia tai lumelääkettä, ja heitä tarkkailtiin relapsin varalta vähintään 24 viikkoa (24–64 viikkoa) kestäneen kaksoissokkojakson ajan. Ensisijaisena tulostuuttajana oli aika vakavan masennustilan uusiutumiseen, ja vortioksetiini oli sen mukaan lumetta parempi ($p = 0,004$). Riskisuhde oli 2,0, eli relapsin vaara oli lumeryhmässä kaksi kertaa suurempi kuin vortioksetiiniyöryhmässä.

Iäkkäät potilaat

Lumekontrolloidussa kahdeksan viikon kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä annoksia iäkkäiden masennuspotilaiden hoitoon (ikä ≥ 65 vuotta, $n = 452$, joista 156 käytti vortioksetiinia), vortioksetiini oli 5 mg:n vuorokausiannoksina lumetta parempi MADRS- ja HAMD24-asteikon kokonaispistemäärien parannuksen perusteella. Vortioksetiinin ja lumen ero MADRS-asteikon kokonaispistemäärässä oli 4,7 pistettä viikolla 8 (MMRM-analyysi).

Vakavaa masennusta sairastavat tai masennuspotilaat, joilla on paljon ahdistuneisuusoireita

Vortioksetiini osoittautui tehokkaaksi myös vakavasti masentuneilla aikuisilla (MADRS-asteikon kokonaispistemäärä aluksi ≥ 30) ja masentuneilla, joilla oli runsaasti ahdistuneisuusoireita (HAM-A-

kokonaispistemäärä aluksi ≥ 20), tehdyissä lyhytaikaisissa tutkimuksissa (keskimääräinen ero lumeeseen MADRS-asteikon kokonaispistemäärässä kaikkiaan oli viikolla 6/8 ensin mainitussa ryhmässä 2,8–7,3 pistettä ja jälkimmäisessä 3,6–7,3 pistettä (MMRM-analyysi)). Vortioiksiini oli tehokas myös mainitussa tutkimuksessa, jossa oli nimenomaan iäkkäitä potilaita.

Masennusta lievittävän vaikutuksen säilyminen tässä potilasryhmässä osoitettiin myös pitkäaikaisessa sairauden uusiutumisen ehkäisyä koskevassa tutkimuksessa.

Vortioiksiinin vaikutukset pistemääriin Digit Symbol Substitution Test (DSST)-kokeessa, Kalifornian yliopiston (San Diego) Performance-Based Skills Assessment (UPSA)-testissä (objektiiviset mittaukset) sekä pistemäärät Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)-kyselyssä ja Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ)-kyselyssä (subjektiiviset mittarit).

Vortioiksiinin (5–20 mg/vrk) tehoa masennuspotilailla on tutkittu kahdessa aikuisilla ja yhdessä iäkkäillä potilailla tehdyssä lyhytkestoisessa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Vortioiksiini oli lumelääkettä tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi Digit Symbol Substitution Test (DSST) -kokeessa, $\Delta = 1,75$:stä ($p = 0,019$) 4,26:een ($p < 0,0001$) kahdessa aikuisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa ja $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) iäkkäillä potilailla tehdyssä tutkimuksessa. Metaanalyysissä (ANCOVA, LOCF), jossa arvioitiin DSST-kokeen oikeiden symbolien määrän muutoksen keskiarvoa lähtötasoon verrattuna kaikissa 3 tutkimuksessa, vortioiksiini erosi lumelääkkeestä ($p < 0,05$) ja vakioitu vaikutuksen koko oli 0,35. Kun MADRS-asteikon muutos otettiin huomioon, kokonaispistemäärä samojen tutkimusten meta-analyysissä osoitti, että vortioiksiini erosi lumelääkkeestä ($p < 0,05$) ja vakioitu vaikutuksen koko oli 0,24.

Yhdessä tutkimuksista vortioiksiinin vaikutusta toimintakykyyn arvioitiin Kalifornian yliopiston (San Diego) Performance-Based Skills Assessment (UPSA)-testin avulla. Vortioiksiini erosi lumelääkkeestä tilastollisesti, vortioiksiinin pistemäärän ollessa 8,0 verrattuna lumelääkkeen pistemäärään, joka oli 5,1 ($p=0,0003$).

Yhdessä tutkimuksessa vortioiksiini oli lumelääkettä tehokkaampi subjektiivisilla mittareilla, jotka arvioitiin Perceived Deficits Questionnaire-kyselyllä, jossa tulos oli -14,6 pistettä vortioiksiinille ja -10,5 pistettä lumelääkkeelle ($p = 0,002$). Vortioiksiini ei eronnut lumelääkkeestä subjektiivisilla mittareilla, jotka arvioitiin Cognitive and Physical Functioning Questionnaire -kyselyllä, jossa tulos oli -8,1 pistettä vortioiksiinille ja -6,9 pistettä lumelääkkeelle ($p = 0,086$).

Siedettävyyden ja turvallisuuden

Vortioiksiini on todettu turvalliseksi ja hyvin siedetyksi lyhyt- ja pitkäaikaisissa tutkimuksissa, joissa on käytetty 5–20 mg:n vuorokausiannoksia. Tietoa haittavaikutuksista on kohdassa 4.8.

Vortioiksiini ei lisännyt unettomuuden eikä uneliaisuuden ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliinisissä lyhyt- ja pitkäaikaisissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa arvioitiin järjestelmällisesti mahdollisia lopettamisoireita vortioiksiinin käytön äkillisen lopettamisen jälkeen. Oireiden ilmaantuvuudessa tai laadussa lyhytaikaisen (6–12 viikon) ja pitkäaikaisen (24–64 viikon) vortioiksiinihoidon lopettamisen jälkeen ei ollut kliinisesti olennaista eroa lumelääkkeeseen verrattuna.

Tutkittavien itse ilmoittamien seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli lyhyt- ja pitkäaikaisissa vortioiksiinitutkimuksissa pieni ja samaa luokkaa kuin lumelääkettä käytettäessä. Tutkimuksissa, joissa käytettiin ASEX-asteikkoa (Arizona Sexual Experience Scale), seksuaalisen toimintahäiriön ilmaantuvuus hoidon aikana (TESD) ja ASEX-kokonaispistemäärä eivät osoittaneet kliinisesti olennaista eroa seksuaalisten toimintahäiriöiden oireissa lumelääkettä ja 5–15 mg:n vortioiksiiniannoksia vuorokaudessa saaneiden välillä. 20 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä TSED oli suurempi kuin lumetta käytettäessä (ilmaantuvuuden ero 14,2 %, 95 %:n luottamusväli [1,4, 27,0]).

Vortioiksiinin vaikutusta seksuaaliseen toimintakykyyn arvioitiin lisäksi 8 viikkoa kestäneessä

kaksoissokkotutkimuksessa (n = 424), jossa käytettiin joustavaa annosta ja jossa vortiooksetiinia verrattiin essitalopraamiin potilailla, joita oli hoidettu vähintään 6 viikkoa SSRI-valmisteella (sitalopraami, paroksetiini tai sertraliini) ja joilla oli vähäisiä masennusoireita (perustaso CGI-S ≤ 3) ja aiemman SSRI-hoidon aiheuttama TEDS. Vortiooksetiinilla 10–20 mg päivässä TEDS oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin essitalopraamilla 10–20 mg päivässä CSFQ-14-kokonaispisteiden muutoksen (2,2 pistettä, p = 0,013) perusteella viikolla 8. Hoitovasteen saaneiden osuus vortiooksetiiniiryhmässä (162 [74,7 %]) ei poikennut merkittävästi essitalopraamiryhmästä (137 [66,2 %]) viikolla 8 (OR 1,5; p = 0,057). Antidepressiivinen vaikutus pysyi yllä molemmissa hoitoryhmissä.

Vortiooksetiinilla ei ollut lumelääkkeestä poikkeavaa vaikutusta painoon, sydämen sykkeeseen eikä verenpaineeseen lyhyt- eikä pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia maksassa eikä munuaisissa.

