PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Banavin 5 mg filmsko obložene tablete
Banavin 10 mg filmsko obložene tablete
Banavin 15 mg filmsko obložene tablete
Banavin 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Banavin 5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortioksetinijev bromid, kar ustreza 5 mg vortioksetina.

Banavin 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortioksetinijev bromid, kar ustreza 10 mg vortioksetina.

Banavin 15 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortioksetinijev bromid, kar ustreza 15 mg vortioksetina.

Banavin 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje vortioksetinijev bromid, kar ustreza 20 mg vortioksetina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Banavin 5 mg filmsko obložene tablete
Roza, ovalna (11 mm x 5 mm), obojestransko izbočena filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "5" na eni strani.

Banavin 10 mg filmsko obložene tablete
Rumena, ovalna (13 mm x 6 mm), obojestransko izbočena filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "10" na eni strani.

Banavin 15 mg filmsko obložene tablete
Bledo oranžna, ovalna (15 mm x 7 mm), obojestransko izbočena filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "15" na eni strani.

Banavin 20 mg filmsko obložene tablete
Temno rdeča, ovalna (17 mm x 8 mm), obojestransko izbočena filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako "20" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Banavin je indicirano za zdravljenje epizod velike depresije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri odraslih bolnikih, mlajših od 65 let, je začetni in priporočeni odmerek zdravila Banavin 10 mg vortioksetina enkrat na dan.

Glede na odziv posameznega bolnika se odmerek lahko zviša na največ 20 mg vortioksetina enkrat na dan ali zniža na najmanj 5 mg vortioksetina enkrat na dan.

Po odpravi depresivnih simptomov je priporočljivo nadaljevati z zdravljenjem vsaj še 6 mesecev, za utrditev antidepresivnega učinka.

Prekinitev zdravljenja

Za preprečevanje pojava odtegnitvenih simptomov se lahko razmisli o postopnem zmanjševanju odmerka (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je na voljo premalo podatkov, da bi lahko podali posebna priporočila glede režima postopnega zmanjševanja odmerka pri bolnikih, ki se zdravijo s tem zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki
Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, je za začetni odmerek treba uporabljati najnižji učinkovit odmerek, 5 mg vortioksetina enkrat na dan. Pri zdravljenju z odmerki, višjimi od 10 mg vortioksetina enkrat na dan, je pri bolnikih, starih ≥ 65 let, potrebna previdnost, saj je podatkov malo (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci citokroma P450
Glede na odziv posameznega bolnika je potrebno razmisliti o nižjem odmerku vortioksetina, če je k zdravljenju z vortioksetinom dodan močan zaviralec CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (glejte poglavje 4.5).

Spodbujevalci citokroma P450
Glede na odziv posameznega bolnika je potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerka vortioksetina, če je k zdravljenju z vortioksetinom dodan širok spodbujevalec citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija
Vortioksetina se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (mlajših od 18 let) z veliko depresivno motnjo (MDD – Major Depressive Disorder), ker učinkovitost ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1). Varnost vortioksetina pri pediatričnih bolnikih je opisana v poglavjih 4.4, 4.8 in 5.1.

Okvara ledvic ali jeter
Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Banavin je za peroralno uporabo.
Filmsko obložene tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.
Za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti celih, so na trgu morda na voljo zdravila, ki vsebujejo vortioksetin v drugih farmacevtskih oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Sočasno jemanje neselektivnih zaviralcev monoaminooksidaze (MAO – Monoamine oxidase) ali selektivnih zaviralcev MAO-A (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri pediatrični populaciji

Vortioksetina se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, starih od 7 do 17 let, z veliko depresivno motnjo (MDD), ker učinkovitost ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1). Na splošno je bil profil neželenih učinkov vortioksetina pri otrocih in mladostnikih podoben profilu, ki so ga opazili pri odraslih, razen večje incidence dogodkov, povezanih z bolečinami v trebuhu, ter večje incidence samomorilne miselnosti, zlasti pri mladostnikih, v primerjavi z odraslimi (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Samomorilno vedenje (poskuse samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (predvsem napadalnost, nasprotovalno vedenje in jezo) so v kliničnih študijah pogosteje opažali pri otrocih ter mladostnikih, zdravljenih z antidepresivi, kot pri tistih, ki so jemali placebo.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih študij antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da se pojavijo takšni simptomi, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Epileptični napadi

Epileptični napadi so možno tveganje pri antidepresivih. Zato je treba vortioksetin pri bolnikih, ki so že imeli epileptične napade in bolnikih z nestabilno epilepsijo, uvajati previdno (glejte poglavje 4.5). Zdravljenje je treba prekiniti pri vsakem bolniku, ki dobi epileptične napade ali se jim pogostnost epileptičnih napadov poveča.

