

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BROXELTIA - οδηγίες από THERAPIA.GR

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Broxeltia 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Broxeltia 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Broxeltia 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Broxeltia 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει vortioxetine hydrobromide ισοδύναμη με 20 mg vortioxetine.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Broxeltia 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «5» στη μία όψη και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη όψη, διαστάσεων 8,7 x 6,1 mm.

Broxeltia 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «10» στη μία όψη και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη όψη, διαστάσεων 8,7 x 6,1 mm.

Broxeltia 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «15» στη μία όψη και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη όψη, διαμέτρου 6,1 mm.

Broxeltia 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινα, οβάλ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με την ένδειξη «20» στη μία όψη και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη όψη, διαστάσεων 8,7 x 6,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Broxelitia ενδείκνυται για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί στο μέγιστο των 20 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως ή να μειωθεί στο ελάχιστο των 5 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως.

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

Διακοπή της θεραπείας

Μπορεί να εξεταστεί η σταδιακή μείωση της δοσολογίας ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συμπτωμάτων διακοπής (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να παρέχουν συγκεκριμένες συστάσεις για ένα χρονοδιάγραμμα μειούμενης δοσολογίας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Broxelitia.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί χαμηλότερη δόση της vortioxetine εάν στη θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (π.χ., βουπροπιόνη, κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί προσαρμογή της δόσης της vortioxetine εάν στη θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ένας ευρέως φάσματος επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 (π.χ., ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Broxelitia δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας κάτω των 18 ετών) με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) επειδή δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Η ασφάλεια του Broxelitia σε παιδιατρικούς ασθενείς περιγράφεται στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική ή ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Broxeltia προορίζεται για από του στόματος χρήση.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Ταυτόχρονη χρήση με μη εκλεκτικούς αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) ή εκλεκτικούς αναστολείς της MAO-A (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Το Broxeltia δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 7 έως 17 ετών με MDD επειδή δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1). Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της vortioxetine σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, εκτός από υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συμβάντων σχετιζόμενων με κοιλιακό άλγος, και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτοκτονικού ιδεασμού, ειδικά στους εφήβους, σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1). Σε κλινικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, παρατηρήθηκε πιο συχνά συμπεριφορά σχετιζόμενη με αυτοκτονία (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρικότητα (κυρίως επιθετικότητα, εναντιωματική συμπεριφορά, θυμός) από ό,τι σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός επιμένει έως ότου επέλθει σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μην επέλθει βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων ή και περισσότερο της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου εμφανιστεί τέτοια βελτίωση. Αποτελεί γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης.

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

Η στενή επίβλεψη των ασθενών, ιδιαίτερα όσων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία, ειδικά την πρώιμη θεραπεία και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

Επιληπτικές κρίσεις

Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν δυνητικό κίνδυνο με τα αντικαταθλιπτικά. Ως εκ τούτου, η έναρξη

της θεραπείας με vortioxetine θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς με ασταθή επιληψία (βλ. παράγραφο 4.5). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε κάθε ασθενή που εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις ή για τον οποίο παρουσιάζεται αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων.

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

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

Στα συμπτώματα του Συνδρόμου Σεροτονίνης περιλαμβάνονται μεταβολές της νοητικής κατάστασης (π.χ., διέγερση, ψευδαισθήσεις, κώμα), αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (π.χ., ταχυκαρδία, ασταθής αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ., υπεραντανακλαστικότητα, ασυνέργεια) και/ή γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ., ναυτία, έμετος, διάρροια). Εάν συμβεί αυτό, η θεραπεία με vortioxetine θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει συμπτωματική θεραπεία.

Μανία/υπομανία

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

Επιθετικότητα/διέγερση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, συμπεριλαμβανομένης της vortioxetine, ενδέχεται να εμφανίσουν επίσης αισθήματα επιθετικότητας, θυμού, διέγερσης και ευερεθιστότητας. Η κατάσταση του ασθενή και η κατάσταση της νόσου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να προειδοποιούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή, εάν εμφανιστεί ή επιδεινωθεί η επιθετική συμπεριφορά/διέγερση.