Vortiooksetiinilla ei ole todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta vakavaa masennustilaa sairastavien EKG-parametreihin, kuten QT, QTc, PR tai QRS. Perusteellisessa QTc-tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin korkeintaan 40 mg vortiooksetiinia vuorokaudessa, ei todettu QTcaikaa pidentävää vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Tehosta ja turvallisuudesta on tehty kaksi lyhytkestoista, satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua, kiinteäannoksista (vortiooksetiini 10 mg/vrk ja 20 mg/vrk) ja aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitua (fluoksetiini) tutkimusta. Toinen tutkimuksista tehtiin 7–11-vuotiailla vakavaa masennustilaa sairastavilla lapsilla ja toinen 12–17-vuotiailla vakavaa masennustilaa sairastavilla nuorilla. Tutkimuksiin kuului 4 viikkoa kestänyt yksöissokkoutettu lumelääkkeellä tehty aloitusjakso ja vakiomuotoinen psykososiaalinen interventio (lasten tutkimuksessa hoidettuja potilaita N = 677, nuorten tutkimuksessa N = 777), ja vain aloitusjaksolla hoitoon vastaamattomat satunnaistettiin (lasten tutkimuksessa N = 540, nuorten tutkimuksessa N=616).

7–11-vuotiaiden lasten tutkimuksessa kahden vortiooksetiiniannoksen, 10 ja 20 mg/vrk, keskimääräinen vaikutus ei poikennut tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeestä Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)-masennusasteikon kokonaispistemäärän perusteella viikolla 8. Aktiivinen vertailuvalmiste (fluoksetiini 20 mg/vrk) ja vortiooksetiiniannokset (10 ja 20 mg/vrk) eivät myöskään poikenneet nominaalisesti merkittävästi lumelääkkeestä. Yleisesti ottaen vortiooksetiinin haittavaikutusprofiili lapsilla oli samankaltainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta sitä, että lapsilla ilmoitettiin aikuisia enemmän vatsakipua. Haittatapahtumien vuoksi keskeyttäneiden osuus oli 2,0 % vortiooksetiinia 20 mg/vrk saaneilla potilailla, 1,3 % vortiooksetiinia 10 mg/vrk saaneilla potilailla ja 0,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Keskeytyksiä ei ilmennyt fluoksetiinia saaneilla potilailla. Yleisimmin raportoidut haittatapahtumat vortiooksetiinihoitoa saaneissa ryhmissä olivat pahoinvointi, päänsärky, oksentelu, heitehuimaus ja vatsakipu. Pahoinvointia, oksentelua ja vatsakipua esiintyi enemmän vortiooksetiiniiryhmissä kuin lumelääkeryhmässä. Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä raportoitiin haittatapahtumina 4 viikon pituisen yksöissokkoutetun aloitusjakson aikana (lumelääke 2/677 [0,3 %]) ja 8 viikon pituisen hoitojakson aikana (vortiooksetiini 10 mg/vrk 1/149 [0,7 %], lumelääke 1/153 [0,7 %]). Tämän lisäksi C-SSRS-asteikossa (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) raportoitiin epäspesifisiä aktiivisia itsemurha-ajatuksia 5 potilaalla 8 viikon pituisen hoitojakson aikana (vortiooksetiini 20 mg/vrk 1/153 [0,7 %], lumelääke 1/153 [0,7 %] ja fluoksetiini 3/82 [3,7 %]). Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä oli C-SSRS-asteikolla mitattuna saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

12–17-vuotiailla nuorilla tehdyssä tutkimuksessa vortiooksetiini ei ollut 10 mg:n eikä 20 mg:n vuorokausiannoksella tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä parempi CDRS-R-asteikon (Children's Depression Rating Scale-Revised) kokonaispisteillä mitattuna. Aktiivinen vertailuvalmiste (fluoksetiini 20 mg/vrk) erosi lumelääkkeestä tilastollisesti CDRS-R-kokonaispisteillä mitattuna. Yleisesti ottaen vortiooksetiinin haittavaikutusprofiili nuorilla oli samankaltainen kuin aikuisilla lukuun ottamatta sitä, että nuorilla ilmoitettiin aikuisia enemmän vatsakipua ja itsemurha-ajatuksia. Hoidon lopettaminen haittavaikutusten (etenkin itsemurha-ajatusten, pahoinvoinnin ja oksentelun) vuoksi oli

yleisintä potilailla, jotka saivat vortiooksetiiniä 20 mg/vrk (5,6 %), verrattuna vortiooksetiiniin 10 mg/vrk (2,7 %), fluoksetiiniin (3,3 %) ja lumelääkkeeseen (1,3 %). Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia vortiooksetiiniiryhmissä olivat pahoinvointi, oksentelu ja päänsärky. Itsemurhaajatuksia ja -käyttäytymistä ilmoitettiin haittatapahtumina sekä 4 viikon yksöissokkoutetun aloitusjakson (lumelääke 13/777 [1,7 %]) että 8 viikon hoitojakson aikana (vortiooksetiini 10 mg/vrk 2/147 [1,4 %], vortiooksetiini 20 mg/vrk 6/161 [3,7 %], fluoksetiini 6/153 [3,9 %], lumelääke 0/154 [0 %]). Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä oli C-SSRS-asteikolla mitattuna saman verran kaikissa hoitoryhmissä.

Vortiooksetiiniä ei pidä käyttää pediatrien potilaiden (alle 18-vuotiaiden) vakavan masennustilan hoitoon (ks. kohta 4.2). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vortiooksetiiniä sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä alle 7-vuotiaiden lasten vakavan masennustilan hoitoon (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti annosteltu vortiooksetiini imeytyy hitaasti mutta hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 7–11 tunnin kuluessa. Kun vortiooksetiiniä annettiin toistuvasti 5, 10 tai 20 mg/vrk, keskimääräiset C_{max} -arvot olivat 9–33 ng/ml. Absoluuttinen hyötyosuus on 75 %. Ruoka ei todettu vaikuttavan farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_{ss}) on 2 600 l, mikä osoittaa lääkkeen jakautuvan laajalti ekstravaskulaaritalaan. Suuri osa (98–99 %) vortiooksetiinista sitoutuu plasman proteiineihin, ja sitoutuminen vaikuttaa olevan riippumaton plasman vortiooksetiinititoisuudesta.

Biotransformaatio

Vortiooksetiini metaboloituu huomattavassa määrin maksassa, pääasiassa ensin hapettumalla CYP2D6:n ja vähäisessä määrin CYP3A4/5:n ja CYP2C9:n katalysoimana ja sen jälkeen glukuronihappokongjugation kautta.

Lääkeaineiden yhteisvaikutuksia koskevissa tutkimuksissa vortiooksetiinilla ei todettu olevan estävää eikä indusoivaa vaikutusta seuraaviin CYP-isoentsyymeihin: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5 (ks. kohta 4.5). Vortiooksetiini on heikko Pgp:n substraatti ja estäjä. Vortiooksetiinin pääasiallinen metaboliitti on farmakologisesti inaktiivinen.

Eliminaatio

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 66 tuntia ja keskimääräinen oraalisen annoksen puhdistuma 33 l/h. Noin 2/3 inaktiivisista vortiooksetiinimetaboliiteista erittyy virtsaan ja noin 1/3 ulosteeseen. Vain vähäisiä määriä vortiooksetiiniä erittyy ulosteeseen. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahdessa viikossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka on tutkitulla annosvälillä (2,5–60 mg/vrk) lineaarinen ja ajasta riippumaton.

Puoliintumisaajan mukaisesti akkumulaatioindeksi on 5–6 toistuvien 5–20 mg:n vuorokausiannosten jälkeisen AUC_{0-24h} -arvon perusteella.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Terveillä, iäkkäillä tutkittavilla (≥ 65 -vuotiailla; $n = 20$) vortiooksetiinialtistus (C_{max} ja AUC) oli toistuvien 10 mg:n vuorokausiannosten jälkeen enintään 27 % suurempi kuin nuorilla, terveillä verrokeilla (≤ 45 -vuotiailla). 65 vuotta täyttäneiden hoito on aina aloitettava pienimmällä tehokkaalla annoksella 5 mg vortiooksetiiniä kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Varovaisuus on kuitenkin

tarpeen määrättäessä vortiooksetiinia iäkkäille potilaille yli 10 mg:n kerta-annoksina vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioitu munuaisten vajaatoiminta (lievä, keskivaikea tai vaikea; n = 8 per ryhmä) lisäsi altistusta 10 mg:n vortiooksetiinikerta-annoksen jälkeen vähän (enintään 30 %) terveisiin, kaltaistettuihin verrokkeihin verrattuna. Kun loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville annettiin kerta-annoksena 10 mg vortiooksetiinia, vain pieni osa siitä menetettiin dialyysin aikana (AUC pieneni 13 %, C_{max} 27 %; n = 8). Annoksen sovittaminen munuaisten toiminnan perusteella ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikkaa lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-kriteeri A, B tai C tässä järjestyksessä) sairastavilla tutkittavilla (N = 6–8) verrattiin terveisiin vapaaehtoiisiin. AUC-arvon muutokset olivat alle 10 % pienemmät lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja 10 % suuremmat vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. C_{max} -arvon muutokset olivat alle 25 % pienemmät kaikissa ryhmissä. Annoksen sovittaminen maksan toiminnan perusteella ei ole tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP2D6-genotyytit

Plasman vortiooksetiinipitoisuus oli noin kaksi kertaa suurempi hitailla kuin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla. Jos hitaille CYP2D6-metaboloijille annetaan samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4/2C9-estäjiä, tuloksena saattaa olla suurempi altistus (ks. kohta 4.5).

Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla plasman vortiooksetiinipitoisuus oli 10 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä niiden plasmapitoisuuksien välillä, jotka saavutetaan nopeilla metaboloijilla käytettäessä 5 mg:n ja 10 mg:n vuorokausiannoksia. Annoksen sovittamista voi harkita potilaan yksilöllisen vasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Vortiooksetiinin farmakokinetiikka vakavaa masennustilaa sairastavilla pediatriassa potilailla oraalisen 5–20 mg:n kerran vuorokaudessa annostelun jälkeen kuvattiin populaatiomallinnusanalyysillä perustuen tietoihin, jotka saatiin tutkimuksesta farmakokinetiikasta (7–17-vuotiailla) ja kahdesta tutkimuksesta tehosta ja turvallisuudesta (7–17-vuotiailla). Vortiooksetiinin farmakokinetiikka pediatriassa potilailla oli samankaltainen kuin aikuispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vortiooksetiini aiheutti yleisissä toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla lähinnä keskushermostoon liittyviä klinisiä merkkejä. Näitä olivat syljeneritys (rotta ja koira), pupillien laajeneminen (koira) ja kaksi kouristuskohtausta koirilla, jotka olivat mukana yleistä toksisuutta koskevassa tutkimusohjelmassa. Kouristusten suhteen vaikutukseton taso määritettiin käyttäen suurinta suositeltua hoitoannosta (20 mg/vrk) vastaavaa turvamarginaalia 5. Kohde-elimistä vain munuaisissa (rotat) ja maksassa (hiiret ja rotat) ilmeni toksisia vaikutuksia. Rottien munuaisissa (glomerulonefriitti, munuaistiehyiden tukkeutuminen, kiteinen aine munuaistiehyissä) ja hiirten ja rottien maksassa (maksasolujen hypertrofia, maksasolujen nekroosi, sappitiehyiden hyperplasia, kiteinen aine sappitiehyissä) todettiin muutoksia altistuksen ollessa yli kymmenkertainen (hiiret) ja kaksinkertainen (rotat) verrattuna ihmisen altistukseen käytettäessä suurinta suositeltua hoitoannosta 20 mg/vrk. Löydökset johtuivat lähinnä jyrksijälle tyypillisestä vortiooksetiiniin liittyvän kiteisen aineen munuaistiehyitä ja sappiteitä tukkivasta vaikutuksesta, jonka vaara ihmisten hoidossa lienee vähäinen.

Vortiooksetiinilla tehdyissä tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo*-testeissä ei todettu genotoksisuutta.

Hiirillä tai rotilla tehtyjen konventionaalisten kahden vuoden karsinogeenisuustutkimusten perusteella vortiooksetiinilla ei katsota olevan karsinogeenista vaikutusta ihmisiin.

Vortioksetiinilla ei ollut vaikutusta rotan hedelmällisyyteen, paritumiseen, sukupuolielimiin eikä sperman morfologiaan eikä siittiöiden liikkuvuuteen. Vortioksetiinilla ei ollut teratogeenista vaikutusta rottiin eikä kaniineihin, mutta rottiin sillä oli lisääntymistoksinen vaikutus, joka ilmeni vaikutuksena sikiön painoon ja luutumisen hidastumisena, kun altistus oli yli kymmenkertainen verrattuna ihmisen altistukseen käytettäessä suurinta suositeltua hoitoannosta 20 mg/vrk. Samantyyppisiä vaikutuksia nähtiin kaniineilla käytettäessä subterapeuttista altistusta.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa vortioksetiinin käytön yhteydessä todettiin lisääntynyttä poikaskuolleisuutta sekä hidastunutta painon lisäystä ja poikasten kehitystä käytettäessä annoksia, joilla ei ollut toksista vaikutusta emoon, ja altistuksen ollessa samaa luokkaa kuin ihmisillä käytettäessä 20 mg/vrk vortioksetiinia (ks. kohta 4.6).

Vortioksetiiniin liittyvää ainetta kulkeutui imettävien rottien maitoon (ks. kohta 4.6). Nuorilla rotilla tehdyissä toksisuuskokeissa kaikki vortioksetiinihoitoon liittyvät havainnot vastasivat aikuisilla eläimillä tehtyjä havaintoja.

Ympäristöriskien arviointitutkimuksissa on havaittu, että vortioksetiini voi jäädä pysyväksi, biokertyä ja olla myrkyllistä ympäristölle (riski kaloille). Kuitenkin käyttöaiheen mukaisessa potilaskäytössä vortioksetiinin aiheuttama riski vesi- ja maaympäristölle on vähäinen (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti

Hydroksipropyyliselluloosa

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172) – vain 5 mg, 15 mg ja 20 mg kalvopäällysteisissä tableteissa

Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 10 mg ja 15 mg kalvopäällysteisissä tableteissa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ei-perforoiduissa kalenteriläpipainopakkauksissa tai perforoiduissa läpipainopakkauksissa (PVC/PVDC//Al): 14, 28 ja 98 kalvopäällysteistä tablettia pahvipakkauksessa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste voi olla vaarallista ympäristölle (ks. kohta 5.3).
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 44237
10 mg: 44238
15 mg: 44239
20 mg: 44240

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.8.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vortioxetine Krka 5 mg filmdragerade tabletter
Vortioxetine Krka 10 mg filmdragerade tabletter
Vortioxetine Krka 15 mg filmdragerade tabletter
Vortioxetine Krka 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vortioxetine Krka 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 5 mg vortioxetin.

Vortioxetine Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 10 mg vortioxetin.

Vortioxetine Krka 15 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 15 mg vortioxetin.

Vortioxetine Krka 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 20 mg vortioxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Vortioxetine Krka 5 mg filmdragerade tabletter

Ljust grårosa, oval, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med 5 på ena sidan.

Tablettdimension: ca 9 mm x 6 mm.

Vortioxetine Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Ljust brungul, oval, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med 10 på ena sidan och skårad på den andra sidan.

Tablettdimension: ca 9 mm x 6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Vortioxetine Krka 15 mg filmdragerade tabletter

Ljust brunorange, oval, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med 15 på ena sidan och skårad på den andra sidan.

Tablettdimension: ca 9 mm x 6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Vortioxetine Krka 20 mg filmdragerade tabletter

Brunröd, oval, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med 20 på ena sidan och skårad på den andra sidan.

Tablettdimension: ca 9 mm x 6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vortioxetine Krka har indikationen behandling av egentlig depression hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos och rekommenderad dos för Vortioxetine Krka är 10 mg vortioxetin en gång dagligen till vuxna under 65 år.

Beroende på patientens individuella svar kan dosen ökas till maximalt 20 mg vortioxetin en gång dagligen eller minskas till minst 5 mg vortioxetin en gång dagligen.

Efter att de depressiva symtomen har försvunnit rekommenderas behandling i minst 6 månader för att bibehålla det antidepressiva svaret.

Utsättning av behandling

En gradvis sänkning av dosen kan övervägas för att undvika uppkomst av utsättningssymtom (se avsnitt 4.8). Det finns dock otillräckliga data för att ge specifika rekommendationer avseende ett nedtrappningsschema för patienter som behandlas med vortioxetin.

Särskilda doseringsgrupper

Äldre patienter

Den lägsta effektiva dosen om 5 mg vortioxetin en gång dagligen ska alltid användas som startdos hos patienter ≥ 65 år. Försiktighet rekommenderas när patienter ≥ 65 år behandlas med doser över 10 mg vortioxetin en gång dagligen, då mängden data är begränsad (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450-hämmare

Beroende på den individuella patientens svar kan en lägre dos vortioxetin övervägas om en kraftig CYP2D6-hämmare (t.ex. bupropion, kinidin, fluoxetin, paroxetin) adderas till behandlingen med vortioxetin (se avsnitt 4.5).