Serotoninski sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS)

Serotoninski sindrom (SS) ali nevroleptični maligni sindrom (NMS), potencialno življenjsko nevarni stanji, se lahko pojavita pri uporabi vortioksetina. Tveganje za SS ali NMS je povečano pri sočasni uporabi serotonergičnih učinkovin (vključno z opioidi in triptani), zdravil, ki ovirajo presnovo serotonina (vključno z zaviralci MAO), antipsihotikov in drugih dopaminskih antagonistov. Bolnike je treba spremljati glede možnih znakov in simptomov SS ali NMS (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. vznemirjenost,

halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, labilen krvni tlak, povišano telesno temperaturo) nevromuskularne aberacije (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko). Če se to zgodi, je treba zdravljenje z vortioksetinom takoj prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje.

Manija/hipomanija

Pri bolnikih z manijo ali hipomanijo v anamnezi je potrebna previdnost pri zdravljenju z vortioksetinom. Zdravljenje z vortioksetinom je potrebno prekiniti, če bolnik preide v manično fazo.

Napadalnost/vznemirjenost

Pri bolnikih, ki se zdravijo z antidepresivi, vključno z vortioksetinom, se lahko pojavijo tudi občutki napadalnosti, jeze, vznemirjenosti in razdražljivosti. Stanje bolnika in bolezni je treba skrbno spremljati. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da se morajo ob pojavu ali poslabšanju napadalnega/vznemirjenega vedenja posvetovati z zdravnikom.

Krvavitve

Pri uporabi antidepresivov s serotonergičnim učinkom, vključno z vortioksetinom, so redko poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpura in druge krvavitve, kot so krvavitve iz prebavil ali ginekološke krvavitve. Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) / neselektivni zaviralci privzema monoaminov(NSRI - Non-selective Monoamine Reuptake Inhibitors) lahko povečajo tveganje za poporodno krvavitev, kar bi lahko veljalo tudi za vortioksetin (glejte poglavje 4.6). Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katere je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov [npr. atipični antipsihotiki in fenotiazini, večina tricikličnih antidepresivov, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs), acetilsalicilna kislina (ASA - Acetylsalicylic acid)] (glejte poglavje 4.5), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam/motnjami krvavitev je potrebna previdnost.

Hiponatriemija

Hiponatriemija, ki verjetno nastane zaradi nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Release), je bila redko opisana v zvezi z jemanjem antidepresivov s serotonergičnim učinkom (SSRI, NSRI).
Previdnost je potrebna pri ogroženih bolnikih, kot so starejši bolniki ali bolniki s cirozo jeter oziroma bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, za katere je znano, da povzročajo hiponatriemijo. Pri bolnikih s simptomatsko hiponatriemijo je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z vortioksetinom.

Glavkom

V povezavi z uporabo antidepresivov, vključno z vortioksetinom, so poročali o midriazi. Ta midriatični učinek lahko povzroči zoženje očesnega zakotja, kar povzroči povišan očesni tlak in glavkom zaprtega zakotja. Svetujemo previdnost pri predpisovanju vortioksetina bolnikom s povišanim očesnim tlakom ali tistim, pri katerih obstaja tveganje za akutni glavkom zaprtega zakotja.

Starejši bolniki

Podatkov o uporabi vortioksetina pri starejših bolnikih z epizodami velike depresije je malo. Zato je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov, starih ≥ 65 let, z odmerki, višjimi od 10 mg vortioksetina enkrat na dan (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Okvara ledvic ali jeter
Zaradi občutljivosti oseb z okvaro ledvic ali jeter in ker je podatkov o uporabi vortioksetina pri tej podpopulaciji malo, je treba te bolnike zdraviti previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravilo Banavin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vortioksetin se obsežno presnavlja v jetrih, v glavnem z oksidacijo, ki jo katalizira CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4/5 in CYP2C9 (glejte poglavje 5.2).