Αιμορραγία

Αιμορραγικές ανωμαλίες, όπως εκχυμώσεις, πορφύρα και άλλα αιμορραγικά συμβάντα, όπως γαστρεντερική ή γυναικολογική αιμορραγία έχουν αναφερθεί σπάνια με τη χρήση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση, συμπεριλαμβανομένης της vortioxetine. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)/εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs) ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά τον τοκετό, και ο κίνδυνος αυτός θα μπορούσε δυνητικά να ισχύει και για τη vortioxetine (βλ. παράγραφο 4.6). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά και/ή φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων [π.χ., άτυπα αντιψυχωσικά και φαινοθειαζίνες, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)] (βλ. παράγραφο 4.5) και σε ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές διαθέσεις/διαταραχές.

Υπονατραιμία

Υπονατραιμία, πιθανώς λόγω απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει αναφερθεί σπάνια με τη χρήση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση (SSRIs, SNRIs). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, όπως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα

που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπονατριαιμία.

Η διακοπή της vortioxetine θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με συμπτωματική υπονατριαιμία και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη ιατρική παρέμβαση.

Γλαύκωμα

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

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

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

Το Broxeltia περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Ενδεχόμενο επίδρασης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη vortioxetine

Μη αναστρέψιμοι, μη εκλεκτικοί MAOIs

Λόγω του κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης, η vortioxetine αντενδείκνυται σε οποιονδήποτε συνδυασμό με μη αναστρέψιμους μη εκλεκτικούς MAOIs. Η vortioxetine δεν πρέπει να ξεκινά για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο μη εκλεκτικό MAOI. Η vortioxetine θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με έναν μη αναστρέψιμο μη εκλεκτικό MAOI (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστρέψιμος, εκλεκτικός αναστολέας της MAO-A (μοκλοβεμίδη)

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

Αναστρέψιμος, μη εκλεκτικός MAOI (λινεζολίδη)

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

παράγραφο 4.4).

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

Αν και αναμένεται χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης με τους εκλεκτικούς αναστολείς της MAO-B από ό,τι με αναστολείς της MAO-A, ο συνδυασμός της vortioxetine με μη αναστρέψιμους αναστολείς της MAO-B, όπως η σελεργιλίνη ή η ρασαγιλίνη, θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση για εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Υπεरिकόν το διάτρητον (St. John's wort)

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον ουδό εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων

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

ECT (ηλεκτροσπασμοθεραπεία)

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

Αναστολείς CYP2D6

Η έκθεση στη vortioxetine αυξήθηκε κατά 2,3 φορές για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά τη συγχορήγηση vortioxetine 10 mg/ημέρα με βουπροπιόνη (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP2D6 150 mg δις ημερησίως) για 14 ημέρες σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση οδήγησε σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όταν η βουπροπιόνη προστέθηκε σε vortioxetine παρά όταν η vortioxetine προστέθηκε σε βουπροπιόνη.

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί χαμηλότερη δόση της vortioxetine εάν στη θεραπεία με vortioxetine προστεθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (π.χ., βουπροπιόνη, κινιδίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9, και αναστολείς CYP2C19

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

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

Αλληλεπιδράσεις σε άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (όπως η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη, η τελθρομυκίνη, η νεφαζοδόνη, η κονιβαπτάνη και πολλοί από τους αναστολείς της

HIV πρωτεάσης) και αναστολέων του CYP2C9 (όπως η φλουκοναζόλη και η αμιωδαρόνη) σε άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 (βλ. παράγραφο 5.2) δεν έχει διερευνηθεί ειδικά, αλλά αναμένεται ότι θα οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στη vortioxetine σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με την μέτρια επίδραση που περιγράφεται παραπάνω.

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί χαμηλότερη δόση της vortioxetine εάν ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 ή CYP2C9 συγχωρηθεί σε άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450

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

Οινόπνευμα

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

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

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

Ενδεχόμενο επίδρασης της vortioxetine σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στις τιμές INR, προθρομβίνης ή R-/S-βαρφαρίνης στο πλάσμα μετά από συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων vortioxetine με σταθερές δόσεις βαρφαρίνης σε υγιή άτομα. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε σημαντική ανασταλτική επίδραση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων ή τη φαρμακοκινητική του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή του σαλικυλικού οξέος κατά τη συγχωρήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος 150 mg/ημέρα μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων vortioxetine σε υγιή άτομα. Ωστόσο, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η vortioxetine συνδυάζεται με από του στόματος αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο (π.χ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή NSAIDs), λόγω ενός δυνητικά αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας που αποδίδεται σε φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα του κυτοχρώματος P450

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

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

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική έκπτωση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, της γνωσιακής λειτουργίας για τη vortioxetine μετά από συγχωρήγηση με μια εφάπαξ δόση 10 mg διαζεπάμης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, στα επίπεδα των ορμονών του φύλου μετά από συγχωρήγηση

vortioxetine με συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό (αιθινυλοιστραδιόλη 30 μg/λεβονοργεστρέλη 150 μg).