Cytokrom P450-inducerare

Beroende på den individuella patientens svar kan en dosjustering av vortioxetin övervägas om vortioxetin ges tillsammans med en bred cytokrom P450-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Vortioxetin ska inte ges till pediatriska patienter (under 18 års ålder) med egentlig depression då effekt inte har påvisats (se avsnitt 5.1). Information om säkerheten för vortioxetin för pediatriska patienter finns i avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen dosjustering behövs baserat på njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

Vortioxetine Krka är avsett för oral användning.

De filmdragerade tableterna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAOIs) eller selektiva MAO-A-hämmare (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Vortioxetin ska inte ges till barn och ungdomar i åldern 7 till 17 år med egentlig depression då effekt inte har påvisats (se avsnitt 5.1). Biverkningsprofilen för vortioxetin för barn och ungdomar liknar generellt sett profilen för vuxna, förutom en högre incidens av buksmärtelaterade händelser och suicidtankar speciellt för ungdomar, jämfört med vuxna (se avsnitt 4.8 och 5.1). I kliniska studier hos barn- och ungdomar behandlade med andra antidepressiva observerades suicidrelaterat beteende (suicidförsök och suicidtankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent än hos de som behandlades med placebo.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidrelaterade händelser eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Kramper

Kramper är en möjlig risk vid behandling med antidepressiva. Därför ska behandling med vortioxetin introduceras med försiktighet hos patienter som tidigare har drabbats av kramper eller med okontrollerad epilepsi (se avsnitt 4.5). Behandlingen ska avbrytas hos varje patient som utvecklar kramper eller om det sker en ökning i frekvens av kramper.

Serotonergt Syndrom (SS) eller Malignt Neuroleptikasyndrom (MNS)

Serotonergt syndrom (SS) eller malignt neuroleptikasyndrom (MNS), potentiellt livshotande tillstånd, kan förekomma vid behandling med vortioxetin. Risken för SS och MNS ökar vid samtidig användning av serotonergt aktiva substanser (inklusive opioider och triptaner), läkemedel som försämrar serotoninins metabolism (inklusive MAO-hämmare), antipsykotika och andra dopaminantagonister. Patienter ska övervakas för uppkomst av tecken och symtom på SS och MNS (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Serotonergt syndrom inkluderar symtom som förändring i det mentala tillståndet (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, koordinationssvårigheter) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Om detta inträffar ska behandling med vortioxetin avbrytas direkt och symtomatisk behandling påbörjas.

Mani/hypomani

Vortioxetin ska användas med försiktighet till patienter med en anamnes på mani/hypomani och ska sättas ut hos varje patient som går in i en manisk fas.

Aggression/agitation

Patienter som får behandling med antidepressiva läkemedel, t.ex. vortioxetin, kan också uppleva känslor såsom aggression, ilska, agitation och irritabilitet. Patientens hälso- och sjukdomstillstånd ska

övervakas med täta kontroller. Patienterna (och patienternas vårdgivare) ska uppmanas att uppsöka läkare om patienten blir aggressiv/agiterad eller om det aggressiva beteendet/agitationen förvärras.

Blödningar

Avvikande blödningar i form av ekkymoser, purpura och andra blödningsrelaterade händelser, såsom gastrointestinal eller gynekologisk blödning, har i sällsynta fall rapporterats vid användning av antidepressiva med serotonerg effekt, inklusive vortioxetin. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning, och även vortioxetin skulle potentiellt kunna öka denna risk (se avsnitt 4.6). Försiktighet rekommenderas till patienter som behandlas med antikoagulantia och/eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen [t.ex. antipsykotika och fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra (ASA)] (se avsnitt 4.5) och till patienter med känd blödningsbenägenhet.

Hyponatremi

Hyponatremi, sannolikt orsakad av för hög insöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH), har i sällsynta fall rapporterats vid användning av antidepressiva med serotonerga effekter (SSRI, SNRI). Försiktighet ska iakttas hos patienter med riskfaktorer såsom äldre, patienter med levercirros eller vid samtidig användning av andra läkemedel som kan ge hyponatremi. Utsättning av vortioxetin ska övervägas hos patienter med symptomatisk hyponatremi och lämplig medicinsk behandling sätts in.

Glaukom

Mydriasis har rapporterats i samband med användning av antidepressiva läkemedel, t.ex. vortioxetin. Denna pupilldilaterande effekt kan medföra att det blir extra trångt i kammarvinkeln vilket kan leda till förhöjt intraokulärt tryck och trångvinkelglaukom/akut glaukom. Vortioxetin ska förskrivas med försiktighet till patienter som har förhöjt intraokulärt tryck eller som löper risk för att få trångvinkelglaukom/akut glaukom.

Äldre

Data från användning av vortioxetin hos äldre patienter med egentlig depression är begränsad. Därför ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter ≥ 65 år med doser över 10 mg vortioxetin en gång dagligen (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Med tanke på sårbarheten hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion samt med hänsyn till den begränsade mängden data som finns beträffande användning av vortioxetin i dessa subpopulationer bör behandling av dessa patienter ske med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vortioxetin metaboliseras huvudsakligen via levern, primärt genom oxidering katalyserad av CYP2D6 och i mindre utsträckning av CYP 3A4/5 och CYP2C9 (se avsnitt 5.2).

Möjligheter för andra läkemedel att påverka vortioxetin

Irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare

Samtidig behandling med vortioxetin och irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare är kontraindicerat på grund av risken för serotonergt syndrom. Vortioxetin ska inte ges till patienter förrän 14 dagar efter avslutad behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare. Behandling med vortioxetin måste avslutas 14 dagar innan behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare påbörjas (se avsnitt 4.3).

Reversibel, selektiv MAO-A-hämmare (moklobemid)

Kombinationen vortioxetin med en reversibel och selektiv MAO-A-hämmare såsom moklobemid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om samtidig användning är nödvändig, ska det adderade läkemedlet ges med den lägsta dosen samt under noggrann observation efter symtom på serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

Kombinationen vortioxetin med en svag reversibel och icke-selektiv MAO-hämmare, såsom antibiotikumet linezolid, är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om samtidig användning är nödvändig, ska det adderade läkemedlet ges med den lägsta dosen samt under noggrann observation efter symtom på serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

Irreversibel, selektiv MAO-B-hämmare (selegilin, rasagilin)

Även om risken för serotonergt syndrom förväntas vara lägre för selektiva MAO-B-hämmare jämfört med MAO-A-hämmare, ska kombinationen vortioxetin med irreversibla MAO-B-hämmare, såsom selegilin eller rasagilin, användas med försiktighet. Vid samtidig användning är noggrann observation efter symtom på serotonergt syndrom nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Serotonergt verkande läkemedel

Samtidig administrering med serotonerga läkemedel t.ex. opioider (inklusive tramadol) och triptaner (inklusive sumatriptan) kan leda till serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

Johannesört

Samtidig användning av antidepressiva och växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan leda till fler biverkningar, inklusive serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

Antidepressiva med serotonerga effekter kan sänka kramptröskeln. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln [t.ex. antidepressiva (tricykliska, SSRI, SNRI), neuroleptika (fentiaziner, tioxantener och butyrofenoner), meflokin, bupropion och tramadol] (se avsnitt 4.4).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det föreligger ingen klinisk erfarenhet från samtidig behandling med vortioxetin och ECT, varför försiktighet rekommenderas.

CYP2D6-hämmare

Exponeringen av vortioxetin ökade med 2,3 för AUC när vortioxetin 10 mg/dag samadministrerades med bupropion (en kraftig CYP2D6-hämmare 150 mg två gånger dagligen) i 14 dagar till friska försökspersoner. Samadministrering resulterade i en högre förekomst av biverkningar när bupropion adderades till vortioxetin, än när vortioxetin adderades till bupropion. Beroende på den enskilda patientens svar kan en lägre dos vortioxetin övervägas om en kraftig CYP2D6-hämmare (t.ex. bupropion, kinidin, fluoxetin, paroxetin) adderas till vortioxetinbehandlingen (se avsnitt 4.2).

CYP3A4-hämmare, CYP2C9-hämmare och CYP2C19-hämmare

När vortioxetin lades till efter 6 dagar med ketokonazol 400 mg/dag (en CYP3A4/5 och P-glykoproteinhämmare) eller efter 6 dagar med flukonazol 200 mg/dag (en CYP2C9, CYP2C19 och CYP 3A4/5-hämmare) till friska försökspersoner observerades en ökning av vortioxetins AUC med 1,3 respektive 1,5. Ingen dosjustering är nödvändig.