Možnost vpliva drugih zdravil na vortioksetin

Neselektivni ireverzibilni zaviralci MAO
Zaradi nevarnosti za serotoninski sindrom je vortioksetin kontraindiciran v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci MAO. Vortioksetina se ne sme uvesti še vsaj 14 dni po prenehanju zdravljenja z neselektivnim ireverzibilnim zaviralcem MAO. Uporabo vortioksetina je treba prekiniti vsaj 14 dni pred začetkom zdravljenja z neselektivnim ireverzibilnim zaviralcem MAO (glejte poglavje 4.3).

Selektivni reverzibilni zaviralec MAO-A (moklobemid)
Kombinacija vortioksetina z reverzibilnim in selektivnim zaviralcem MAO-A, kakršen je moklobemid, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba zdravilo, ki se doda, dati v najmanjšem odmerku in pod skrbnim kliničnim spremljanjem bolnika zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Neselektivni reverzibilni zaviralec MAO (linezolid)
Kombinacija vortioksetina s šibkim reverzibilnim in neselektivnim zaviralcem MAO, kakršen je antibiotik linezolid, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba dodano zdravilo dati v najmanjšem odmerku in pod skrbnim kliničnim spremljanjem bolnika zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Selektivni ireverzibilni zaviralec MAO-B (selegilin, razagilin)
Čeprav se s selektivnimi zaviralci MAO-B pričakuje manjše tveganje za serotoninski sindrom kot z zaviralci MAO-A, je treba kombinacijo vortioksetina z ireverzibilnimi zaviralci MAO-B, kakršna sta selegilin in razagilin, uporabljati previdno. Pri sočasni uporabi je potrebno skrbno spremljanje zaradi tveganja za pojav serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Serotonergična zdravila
Sočasna uporaba zdravil s serotonergičnim učinkom npr. opioidov (vključno s tramadolom) in triptanov (vključno s sumatriptanom), lahko privede do serotoninskega sindroma (glejte poglavje 4.4).

Šentjanževka
Sočasna uporaba antidepresivov s serotonergičnim učinkom in izdelkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) lahko privede do večjega pojavljanja neželenih učinkov, vključno s serotoninskim sindromom (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov
Antidepresivi s serotonergičnim učinkom lahko znižajo prag za pojav epileptičnih napadov. Previdnost je priporočljiva ob sočasni uporabi drugih zdravil, ki lahko znižujejo prag za pojav epileptičnih napadov [npr. antidepresivi (triciklični, SSRI, NSRI), nevroleptiki (fenotiazini,

tioksanteni in butirofenoni), meflokin, bupropion in tramadol] (glejte poglavje 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)
Ni kliničnih izkušenj s sočasnim zdravljenjem z vortioksetinom in EKT, zato je priporočljiva previdnost.

Zaviralci CYP2D6
Izpostavljenost vortioksetinu je povečala površino pod krivuljo (AUC) za 2,3-krat pri sočasni uporabi vortioksetina v odmerku 10 mg/dan in bupropiona (močan zaviralec CYP2D6 v odmerku 150 mg dvakrat na dan) v 14 dnevih pri zdravih osebah. Sočasna uporaba je privedla do večjega pojavljanja neželenih učinkov, ko je bil bupropion dodan vortioksetinu, kot pa takrat, ko je bil vortioksetin dodan bupropionu. Glede na odziv posameznega bolnika je potrebno razmisliti o nižjem odmerku vortioksetina, če je k zdravljenju z vortioksetinom dodan močan zaviralec CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP3A4, zaviralci CYP2C9 in zaviralci CYP2C19
Pri sočasni uporabi vortioksetina in ketokonazola v odmerku 400 mg/dan (zaviralec CYP3A4/5 in P-glikoproteina) ali flukonazola v odmerku 200 mg/dan (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4/5) so po 6 dnevih pri zdravih osebah opazili 1,3-kratno (s ketokonazolom) in 1,5-kratno (s flukonazolom) povečanje AUC vortioksetina. Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Zaviralnega učinka omeprazola (zaviralecCYP2C19) 40 mg v enkratnem odmerku na farmakokinetiko večkratnih odmerkov vortioksetina pri zdravih osebah niso opazili.

Medsebojno delovanje pri bolnikih z upočasnjeno presnovo CYP2D6
Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, konivaptan in številni zaviralci proteaz HIV) in zaviralcev CYP2C9 (kot sta flukonazol in amjodaron) pri bolnikih z upočasnjeno presnovo CYP2D6 (glejte poglavje 5.2) ni bila posebej raziskovana, vendar se pričakuje, da bo to vodilo k bolj izrazitem povečanju izpostavljenosti vorioksetina pri teh bolnikih v primerjavi z zmernim učinkom, opisanim zgoraj. Glede na odziv posameznega bolnika je treba razmisliti o nižjem odmerku vortioksetina, če se sočasno uporablja močan zaviralec CYP3A4 ali CYP2C9 pri bolnikih z upočasnjeno presnovo CYP2D6.