Λίθιο, τρυπτοφάνη

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική επίδραση κατά τη διάρκεια έκθεσης σε λίθιο σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από συγχορήγηση με πολλαπλές δόσεις vortioxetine σε υγιή άτομα. Ωστόσο, υπήρξαν αναφορές ενισχυμένων επιδράσεων κατά την χορήγηση αντικαταθλιπτικών με σεροτονινεργική δράση μαζί με λίθιο ή τρυπτοφάνη, ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της vortioxetine με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Παρεμβολές στις εξετάσεις ούρων για φάρμακα

Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ενζυμικούς ανοσοπροσδιορισμούς ούρων για μεθαδόνη σε ασθενείς που έχουν λάβει vortioxetine. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ερμηνεία των θετικών αποτελεσμάτων των εξετάσεων ούρων για φάρμακα, και θα πρέπει να εξετάζεται η επιβεβαίωση με εναλλακτική αναλυτική τεχνική (π.χ., χρωματογραφικές μεθόδους).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της vortioxetine σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρήση SSRIs στην κύηση, ιδιαίτερα κατά τα όψιμα στάδια της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμμένουσας πνευμονικής υπέρτασης του νεογνού (PPHN). Παρόλο που μελέτες δεν έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση της PPHN με τη θεραπεία με vortioxetine, αυτός ο δυνητικός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό μηχανισμό δράσης (αύξηση των συγκεντρώσεων της σεροτονίνης).

Το Broxeltia θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Δεδομένα παρατήρησης έχουν παράσχει στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο (μικρότερο από το διπλάσιο) αιμορραγίας μετά τον τοκετό μετά από έκθεση σε SSRI ή SNRI εντός του μήνα πριν από τη γέννηση. Παρόλο που μελέτες δεν έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση της θεραπείας με vortioxetine και της αιμορραγίας μετά τον τοκετό, ο δυνητικός κίνδυνος είναι υπαρκτός, λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικό μηχανισμό δράσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

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

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

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

τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους δεν έδειξαν επίδραση της vortioxetine στη γονιμότητα, την ποιότητα του σπέρματος ή την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αναφορές περιπτώσεων σε ανθρώπους με φαρμακευτικά προϊόντα από τη σχετική φαρμακολογική κατηγορία των αντικαταθλιπτικών (SSRIs) έχουν δείξει επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος που είναι αναστρέψιμη. Μέχρι σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί επιπτώσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΟΡΓΑΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές*	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Μη γνωστές	Υπερπρολακτιναιμία, σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με γαλακτόρροια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μη γνωστές *	Υπονατρίαμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Μη φυσιολογικά όνειρα
	Μη γνωστές *	Αϋπνία
	Μη γνωστές *	Διέγερση, επιθετικότητα (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Τρόμος
	Μη γνωστές*	Σύνδρομο Σεροτονίνης, Κεφαλαλγία, Ακαθυσία, Βρουξισμός, Τρισμός, Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Θάμβος όρασης
	Σπάνιες	Μυδρίαση (η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας – βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ερυθρίαση
	Μη γνωστές*	Αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης της θλάσης, της εκχύμωσης, της επίσταξης, της γαστρεντερικής ή της κοιλιακής αιμορραγίας)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Έμετος, Δυσπεψία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Κνησμός, συμπεριλαμβανομένου του γενικευμένου κνησμού, Υπεριδρωσία
	Όχι συχνές	Νυκτερινοί ιδρώτες
	Μη γνωστές*	Αγγειοοίδημα, Κνίδωση, Εξάνθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μη γνωστές*	Σύνδρομο διακοπής

* Βάσει περιπτώσεων μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ναυτία

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Για δόσεις 20 mg vortioxetine άπαξ ημερησίως, οι συχνότητες εμφάνισης ναυτίας και δυσκοιλιότητας ήταν υψηλότερες στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (42% και 15%, αντίστοιχα) από ό,τι στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (27% και 4%, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σεξουαλική δυσλειτουργία