En engångsdos av 40 mg omeprazol (CYP2C19-hämmare) uppvisade ingen hämmande effekt på vortioxetins farmakokinetik vid upprepad dosering till friska försökspersoner.

Interaktioner med CYP2D6 långsamma metaboliserare

Samadministrering av kraftiga CYP3A4-hämmare (såsom itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, conivaptan och många av HIV-proteashämmarna) och CYP2D6-hämmare (såsom flukonazol och amiodaron) till CYP2D6 långsamma metaboliserare (se avsnitt 5.2) har inte specifikt undersökts, men förväntas leda till en mer markant ökning i exponeringen av vortioxetin hos

dess patienter, jämfört med de måttliga effekter som beskrivs ovan. Beroende på den individuella patientens svar kan en lägre dos av vortioxetin övervägas om en stark hämmare av CYP3A4 eller CYP2C9 samadministreras till CYP2D6 långsamma metaboliserare.

Cytokrom P450-inducerare

När en engångsdos av 20 mg vortioxetin gavs efter 10 dagar med rifampicin 600 mg/dag (en bred inducerare av CYP-isozymer) till friska försökspersoner observerades en 72 % minskning av AUC för vortioxetin. Beroende på den individuella patientens svar kan en eventuell dosjustering övervägas om en bred cytokrom P450-inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) adderas till vortioxetin-behandlingen (se avsnitt 4.2).

Alkohol

Ingen effekt på vortioxetins eller etanols farmakokinetik observerades, inte heller sågs någon signifikant försämring, jämfört med placebo, när det gäller kognitiv funktion då en engångsdos om 20 mg eller 40 mg vortioxetin samadministrerades med etanol (0,6 g/kg) hos friska försökspersoner. Dock är intag av alkohol inte att rekommendera under behandling med antidepressiva.

Acetylsalicylsyra

Multipla doser acetylsalicylsyra 150 mg/dag uppvisade inga effekter på farmakokinetiken vid upprepad dosering av vortioxetin till friska försökspersoner.

Möjligheter för vortioxetin att påverka andra läkemedel

Antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel

Inga signifikanta effekter, jämfört med placebo, observerades på INR-, protrombin- eller plasma R-/S-warfarinvärden efter samtidig administrering av multipla doser vortioxetin med en jämn dos warfarin till friska försökspersoner. Dessutom observerades ingen signifikant hämmande effekt, jämfört med placebo, på trombocytaggregeringen eller farmakokinetiken hos acetylsalicylsyra eller salicylsyra, när acetylsalicylsyra 150 mg/dag samadministrerades med multipla doser vortioxetin till friska försökspersoner. Försiktighet ska dock iaktas när vortioxetin kombineras med orala antikoagulantia eller trombocythämmande läkemedel eller smärtstillande läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra (ASA) eller NSAID), på grund av en möjlig ökad risk för blödningar till följd av en farmakodynamisk interaktion (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450-substrat

Vortioxetin uppvisade ingen relevant potential in vitro för hämning eller inducering av cytokrom P450-isozymer (se avsnitt 5.2).

Efter administrering av multipla doser vortioxetin observerades ingen hämmande effekt hos friska försökspersoner för cytokrom P450-isozymerna CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinylostradiol, midazolam) eller CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfarin), CYP1A2 (koffein) eller CYP2D6 (dextrometorfan).

Inga farmakodynamiska interaktioner observerades. Vortioxetin orsakade ingen signifikant försämring av kognitiv funktion, jämfört med placebo, efter samadministrering av en engångsdos på 10 mg diazepam. Vortioxetin orsakade inga signifikanta effekter på mängden könshormoner, jämfört med placebo, efter samadministrering av vortioxetin och ett kombinerat oralt preventivmedel (etinylostradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Litium, tryptofan

Ingen kliniskt relevant effekt observerades vid steady-state exponering efter samadministrering av multipla doser vortioxetin till friska försökspersoner. Det förekommer dock rapporter om förstärkt effekt när antidepressiva läkemedel med serotonerga effekter har getts tillsammans med litium eller tryptofan, och vortioxetin ska därför användas med försiktighet tillsammans med dessa läkemedel.

Störningar vid läkemedelsscreening på urin

Falskt positiva provsvar på enzymimmunanalyser av urin har rapporterats för metadon hos patienter som har tagit vortioxetin. Positiva provsvar vid läkemedelsscreening på urin ska tolkas med försiktighet och bör bekräftas med hjälp av en annan analysteknik, t.ex. en kromatografisk metod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av vortioxetin hos gravida kvinnor. Djurstudier har uppvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Följande symtom kan uppträda hos det nyfödda barnet efter att modern använt serotonerga läkemedel sent under graviditet: andningssvårigheter, cyanos, apné, kramper, temperaturinstabilitet, matningssvårigheter, kräkningar, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperreflexi, tremor, diarréer, irritabilitet, letargi, ihållande gråt, somnolens och sömnsvårigheter. Dessa symtom kan bero på antingen serotonerga effekter eller utsättningssymtom. I en majoritet av fallen debuterade dessa komplikationer omedelbart eller inom 24 timmar efter partus.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN). Även om inga studier har undersökt sambandet med PPHN och behandling med vortioxetin kan denna möjliga risk inte uteslutas med hänsyn till den snarlika verkningsmekanismen (ökning av serotoninkoncentrationen).

Vortioxetin ska endast ges till gravida kvinnor om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Observationsdata har visat evidens för ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-läkemedel eller SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen. Inga studier har undersökt sambandet mellan vortioxetinbehandling och postpartumblödning, men det finns en potentiell risk med tanke på den närbesläktade verkningsmekanismen (se avsnitt 4.4).

Amning

Tillgängliga djurdata har visat att vortioxetin/vortioxetins metaboliter utsöndras i mjölk. Det förväntas att vortioxetin utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas.

Ett beslut måste tas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med vortioxetin efter att ha vägt nyttan med amning för barnet mot nyttan av behandling för kvinnan.

Fertilitet

I fertilitetsstudier hos kvinnliga och manliga råttor observerades inga effekter av vortioxetin på fertilitet, spermakvalitet eller parning (se avsnitt 5.3).

Humana fallrapporter från den besläktade läkemedelsklassen antidepressiva (SSRI) har påvisat en reversibel effekt på spermakvaliteten. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vortioxetin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner, men eftersom biverkningar som yrsel har rapporterats ska patienter iaktta försiktighet vid bilkörning och användning av tunga maskiner, särskilt i början av behandling med vortioxetin eller vid dosändring.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var illamående.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna listas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Listan är baserad på information från kliniska prövningar och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

ORGANSYSTEM	FREKVENS	BIVERKNING
Immunsystemet	Ingen känd frekvens*	Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens*	Hyperprolaktinemi, i vissa fall i samband med galaktorré
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens*	Hyponatremi
Psykiska störningar	Vanliga	Onormala drömmar
	Mindre vanliga	Hallucinationer
	Ingen känd frekvens*	Insomni
	Ingen känd frekvens*	Agitation, aggression (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Tremor
	Ingen känd frekvens*	Serotonergt syndrom Huvudvärk Akatisi Bruxism Trismus Restless legs syndrome
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
	Sällsynta	Mydriasis (vilket kan leda till trångvinkelglaukom/akut glaukom – se avsnitt 4.4)
Blodkärl	Mindre vanliga	Rodnad
	Ingen känd frekvens*	Blödning (inklusive kontusion, ekkymos, epistaxis och blödning från magtarmkanalen eller vagina)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Förstoppning Kräkningar Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Pruritus, inklusive generaliserad pruritus Hyperhidros
	Mindre vanliga	Nattsvevtningar
	Ingen känd frekvens*	Angioödem Urtikaria Hudutslag
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Ingen känd frekvens*	Utsättningssyndrom

* Baserat på fallstudier efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Illamående

Illamående var vanligtvis mildt till måttligt och uppkom under behandlingens första två veckor. Symtomen var vanligtvis övergående och ledde generellt inte till att behandlingen avslutades. Gastrointestinala biverkningar, såsom illamående, förekommer mer frekvent hos kvinnor än hos män.

Äldre

Vid doser ≥ 10 mg vortioxetin en gång dagligen var andelen patienter som inte fullföljde behandlingen i studierna högre hos patienter ≥ 65 år.

Vid doser om 20 mg vortioxetin en gång dagligen var incidensen av illamående och konstitution högre hos patienter ≥ 65 år (42 % respektive 15 %) än hos patienter < 65 år (27 % respektive 4 %) (se avsnitt 4.4).