Spodbujevalci citokroma P450
Pri sočasni uporabi vortioksetina v enkratnem odmerku 20 mg in rifampicina v odmerku 600 mg/dan (širok spodbujevalec izoencimov CYP) so po 10 dnevih pri zdravih osebah opazili 72 % zmanjšanje AUC vortioksetina. Glede na odziv posameznega bolnika je potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerka, če je k zdravljenju z vortioksetinom dodan širok spodbujevalec citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) (glejte poglavje 4.2).

Alkohol
Pri zdravih osebah niso opazili učinka na farmakokinetiko vortioksetina ali etanola ali pomembnega poslabšanja kognitivne funkcije pri sočasni uporabi vortioksetina v enkratnem odmerku 20 mg ali 40 mg in enkratnega odmerka etanola 0,6 g/kg, v primerjavi s placebom. Vendar pa vnos alkohola med zdravljenjem z antidepresivom ni priporočljiv.

Acetilsalicilna kislina
Učinka večkratnih odmerkov acetilsalicilne kisline v odmerku 150 mg/dan na farmakokinetiko večkratnih odmerkov vortioksetina pri zdravih osebah niso opazili.

<u>Možnost vpliva vortioksetina na druga zdravila</u>

Antikoagulanti in antitrombotiki
Pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov vortioksetina s stalnimi odmerki varfarina pri zdravih osebah, v primerjavi s placebom, niso opazili pomembnega učinka na vrednosti INR, protrombina ali R-/S-varfarina v plazmi. Prav tako pri sočasni uporabi acetilsalicilne kisline v odmerku 150 mg/dan z

večkratnimi odmerki vortioksetina pri zdravih osebah niso opazili, v primerjavi s placebom, pomembnega zaviralnega učinka na agregacijo trombocitov ali farmakokinetiko acetilsalicilne kisline ali salicilne kisline. Vendar pa je pri kombinaciji vortioksetina s peroralnimi antikoagulanti ali antitrombotičnimi zdravili ali zdravili, ki se uporabljajo za lajšanje bolečin (npr. acetilsailicilna kislina (ASA) ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)), potrebna previdnost zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev, ki se lahko pripiše farmakodinamični interakciji (glejte poglavje 4.4).

Substrati citokroma P450
In vitro vortioksetin ni pokazal relevantnega potenciala za zaviranje ali spodbujanje izoencimov citokroma P450 (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravih osebah niso opazili zaviralnega učinka večkratnih odmerkov vortioksetina na izoencime citokroma P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kofein) ali CYP2D6 (dekstrometorfan).

Farmakodinamičnih interakcij niso opazili. Po sočasni uporabi vortioksetina in enkratnega 10 mg odmerka diazepama niso opazili pomembnega poslabšanja kognitivne funkcije v primerjavi s placebom. Pri sočasni uporabi vortioksetina s hormonskimi sistemskimi kontraceptivi (etinilestradiol 30 µg / levonorgestrel 150 µg) niso opazili pomembnega učinka na raven spolnih hormonov v primerjavi s placebom.

Litij, triptofan
Klinično pomembnega učinka niso opazili v dinamičnem stanju izpostavljenosti litiju po sočasni uporabi večkratnih odmerkov vortioksetina pri zdravih osebah. Vendar obstajajo poročila o povečanih učinkih antidepresivov s serotonergičnim učinkom ob sočasnem dajanju litija ali triptofana, zato je pri sočasni uporabi vortioksetina in teh zdravil potrebna previdnost.