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

Επίδραση της κατηγορίας

Επιδημιολογικές μελέτες, που διεξάγονται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο οστικών καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικό προϊόν από τις σχετικές φαρμακολογικές κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών (SSRIs ή TCAs). Ο μηχανισμός πίσω από αυτόν τον κίνδυνο είναι άγνωστος, και δεν είναι γνωστό εάν αυτός ο κίνδυνος είναι επίσης σχετικός με την vortioxetine.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 304 παιδιά ηλικίας 7 έως 11 ετών και 308 έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) έλαβαν θεραπεία με vortioxetine σε δύο διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, αντίστοιχα. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της vortioxetine σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, εκτός από υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συμβάντων σχετιζόμενων με κοιλιακό άλγος, και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτοκτονικού ιδεασμού, ειδικά στους εφήβους, σε σύγκριση με τους ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Πραγματοποιήθηκαν δύο μακροχρόνιες ανοικτής επισημάνσης μελέτες επέκτασης με δόσεις vortioxetine 5 έως 20 mg/ημέρα, και με διάρκεια θεραπείας 6 μηνών (N=662) και 18 μηνών (N=94), αντίστοιχα.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας της vortioxetine στον παιδιατρικό πληθυσμό μετά από μακροχρόνια χρήση ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε μετά από βραχυχρόνια χρήση.

Συμπτώματα κατά τη διακοπή της θεραπείας με vortioxetine

Στις κλινικές μελέτες, τα συμπτώματα διακοπής αξιολογήθηκαν συστηματικά μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας με vortioxetine. Δεν υπήρξε καμία κλινικά σχετική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ή τη φύση των συμπτωμάτων διακοπής μετά τη θεραπεία με vortioxetine (βλ. παράγραφο 5.1). Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν περιπτώσεις που περιγράφουν συμπτώματα διακοπής και περιλάμβαναν συμπτώματα, όπως ζάλη, κεφαλαλγία, αισθητηριακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της παραισθησίας, της αίσθησης ηλεκτροπληξίας), διαταραχές ύπνου (συμπεριλαμβανομένης της αϋπνίας), ναυτία ή/και έμετο, άγχος, ευερεθιστότητα, διέγερση, κόπωση και τρόμο. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός της πρώτης εβδομάδας από τη διακοπή της vortioxetine..

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της vortioxetine θεωρείται ότι σχετίζεται με την άμεση διαμόρφωση της δραστηριότητας των σεροτονινεργικών υποδοχέων και αναστολή του μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HT). Μη κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η vortioxetine είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₃, 5-HT₇, και 5-HT_{1D}, μερικός αγωνιστής του υποδοχέα 5-HT_{1B}, αγωνιστής του υποδοχέα 5-HT_{1A} και αναστολέας του μεταφορέα της 5-HT, που οδηγεί σε διαμόρφωση της νευροδιαβίβασης σε αρκετά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων κυρίως των συστημάτων της σεροτονίνης, αλλά πιθανώς επίσης και της νορεπινεφρίνης, της ντοπαμίνης, της ισταμίνης, της ακετυλοχολίνης, του GABA και του γλουταμινικού. Αυτή η πολυτροπική δραστηριότητα θεωρείται ότι ευθύνεται για τις ομοιάζουσες με αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές επιδράσεις και τη βελτίωση της γνωσιακής λειτουργίας, της μάθησης και της μνήμης που παρατηρήθηκε με την vortioxetine σε μελέτες σε ζώα. Ωστόσο, η ακριβής συνεισφορά των επιμέρους στόχων στο παρατηρούμενο φαρμακοδυναμικό προφίλ παραμένει ασαφής και θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή ώστε τα αποτελέσματα που προέρχονται από μελέτες σε ζώα να μη χρησιμοποιούνται απευθείας στον άνθρωπο.

Στον άνθρωπο, έχουν διεξαχθεί δύο μελέτες με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνδέτες του μεταφορέα της 5-HT (¹¹C-MADAM ή ¹¹C-DASB) προκειμένου να προσδιοριστεί ποσοτικά το ποσοστό κατάληψης του μεταφορέα της 5-HT στον εγκέφαλο για διάφορα