Sexuell dysfunktion

I kliniska studier utvärderades sexuell dysfunktion med Arizona Sexual Experience Scale (ASEX). Doser om 5 till 15 mg visade ingen skillnad mot placebo. Dosen 20 mg vortioxetin förknippades dock med en ökning i sexuell dysfunktion (se avsnitt 5.1). Efter marknadsintroduktionen har fall av sexuell dysfunktion rapporterats vid doser av vortioxetin under 20 mg.

Klasseffekt

Epidemiologiska studier, främst utförda på patienter över 50 år eller äldre, visar en ökad risk för benfrakturer hos patienter som får ett läkemedel från de besläktade läkemedelsklasserna antidepressiva (SSRI eller TCA). Mekanismen bakom detta är okänd och det är inte känt om risken är relevant också för vortioxetin.

Pediatrisk population

I två dubbelblinda, placebokontrollerade studier fick totalt 304 barn i åldern 7 till 11 år och 308 ungdomar i åldern 12 till 17 år med egentlig depression behandling med vortioxetin.

Biverkningsprofilen för vortioxetin för barn och ungdomar liknade generellt sett vad som observerats för vuxna, förutom en högre incidens av buksmärtelaterade händelser och suicidtankar speciellt för ungdomar, jämfört med vuxna (se avsnitt 5.1).

Två öppna långtids förlängningsstudier utfördes med vortioxetindoser på 5 till 20 mg/dag och med en behandlingstid på 6 månader (N=662) respektive 18 månader (N=94). Sammantaget var säkerhets- och tolerabilitetsprofilen för vortioxetin i den pediatrika populationen efter långvarig användning jämförbar med vad som observerats efter korttidsanvändning.

Symtom vid utsättning av vortioxetinbehandling

I de kliniska studierna har utsättningssymtom utvärderats systematiskt efter abrupt utsättning av vortioxetinbehandling. Det förelåg ingen kliniskt relevant skillnad jämfört med placebo vad gäller incidensen eller arten av utsättningssymtom efter behandling med vortioxetin (se avsnitt 5.1). Fall med utsättningssymtom har rapporterats efter marknadsintroduktionen och har innefattat symtom som yrsel, huvudvärk, känselrubbingar (inklusive parestesi och förnimmelse av elektriska stötar), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet), illamående och/eller kräkningar, ångest, irritabilitet, agitation, trötthet och tremor. Dessa symtom kan uppträda inom den första veckan efter utsättning av vortioxetin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Intag av vortioxetin i dosintervallet 40 mg till 75 mg i kliniska prövningar förvärrade följande biverkningar: illamående, postural yrsel, diarré, magbesvär, allmän pruritus, somnolens och rodnad.

Erfarenheter efter godkännandet för försäljning rör huvudsakligen överdoser av vortioxetin upp till 80 mg. I flertalet av fallen rapporterades inga symtom eller milda symtom. De vanligast rapporterade symtomen var illamående och kräkningar.

Det finns begränsad erfarenhet av överdoser av vortioxetin över 80 mg. Krampanfall och serotonergt syndrom har rapporterats efter doser flera gånger högre än det terapeutiska dosintervallet.

Behandling

Hantering av överdos ska bestå av behandling av kliniska symtom och lämplig övervakning. Medicinsk uppföljning i specialiserad vård rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika; Övriga antidepressiva, ATC-kod: N06AX26

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för vortioxetin tros vara relaterad till dess direkta modulering av serotonerg receptoraktivitet och hämning av serotonin(5-HT)-transportören. Icke-kliniska data indikerar att vortioxetin är en 5-HT₃, 5-HT₇ och 5-HT_{1D} receptorantagonist, 5-HT_{1B} partiell receptoragonist, 5-HT_{1A} receptoragonist och hämmare av serotonin(5-HT)-transportören, vilket leder till modulering av neurotransmissionen i flera system, inklusive främst de serotonerga, men antagligen också de noradrenerga, dopaminerga, histaminerga, acetylkolinerga, GABAminerga och glutaminerga systemen. Denna multimodala aktivitet anses svara för de antidepressiva och anxiolytiska effekterna och förbättringen i kognitiv funktion, inlärning och minne som observerats hos vortioxetin i djurstudier. Det specifika bidraget av varje individuellt mål till den observerade farmakodynamiska profilen förblir dock oklart och försiktighet ska iakttas vid extrapolering av djurdata till människa.

Hos människa har två positron emission tomografi (PET) studier utförts där serotonin(5-HT)-transportörligander har använts (¹¹C-MADAM eller ¹¹C-DASB) för att kvantifiera serotonin(5-HT)-transportörockupansen i hjärnan över olika dosnivåer. Genomsnittlig serotonin(5-HT)-transportörockupans i *raphe nuclei* var ungefär 50 % vid 5 mg/dag, 65 % vid 10 mg/dag och ökade till över 80 % vid 20 mg/dag.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet hos vortioxetin har studerats i ett kliniskt prövningsprogram som inkluderade mer än 6 700 patienter med egentlig depression, av vilka mer än 3 700 behandlades med vortioxetin i korttidsstudier (≤12 veckor) av egentlig depression. Tolv dubbelblinda, placebokontrollerade, 6/8-veckors studier med fixerad dos har utförts för att undersöka vortioxetins korttidseffekt vid egentlig depression hos vuxna (inklusive äldre). Vortioxetins effekt uppvisades hos minst en doseringsgrupp i 9 av 12 studier, med minst en 2-poängs skillnad jämfört med placebo i Montgomery och Åsberg depressionsskattningsskala (MADRS) eller Hamilton depressionsskattningsskala 24-item (HAM-D₂₄) totalpoäng. Detta understöddes av klinisk relevans, som demonstrerades med andelen responders och remitterter och förbättring i Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I) poäng. Effekten av vortioxetin ökade med ökad dos.

Effekten av de enskilda studierna understöddes av meta-analysen (MMRM) av medelförändringen från baslinjen i MADRS totalpoäng vid vecka 6/8 i de placebokontrollerade korttidsstudierna hos vuxna. I meta-analysen var den totala medelskillnaden statistiskt signifikant, jämfört med placebo:

-2,3 poäng ($p = 0,07$), -3,6 poäng ($p < 0,001$) och -4,6 poäng ($p < 0,001$) för doserna 5, 10 respektive 20 mg/dag; dosen 15 mg/dag skilde sig inte från placebo i meta-analysen, men medelskillnaden jämfört med placebo var -2,6 poäng. Vortioxetins effekt understöddes av den poolade responder-analysen, i vilken andelen responders sträckte sig från 46 % till 49 % för vortioxetin jämfört med 34 % för placebo ($p < 0,01$; NRI analysis).

Dessutom uppvisade vortioxetin i intervallet 5-20 mg/dag effekt på ett brett spann av depressiva symtom (utvärderat genom förbättring i alla MADRS single-item poäng).

Effekten av vortioxetin 10 eller 20 mg/dag uppvisades i en 12-veckors, dubbelblind, flexibel dos jämförande studie med agomelatin 25 eller 50 mg/dag hos patienter med egentlig depression. Vortioxetin var statistiskt signifikant bättre än agomelatin, mätt som förbättring i MADRS totalpoäng och understöddes av klinisk relevans, vilket uppvisades genom andelen responders och remitterter och förbättring i CGI-I.

Bibehållen effekt

Bibehållen antidepressiv effekt demonstrerades med en återfallspreventionsstudie. Patienter i remission efter en initial 12-veckors öppen behandlingsperiod med vortioxetin randomiserades till vortioxetin 5 eller 10 mg/dag eller placebo och observerades för återfall under en dubbelblind period om minst 24 veckor (24-64 veckor). Vortioxetin var överlägset bättre ($p=0,004$) än placebo på det primära outcome-måttet, den tid det tar att återfalla i egentlig depression, med en hazard ratio på 2,0; risken att återfalla var alltså två gånger högre i placebogruppen än i vortioxetingruppen.

Äldre

I en 8-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad, fixerad dos studie på deprimerade äldre patienter (≥ 65 år, $n=452$, av vilka 156 behandlades med vortioxetin), var vortioxetin 5 mg överlägset placebo då förbättringen mättes med MADRS och HAM-D₂₄ totalpoäng. Vortioxetins effekt sågs som en 4,7 poängs skillnad mot placebo i MADRS totalpoäng vid vecka 8 (MMRM analys).