Vpliv na teste za ugotavljanje prisotnosti drog v urinu
Pri bolnikih, ki so jemali vortioksetin, so poročali o lažno pozitivnih urinskih imunoloških presejalnih testih za metadon. Pri interpretaciji pozitivnih rezultatov testov za ugotavljanje prisotnosti drog v urinu moramo biti previdni in razmisliti o potrditvi z alternativno analizno tehniko (npr. s kromatografskimi metodami).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi vortioksetina pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Pri novorojenčkih žensk, ki so v kasnejših obdobjih nosečnosti jemale serotonergično zdravilo, so navajali naslednje učinke: dihalno stisko, cianozo, apnejo, epileptične napade, nestabilno telesno temperaturo, težave pri hranjenju, bruhanje, hipoglikemijo, hipertonijo, hipotonijo, hiperrefleksijo, tremor, živčnost, razdražljivost, letargijo, neprestan jok, zaspanost in težave s spanjem. Ti simptomi so lahko posledica odtegnitvenih učinkov ali presežne serotonergične aktivnosti. V večini primerov do zapletov pride takoj ali kmalu (< 24 ur) po rojstvu.

Epidemiološki podatki nakazujejo, da bi lahko uporaba zdravil iz skupine SSRI v nosečnosti, zlasti v pozni nosečnosti, povečala tveganje za nastanek persistentne pljučne hipertenzije pri novorojenčku (PPHN - Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanosti med PPHN in zdravljenjem z vortioksetinom, tega potencialnega tveganja ni mogoče izključiti, saj je potrebno upoštevati, da gre za podoben način delovanja (povečanje koncentracij serotonina).

Nosečnice lahko zdravilo Banavin prejmejo le, če so pričakovane koristi večje od možnega tveganja za plod.

Podatki iz opazovanj kažejo na povečano tveganje (manj kot dvakratno) za poporodno krvavitev po izpostavitvi zdravilom iz skupine SSRI/NSRI v mesecu pred porodom. Čeprav v nobeni študiji niso raziskovali povezave med zdravljenjem z vortioksetinom in poporodno krvavitvijo, obstaja možno tveganje, glede na podoben mehanizem delovanja (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje vortioksetina/njegovih presnovkov v mleko. Pričakovati je, da se bo vortioksetin izločal v materino mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Banavin, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri samcih in samicah podgan niso pokazale nobenega vpliva vortioksetina na plodnost, kakovost sperme ali uspešnost parjenja (glejte poglavje 5.3). Poročila primerov pri ljudeh, ki so jemali antidepresive iz podobne farmakološke skupine (SSRI), so pokazala učinek na kakovost sperme, ki je reverzibilen. Vpliv na plodnost pri človeku doslej še ni bil opažen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa morajo biti bolniki previdni pri vožnji ali upravljanju strojev, še posebej na začetku zdravljenja z vortioksetinom ali ob spremembi odmerka, saj so poročali o neželenih učinkih, kot je omotica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinek je bila navzea.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki so našteti po naslednji razvrstitvi: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Seznam temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj in izkušenj po začetku trženja zdravila.

ORGANSKI SISTEM	POGOSTNOST	NEŽELENI UČINEK
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost*	anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost*	hiperprolaktinemija, ki je v nekaterih primerih povezana z galaktorejo
Presnovne in prehranske motnje	neznana pogostnost*	hiponatriemija
Psihiatrične motnje	pogosti	nenormalne sanje
	neznana pogostnost *	nespečnost
	neznana pogostnost*	vznemirjenost, napadalnost (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	pogosti	omotica
	občasni	tremor
	neznana pogostnost*	serotoninski sindrom glavobol akatizija bruksizem trizmus sindrom nemirnih nog
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
	redki	midriaza (ki lahko vodi do akutnega glavkoma zaprtega zakotja – glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni	občasni	zardevanje
	neznana pogostnost*	krvavitev (vključno s kontuzijo, ekhimozo, epistakso, krvavitvijo iz prebavil ali nožnice)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	diareja zaprtje bruhanje dispepsija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	srbenje, vključno z generaliziranim srbenjem hiperhidroza
	občasni	nočno potenje
	neznana pogostnost*	angioedem urtikarija izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neznana pogostnost*	odtegnitveni sindrom

* Na podlagi primerov po začetku trženja zdravila.

Opis posameznih neželenih učinkov

Navzea
Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so se pojavljali v prvih dveh tednih zdravljenja. Neželeni učinki so običajno bili prehodni in zaradi njih na splošno ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Gastrointestinalni neželeni učinki, kot je navzea, so pogostejši pri ženskah kot pri moških.

Starejši bolniki
Za odmerke ≥ 10 mg vortioksetina enkrat na dan je bila pogostnost odtegnitve iz študij večja pri bolnikih, starih ≥ 65 let.