επίπεδα δόσεων. Το μέσο ποσοστό κατάληψης του μεταφορέα της 5-HT στους *πυρήνες raphe* ήταν περίπου 50% στα 5 mg/ημέρα, 65% στα 10 mg/ημέρα και αυξήθηκε άνω του 80% στα 20 mg/ημέρα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Η επίδραση στις μεμονωμένες μελέτες υποστηρίχθηκε από τη μετα-ανάλυση (MMRM) της μέσης μεταβολής από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία MADRS κατά την Εβδομάδα 6/8 στις βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες. Στη μετα-ανάλυση, η συνολική μέση διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε όλες τις μελέτες ήταν στατιστικά σημαντική: -2,3 μονάδες ($p=0,007$), -3,6 μονάδες ($p<0,001$), και -4,6 μονάδες ($p<0,001$) για τις δόσεις των 5, 10, και 20 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Η δόση των 15 mg/ημέρα δε διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο στη μετα-ανάλυση, αλλά η μέση διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν -2,6 μονάδες. Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine υποστηρίζεται από τη συγκεντρωτική ανάλυση των ανταποκρινόμενων, στην οποία η αναλογία των ανταποκρινόμενων ασθενών κυμαινόταν από 46% έως 49% για τη vortioxetine έναντι του 34% για το εικονικό φάρμακο ($p<0,01$, ανάλυση NRI).

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

Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine 10 ή 20 mg/ημέρα αποδείχθηκε περαιτέρω σε μια 12-εβδομάδων, διπλά-τυφλή, ευέλικτης δόσης, συγκριτική μελέτη έναντι της αγομελατίνης 25 ή 50 mg/ημέρα σε ασθενείς με MDD. Η vortioxetine ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από την αγομελατίνη, όπως μετρήθηκε με βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS και υποστηρίχθηκε από την κλινική συσχέτιση, όπως αποδείχθηκε από τις αναλογίες των ανταποκρινόμενων ασθενών και των ασθενών σε ύφεση, καθώς και από την βελτίωση της CGI-I.

Διατήρηση

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

Ηλικιωμένοι

Στην 8 εβδομάδων, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη σταθερής δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (ηλικίας ≥ 65 ετών, $n=452$, 156 εκ των οποίων λάμβαναν vortioxetine), η vortioxetine 5 mg/ημέρα ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση στις συνολικές βαθμολογίες των MADRS και HAM-D₂₄. Η επίδραση που παρατηρήθηκε με την vortioxetine ήταν διαφορά 4,7 μονάδων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη συνολική βαθμολογία MADRS την Εβδομάδα 8 (ανάλυση MMRM).

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

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

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

Επιδράσεις της vortioxetine στη βαθμολογία στα Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance Based Skills Assessment (UPSA) (αντικειμενικά μέτρα) και στα Perceived Deficits Questionnaire (PDQ), Cognitive and Physical Function Questionnaire (CPFQ) (υποκειμενικά μέτρα)

Η αποτελεσματικότητα της vortioxetine (5-20 mg/ημέρα) σε ασθενείς με MDD έχει διερευνηθεί σε 2 ενήλικων και σε 1 ηλικιωμένων ατόμων βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Η vortioxetine είχε στατιστικά σημαντική επίδραση έναντι του εικονικού φαρμάκου στο Digit Symbol Substitution Test (DSST), κυμαινόμενη από $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) έως 4,26 ($p<0,0001$) στις 2 μελέτες σε ενήλικες και $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) στη μελέτη σε ηλικιωμένους. Στις μετα-αναλύσεις (ANCOVA, LOCF) της μέσης μεταβολής από την αρχική τιμή στον αριθμό των σωστών συμβόλων στη DSST και στις 3 μελέτες, η vortioxetine διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο ($p<0,05$) με τυποποιημένο μέγεθος επίδρασης 0,35. Κατά την προσαρμογή για την αλλαγή στο MADRS, η συνολική βαθμολογία στη μετα-ανάλυση των ίδιων μελετών έδειξε ότι η vortioxetine διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο ($p<0,05$) με τυποποιημένο μέγεθος δράσης 0,24.

Μία μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της vortioxetine στη λειτουργική ικανότητα χρησιμοποιώντας την University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Η vortioxetine διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο στατιστικά με αποτελέσματα 8,0 για τη vortioxetine έναντι 5,1 μονάδων για το εικονικό φάρμακο ($p=0,0003$).

Σε μία μελέτη, η vortioxetine ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου σε υποκειμενικές μετρήσεις, αξιολογούμενη χρησιμοποιώντας το Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) με αποτελέσματα -14,6 για τη vortioxetine και -10,5 για το εικονικό φάρμακο ($p=0,002$). Η vortioxetine δε διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο σε υποκειμενικές μετρήσεις, όταν αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) με αποτελέσματα -8,1 για τη vortioxetine έναντι -6,9 για το εικονικό φάρμακο ($p=0,086$).