Patienter med allvarlig depression eller med depression och höga nivåer av ångestsymtom

Hos allvarligt deprimerade patienter (baslinje MADRS totalpoäng ≥ 30) och hos deprimerade patienter med en hög nivå av ångestsymtom (baslinje HAM-A totalpoäng ≥ 20) demonstrerade vortioxetin effekt också i korttidsstudier hos vuxna (den totala medelskillnaden jämfört med placebo i MADRS totalpoäng vid vecka 6/8 sträckte sig från 2,8 till 7,3 respektive 3,6 till 7,3 poäng (MMRM analys)). I den dedikerade studien på äldre uppvisade vortioxetin effekt även hos dessa patienter. Bibehållen antidepressiv effekt demonstrerades också i denna patientpopulation i den långtids-återfallsföbyggande studien.

Effekter av vortioxetin på poäng från Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (objektiva mått) och Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) och Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (subjektiva mått)
Effekten av vortioxetin (5-20 mg/dag) har undersökts hos patienter med egentlig depression i två korttids placebokontrollerade studier hos vuxna samt i en studie hos äldre.

Vortioxetin hade en statistisk signifikant effekt jämfört med placebo på Digit Symbol Substitution Test (DSST) med värden från $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) till 4,26 ($p < 0,0001$) i de två vuxenstudierna och $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) i studien på äldre patienter. I meta-analyserna (ANCOVA, LOCF) av genomsnittlig ändring från baslinje av antal korrekta symboler mätt med DSST, som utförts i alla 3 studierna, skiljde sig vortioxetin från placebo ($p < 0,05$) med en standardiserad effektstorlek på 0,35. Vid justering för MADRS ändring, visade den totala poängen i meta-analysen av samma studier att vortioxetin skiljde sig från placebo ($p < 0,05$) med en standardiserad effektstorlek på 0,24.

En studie bedömde effekten av vortioxetin på funktionell kapacitet genom att använda University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetin skiljde sig statistiskt från placebo med resultat på 8,0 poäng för vortioxetin mot 5,1 poäng för placebo ($p = 0,003$).

I en studie var vortioxetin överlägsen placebo på subjektiva mått, utvärderat genom Perceived Deficits Questionnaire med resultat på -14,6 för vortioxetin och -10,5 för placebo ($p = 0,002$). Vortioxetin skiljde sig inte från placebo på subjektiva mått då det utvärderades med Cognitive and Physical Functioning Questionnaire med resultat på -8,1 för vortioxetin och -6,9 för placebo ($p = 0,086$).

Tolerabilitet och säkerhet

Säkerheten och tolerabiliteten för vortioxetin har fastställts i korttids- och långtidsstudier över ett doseringsintervall om 5 till 20 mg/dag. För information om biverkningar, se avsnitt 4.8.

Vortioxetin ökade inte förekomsten av insomni eller somnolens jämfört med placebo.

I kliniska korttids- och långtids placebokontrollerade studier utvärderades möjliga utsättningssymtom systematiskt efter abrupt avslut av vortioxetinbehandlingen. Det förelåg ingen kliniskt relevant skillnad jämfört med placebo i förekomst eller grad av utsättningssymtom efter varken korttidsstudie (6-12 veckor) eller långtidsstudie (24-64 veckor) med vortioxetin.

Incidensen av självrapporterade sexuella biverkningar var låg och likvärdig med placebo i kliniska kort- och långtidsstudier med vortioxetin. I studier där Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) användes, observerades ingen signifikant skillnad i behandlingsutlöst sexuell dysfunktion (treatment emergent sexual dysfunction, TESD), och ASEX totalpoäng uppvisade ingen kliniskt relevant skillnad jämfört med placebo för symtom på sexuell dysfunktion vid vortioxetindoser om 5 till 15 mg/dag. För dosen 20 mg/dag sågs en ökning i TESD jämfört med placebo (en skillnad i incidens på 14,2 %, 95 % KI [1,4; 27,0]).

Vortioxetins effekt på den sexuella funktionen utvärderades ytterligare i en 8-veckors, dubbelblind, jämförande flexibel dosstudie ($n = 424$) med escitalopram hos patienter som hade behandlats i minst 6 veckor med ett SSRI-preparat (citalopram, paroxetin eller sertralin) och med en låg nivå av depressiva symtom (baslinje CGI-S ≤ 3) samt TESD inducerad av den tidigare SSRI-behandlingen. Vortioxetin 10-20 mg/dag gav statistiskt signifikant mindre TESD än escitalopram 10-20 mg/dag med förändringen av CSFQ-14-totalsumman (2,2 poäng, $p = 0,013$) vecka 8 som mått. Andelen responders var inte signifikant annorlunda i vortioxetingroupen (162 (74,7 %)) jämfört med escitalopramgruppen (137 (66,2 %)) vecka 8 (OR 1,5 ($p = 0,057$)). Den antidepressiva effekten bibehölls i båda behandlingsgrupperna.

Jämfört med placebo hade vortioxetin ingen effekt på kroppsvikt, hjärtfrekvens eller blodtryck i kliniska kort- och långtidsstudier.

Inga kliniskt signifikanta förändringar observerades vid utvärdering av lever eller njure i kliniska studier.

Vortioxetin har inte uppvisat någon kliniskt signifikant effekt på EKG parametrar, inklusive QT, QTc, PR och QRS intervall, hos patienter med egentlig depression. I en omfattande QTc studie hos friska försökspersoner med doser upp till 40 mg dagligen observerades ingen potential för förlängning av QTc intervallet.

Pediatrisk population

Två korttids, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade effekt- och säkerhetsstudier med aktiv referenssubstans (fluoxetin) och fast dos (vortioxetin 10 mg/dag och 20 mg/dag) utfördes; en på barn i åldern 7 till 11 år med MDD och en på ungdomar i åldern 12 till 17 år med MDD. Studierna inkluderade en 4-veckors, enkelblind, placebokontrollerad inledningsperiod med standardiserad psykosocial intervention (behandlade patienter i barnstudie $N=677$, ungdomsstudie $N=777$) och endast icke-responders från inledningsperioden randomiserades (barnstudie $N=540$, ungdomsstudie $N=616$).

I studien på barn i åldern 7 till 11 år skilde sig den genomsnittliga effekten av de två vortioxetindoserna 10 och 20 mg/dag inte statistiskt signifikant från placebo baserat på totalpoängen för Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) vid vecka 8, inte heller den aktiva referensen (fluoxetin 20 mg/dag), och inte heller visade de individuella vortioxetindoserna (10 och 20 mg/dag) någon nominellt signifikant skillnad från placebo. I allmänhet liknade biverkningsprofilen

för vortioxetin hos barn den som sågs hos vuxna, förutom den högre incidensen av buksmärtor som rapporterats hos barn.

Utsättning på grund av biverkningar var 2,0 % hos patienter som behandlades med vortioxetin 20 mg/dag, 1,3 % för vortioxetin 10 mg/dag, 0,7 % för placebo och ingen utsättning för fluoxetin. De vanligast rapporterade biverkningarna i vortioxetinbehandlingsgrupperna var illamående, huvudvärk, kräkningar, yrsel och buksmärtor. Incidensen av illamående, kräkningar och buksmärtor var högre i vortioxetingrupperna än i placebogruppen. Suicidtankar och självmordsbeteende rapporterades som biverkningar under den 4 veckor långa enkelblinda inledningsperioden (placebo 2/677 [0,3 %]) och under den 8 veckor långa behandlingsperioden (vortioxetin 10 mg/dag 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Dessutom rapporterades händelsen "ospecifika aktiva suicidtankar" i C-SSRS hos 5 patienter under den 8 veckor långa behandlingsperioden (vortioxetin 20 mg/dag 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] och fluoxetin 3/82 [3,7 %]). Suicidtankar och beteende mätt med Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var liknande mellan behandlingsgrupperna.

Baserat på totalpoängen på CDRS-R-skalan (Children's Depression Rating Scale-Revised) var varken vortioxetin 10 mg/dag eller vortioxetin 20 mg/dag statistiskt signifikant bättre än placebo i studien på ungdomar i åldern 12 till 17 år. Den aktiva referenssubstanten (fluorexetin 20 mg/dag) skiljde sig statistiskt sett från placebo avseende totalpoängen på CDRS-R-skalan. Biverkningsprofilen för vortioxetin för ungdomarna liknade generellt sett den profil som setts för vuxna, förutom en högre incidens av inrapporterade buksmärtor och suicidtankar för ungdomarna än för vuxna. Behandlingen sattes i större utsträckning ut på grund av biverkningar (främst suicidtankar, illamående och kräkningar) hos de patienter som fick vortioxetin 20 mg/dag (5,6 %), jämfört med vortioxetin 10 mg/dag (2,7 %), fluoxetin (3,3 %) och placebo (1,3 %). De oftast inrapporterade biverkningarna i behandlingsgrupperna med vortioxetin var illamående, kräkningar och huvudvärk. Suicidtankar och suicidbeteende inrapporterades som biverkningar under både den 4 veckor långa enkelblinda introduktionsperioden (placebo 13/777 [1,7 %]) och under den 8 veckor långa behandlingsperioden (vortioxetin 10 mg/dag 2/147 [1,4 %], vortioxetin 20 mg/dag 6/161 [3,7 %], fluoxetin 6/153 [3,9 %] och placebo 0/154 [0 %]). Suicidtankar och suicidbeteende som mättes med C-SSRS-skalan var liknande i samtliga behandlingsgrupper.

Vortioxetin ska inte användas till pediatrika patienter (under 18 års ålder) med egentlig depression (se avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller vortioxetin för barn under 7 år med egentlig depression (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vortioxetin absorberas långsamt men väl efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration nås inom 7 till 11 timmar. Efter upprepad dosering av 5, 10 eller 20 mg/dag, observerades genomsnittliga C_{max} -värden på 9 till 33 ng/ml. Den absoluta biotillgängligheten är 75 %. Ingen påverkan på farmakokinetiken observerades efter intag av föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym (V_{ss}) är 2600 l, vilket indikerar omfattande extravaskulär distribution. Vortioxetin binds till hög grad till plasmaproteiner (98 till 99 %) och bindningen verkar vara oberoende av vortioxetins plasmakoncentration.

Metabolism

Vortioxetin metaboliseras huvudsakligen via levern, främst genom oxidering katalyserad av CYP2D6 och i mindre utsträckning CYP3A4/5 och CYP2C9, samt efterföljande konjugering av glukuronsyra.

I interaktionsstudierna observerades ingen hämmande eller inducerande effekt av vortioxetin på CYP-isozymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5 (se avsnitt 4.5). Vortioxetin är ett svagt P-gp substrat och hämmare. Vortioxetins huvudsakliga metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Genomsnittlig elimineringshalveringstid och oralt clearance är 66 timmar respektive 33 l/h. Ungefär 2/3 av de inaktiva vortioxetinmetaboliterna utsöndras i urinen och ungefär 1/3 i feces. Endast försumbara mängder vortioxetin utsöndras i feces. Steady-state plasmakoncentrationer uppnås vid ungefär 2 veckor.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken är linjär och tidsberoende i det studerade doseringsintervallet (2,5 till 60 mg/dag).

I enlighet med halveringstiden är ackumuleringsindex 5 till 6 baserat på AUC_{0-24h} efter upprepade doser om 5 till 20 mg/dag.

Särskilda doseringsgrupper

Äldre

Hos äldre friska försökspersoner (≥ 65 år; $n=20$) ökade exponeringen av vortioxetin med upp till 27 % ($C_{\max}$ och AUC) jämfört med unga friska kontrollpersoner (≤ 45 år) efter upprepade doser om 10 mg/dag. Den lägsta effektiva dosen om 5 mg vortioxetin en gång dagligen ska alltid användas som startdos hos patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.2). Försiktighet ska emellertid iakttas när äldre patienter behandlas med doser högre än 10 mg vortioxetin en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Efter en engångsdos på 10 mg vortioxetin ledde nedsatt njurfunktion, uppskattad enligt Cockcroft-Gault formeln (mild, måttlig eller kraftig; $n=8$ per grupp), till marginella ökningar i exponeringen (upp till 30 %), jämfört med friska matchade kontroller. Hos patienter med terminal njursvikt (ESRD) förlorades endast en liten andel vortioxetin i dialys (AUC och $C_{\max}$ var 13 % respektive 27 % lägre; $n=8$) efter en engångsdos på vortioxetin 10 mg. Ingen dosjustering behövs baserat på njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter ($N = 6-8$) med milt, måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A, B respektive C) jämfördes med friska frivilliga. Förändringarna i AUC var mindre än 10 % lägre hos patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion och 10 % högre hos dem med allvarligt nedsatt leverfunktion. Förändringarna i $C_{\max}$ var mindre än 25 % lägre i alla grupper. Ingen dosjustering behövs baserat på leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP2D6-genotyper

Vortioxetins plasmakoncentration var ungefär två gånger högre hos CYP2D6 långsamma metaboliserare än hos snabba metaboliserare. Samadministrering av en kraftig CYP3A4/2C9-hämmare till CYP2D6 långsamma metaboliserare kan potentiellt resultera i högre exponering (se avsnitt 4.5).

Hos CYP2D6 ultra-snabba metaboliserare låg plasmakoncentrationerna av vortioxetin 10 mg/dag mellan de koncentrationer som observerades hos normala metaboliserare vid 5 mg/dag och 10 mg/dag. Beroende på patientens individuella svar kan en dosjustering övervägas (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för vortioxetin hos pediatrika patienter med egentlig depression efter oral administrering av 5 till 20 mg/dag en gång om dagen beskrevs med hjälp av populationsmodelleringsanalyser baserade på data från en farmakokinetisk studie (7–17 år) och två studier av effekt och säkerhet (7–17 år). Farmakokinetiken för vortioxetin hos de pediatrika patienterna liknade den som observerats hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Administrering av vortioxetin i generella toxicitetsstudier hos mus, råtta och hund var huvudsakligen associerat med CNS-relaterade kliniska tecken. Dessa inkluderade salivutsöndring (råtta och hund),

dilatation av pupillen (hund) och två händelser med kramper hos hundar i det allmänna toxicitetsprogrammet. En ingen-effekt-nivå för kramper fastställdes med en korresponderande säkerhetsmarginal på 5 med hänsyn till den maximalt rekommenderade dosen på 20 mg/dag. Målorgan var begränsade till njurar (råtta) och lever (möss och råttor). Förändringarna i njure hos råttor (glomerulonefrit, renal tubulär obstruktion, kristallint material i renala tubuli) och i levern hos möss (hepatocellulär hypertrofi, hepatocyt nekros, gallgångshyperplasi, kristallint material i gallgångarna) sågs vid exponering motsvarande mer än 10-faldig (möss) och 2-faldig (råttor) human exponering vid den maximalt rekommenderade dosen 20 mg/dag. Dessa observationer sammankopplades huvudsakligen till gnagarspecifik vortioxetin-relaterad kristallin materialobstruktion hos renala tubuli respektive gallgångarna, och anses innebära låg risk för människor.

Vortioxetin uppvisade inte genotoxicitet i ett flertal standardtester *in vitro* och *in vivo*.

Baserat på resultat från konventionella 2-års karcinogenicitets-studier hos mus eller råtta anses vortioxetin inte orsaka någon risk för karcinogenicitet hos människor.

Vortioxetin hade ingen effekt på råttors fertilitet, parning, produktionsorgan, spermamorfologi och motilitet. Vortioxetin var inte teratogen hos råttor eller kaniner, men reproduktionstoxicitet i form av effekter på fostrets födelsevikt och försenad benbildning observerades hos råtta vid exponering motsvarande mer än 10-faldig human exponering vid den maximalt rekommenderade terapeutiska dosen 20 mg/dag. Liknande effekter observerades hos kanin vid subterapeutisk exponering.

I en pre- och postnatal studie hos råtta associerades vortioxetin med ökad valpdödighet, minskad kroppsvikt och försenad utveckling av valparna i doser som inte resulterade i maternell toxicitet och med associerad exponering liknande den som uppnås hos människor vid administrering av vortioxetin 20 mg/dag (se avsnitt 4.6).

Vortioxetinrelaterat material överfördes till mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt 4.6). I en toxicitetsstudie hos juvenila råttor var alla behandlingsrelaterade upptäckter med vortioxetin förenliga med de som noterats hos vuxna djur.

Studier för bedömning av miljörisk har visat att vortioxetin kan vara persistent, bioackumulerande och toxiskt för miljön (risk för fisk). Dock anses den rekommenderade användningen av vortioxetin orsaka försumbar risk för vatten- och landmiljö (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Cellulosa, mikrokristallin

Natriumstärkelseglykolat

Hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol

Titandioxid (E171)

Järnoxid, röd (E172) – endast i 5 mg, 15 mg och 20 mg filmdragerade tabletter

Järnoxid, gul (E172) – endast i 10 mg och 15 mg filmdragerade tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Icke-perforerat, kalenderförpackningsblister eller perforerat blister (PVC/PVDC//Al): 14, 28 och 98 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 44237

10 mg: 44238

15 mg: 44239

20 mg: 44240

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.8.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.