Ανεκτικότητα και ασφάλεια

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

Η vortioxetine δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης της αϋπνίας ή της υπνηλίας σε σχέση με το εικονικό

φάρμακο.

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

Η συχνότητα εμφάνισης σεξουαλικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ήταν χαμηλή και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο στις βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με τη vortioxetine. Σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), η συχνότητα εμφάνισης σεξουαλικής δυσλειτουργίας οφειλόμενης στη θεραπεία (treatment-emergent sexual dysfunction, TESD) και η συνολική βαθμολογία ASEX δεν έδειξαν κλινικά σχετική διαφορά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα συμπτώματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας στις δόσεις vortioxetine των 5 έως 15 mg/ημέρα. Για τη δόση των 20 mg/ημέρα, παρατηρήθηκε αύξηση στη TESD σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διαφορά επίπτωσης 14,2%, 95% CI [1,4, 27,0]).

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διεξήχθησαν δύο βραχυχρόνιες, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης (vortioxetine 10 mg/ημέρα και 20 mg/ημέρα), με δραστική ουσία αναφοράς (fluoxetine) μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας: μία σε παιδιά ηλικίας 7 έως 11 ετών με MDD, και μία σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών με MDD. Οι μελέτες περιλάμβαναν μια 4 εβδομάδων, μονά-τυφλή περίοδο προετοιμασίας με εικονικό φάρμακο με τυποποιημένη ψυχοκοινωνική παρέμβαση (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στη μελέτη για παιδιά N=677, στη μελέτη για εφήβους N=777) και τυχαιοποιήθηκαν μόνο οι μη ανταποκρινόμενοι ασθενείς κατά την περίοδο προετοιμασίας (μελέτη για παιδιά N=540, μελέτη για εφήβους N=616).

Στη μελέτη για παιδιά ηλικίας 7 έως 11 ετών, η κατά μέσο όρο επίδραση των δύο δόσεων vortioxetine 10 και 20 mg/ημέρα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από το εικονικό φάρμακο με βάση

τη συνολική βαθμολογία στην Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-S) την Εβδομάδα 8, ούτε η δραστική ουσία αναφοράς (fluoxetine 20 mg/ημέρα), ούτε οι μεμονωμένες δόσεις vortioxetine (10 και 20 mg/ημέρα) εμφάνισαν μια ονομαστικά σημαντική διαφορά από το εικονικό φάρμακο. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων συμβάντων της vortioxetine στα παιδιά ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, εκτός από υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακού άλγους που αναφέρθηκε στα παιδιά. Η διακοπή λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν 2,0% στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με vortioxetine 20 mg/ημέρα, 1,3% για vortioxetine 10 mg/ημέρα, 0,7% για εικονικό φάρμακο, και καμία διακοπή για fluoxetine. Τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα στις ομάδες θεραπείας με vortioxetine ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, έμετος, ζάλη, και κοιλιακό άλγος. Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας, εμέτου και κοιλιακού άλγους ήταν υψηλότερη στις ομάδες vortioxetine από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της 4 εβδομάδων, μονά-τυφλής περιόδου προετοιμασίας (εικονικό φάρμακο 2/677 [0,3%]), και κατά τη διάρκεια της 8 εβδομάδων περιόδου θεραπείας (vortioxetine 10 mg/ημέρα 1/149 [0,7%], εικονικό φάρμακο 1/153 [0,7%]). Επιπλέον, αναφέρθηκαν στο C-SSRS «ακαθόριστες ενεργές αυτοκτονικές σκέψεις» σε 5 ασθενείς κατά τη διάρκεια της 8 εβδομάδων περιόδου θεραπείας (vortioxetine 20 mg/ημέρα 1/153 [0,7%], εικονικό φάρμακο 1/153 [0,7%] και fluoxetine 3/82 [3,7%]). Ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως μετρήθηκαν με την Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Στη μελέτη για εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών, με βάση τη συνολική βαθμολογία της Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-S), ούτε τα 10 mg/ημέρα, αλλά ούτε και τα 20 mg/ημέρα vortioxetine ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερα του εικονικού φαρμάκου. Η δραστική ουσία αναφοράς (fluoxetine 20 mg/ημέρα) διαχωρίστηκε στατιστικά από το εικονικό φάρμακο ως προς τη συνολική βαθμολογία της CDRS-S. Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της vortioxetine στους εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες, εκτός από τις υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης κοιλιακού άλγους και αυτοκτονικού ιδεασμού στους εφήβους από ό,τι στους ενήλικες. Η διακοπή λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων (κυρίως λόγω αυτοκτονικού ιδεασμού, ναυτίας και εμέτου) ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με vortioxetine 20 mg/ημέρα (5,6%) σε σύγκριση με vortioxetine 10 mg/ημέρα (2,7%), fluoxetine (3,3%), και εικονικό φάρμακο (1,3%). Τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα στις ομάδες θεραπείας με vortioxetine ήταν ναυτία, έμετος και κεφαλαλγία. Ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητα συμβάντα τόσο κατά τη διάρκεια της 4 εβδομάδων μονά-τυφλής περιόδου προετοιμασίας (εικονικό φάρμακο 13/777 [1,7%]), όσο και κατά τη διάρκεια της 8 εβδομάδων περιόδου θεραπείας (vortioxetine 10 mg/ημέρα 2/147 [1,4%], vortioxetine 20 mg/ημέρα 6/161 [3,7%], fluoxetine 6/153 [3,9%], εικονικό φάρμακο 0/154 [0%]). Ο αυτοκτονικός ιδεασμός και η αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως μετρήθηκαν με την Κλίμακα C-SSRS, ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Το Broxeltia δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας κάτω των 18 ετών) με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.2).

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Ο κύριος μεταβολίτης της vortioxetine είναι φαρμακολογικά ανενεργός.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής και η από του στόματος κάθαρση είναι 66 ώρες και 33 L/h, αντίστοιχα. Περίπου τα 2/3 των ανενεργών μεταβολιτών της vortioxetine απεκκρίνονται στα ούρα και περίπου το 1/3 στα κόπρανα. Μόνο αμελητέες ποσότητες της vortioxetine απεκκρίνονται στα κόπρανα. Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε περίπου 2 εβδομάδες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

εφάπαξ δόση 10 mg vortioxetine. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

CYP2D6 γονότυπος

Η συγκέντρωση της vortioxetine στο πλάσμα ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερη σε άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 από ό,τι σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4/2C9 σε άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6 θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε υψηλότερη έκθεση (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε άτομα με εξαιρετικά γρήγορο μεταβολισμό του CYP2D6, η συγκέντρωση της vortioxetine 10 mg/ημέρα στο πλάσμα ήταν μεταξύ εκείνων που λαμβάνονται σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό σε 5 mg/ημέρα και 10 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση κάθε ασθενούς, μπορεί να εξεταστεί προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Η vortioxetine δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα, τα αναπαραγωγικά όργανα, ή τη μορφολογία και την κινητικότητα του σπέρματος στους αρουραίους. Η vortioxetine δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά αναπαραγωγική τοξικότητα ως προς τις επιδράσεις στο σωματικό βάρος του εμβρύου και την καθυστερημένη οστεοποίηση παρατηρήθηκε στους αρουραίους σε εκθέσεις πάνω από 10 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 20 mg/ημέρα. Παρόμοιες επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε κουνέλια σε υποθεραπευτική έκθεση.

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

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Broxeltia 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (τύπου Α)

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Broxeltia 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (τύπου Α)

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Broxeltia 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου
Μαννιτόλη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Broxeltia 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου
Μαννιτόλη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Broxeltia 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: διαφανές blister PVC/PVdC/αλουμινίου ή διαφανές blister PVC/PE/PVDC//αλουμινίου.
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 56 και 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Broxeltia 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: διαφανές blister PVC/PVdC/αλουμινίου ή διαφανές blister PVC/PE/PVDC//αλουμινίου.
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 56 και 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Broxeltia 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: διαφανές blister PVC/PVdC/αλουμινίου ή διαφανές blister PVC/PE/PVDC//αλουμινίου.
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 56 και 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Broxeltia 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη: διαφανές blister PVC/PVdC/αλουμινίου ή διαφανές blister PVC/PE/PVDC//αλουμινίου.
Συσκευασίες των 7, 14, 28, 56 και 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INNOVIS PHARMA A.E.B.E.
Λεωφ. Μαραθώνος 144
15351 Παλλήνη, Αττική
Τηλ.: 2162005600
E-mail: info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Broxeltia 5 mg:
Broxeltia 10 mg:
Broxeltia 15 mg:
Broxeltia 20 mg:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