Za odmerke ≥ 20 mg vortioksetina enkrat na dan je bila incidenca neželenih učinkov navzea in zaprtje večja pri bolnikih, starih ≥ 65 let (navzea 42 % in zaprtje 15 %), kot pri bolnikih, starih < 65 let (navzea 27 % in zaprtje 4 %) (glejte poglavje 4.4).

Spolna disfunkcija
V kliničnih študijah je bila spolna disfunkcija ocenjena z uporabo arizonske lestvice spolne izkušnje (ASEX - Arizona Sexual Experience Scale). Odmerki od 5 mg do 15 mg ne kažejo nobene razlike od placeba. Vendar pa je bil odmerek 20 mg vortioksetina povezan s povišano pojavnostjo spolne disfunkcije (TESD - Treatment-Emergent Sexual Dysfunction) (glejte poglavje 5.1). V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o primerih spolne disfunkcije pri odmerkih vortioksetina, manjših od 20 mg.

Razredni učinek
Epidemiološke študije, opravljene večinoma pri bolnikih, starih 50 let ali več, kažejo povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki dobivajo antidepresive iz podobne farmakološke skupine (SSRI in TCA (TCA - Tricyclic antidepressants)). Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan. Prav tako ni znano, če je to tveganje relevantno za vortioksetin.

Pediatrična populacija
Skupno 304 otroke, stare od 7 do 11 let, in 308 mladostnikov, starih od 12 do 17 let, z veliko depresivno motnjo (MDD) so zdravili z vortioksetinom v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Na splošno je bil profil neželenih učinkov vortioksetina pri otrocih in mladostnikih podoben profilu, ki so ga opazili pri odraslih, razen večje incidence dogodkov, povezanih z bolečinami v trebuhu, ter večje incidence samomorilne miselnosti, zlati pri mladostnikih, v primerjavi z odraslimi (glejte poglavje 5.1).

Izvedeni sta bili dve dolgoročni, odprti, razširjeni študiji z odmerki vortioksetina od 5 mg/dan do 20 mg/dan in s trajanjem zdravljenja 6 mesecev (n = 662) oziroma 18 mesecev (n = 94). Na splošno je bil profil varnosti in prenašanja vortioksetina v pediatrični populaciji po dolgotrajni uporabi primerljiv s tistim, ki so ga opazili po kratkotrajni uporabi.

Simptomi po prekinitvi zdravljenja z vortioksetinom
V kliničnih študijah so sistematično ocenjevali odtegnitvene simptome po nenadnem prenehanju zdravljenja z vortioksetinom. Klinično pomembnih razlik v incidenci ali naravi odtegnitvenih simptomov po zdravljenju z vortioksetinom v primerjavi s placebom ni bilo (glejte poglavje 5.1). V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih z opisanimi odtegnitvenimi simptomi, ki so vključevali simptome, kot so omotica, glavobol, senzorične motnje (vključno s parestezijo in občutki električnih tresljajev), motnje spanja (vključno z nespečnostjo), navzea in/ali bruhanje, anksioznost, razdražljivost, vznemirjenost, utrujenost in tremor. Ti simptomi se lahko pojavijo prvi teden po prekinitvi zdravljenja z vortioksetinom.

<u>Poročanje o domnevnih neželenih učinkih</u>
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaužitje vortioksetina v razponu odmerkov od 40 mg do 75 mg je v kliničnih preskušanjih povzročilo poslabšanje naslednjih neželenih učinkov: navzeje, posturalne vrtoglavice, diareje, bolečine v trebuhu, generaliziranega srbenja, zaspanosti in zardevanja.

Izkušnje po začetku trženja zdravila se večinoma nanašajo le na prekomerne odmerke vortioksetina do 80 mg. V večini primerov niso poročali o simptomih ali so poročali o blagih simptomih. Simptoma, o katerih so poročali najpogosteje, sta bila navzea in bruhanje.

O prevelikem odmerjanju z vortioksetinom nad 80 mg je le malo izkušenj. Po odmerkih, ki so večkrat višji od terapevtskega razpona odmerkov, so poročali o epileptičnih napadih in serotoninskem sindromu.

Obravnavanje prevelikega odmerjanja naj vključuje zdravljenje kliničnih simptomov in relevantno spremljanje. Priporočljivo je zdravniško spremljanje v specializirani enoti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki; drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX26

Mehanizem delovanja
Domneva se, da je mehanizem delovanja vortioksetina povezan z njegovo neposredno modulacijo aktivnosti serotonergičnega receptorja in zaviranjem prenašalca serotonina (5-HT). Neklinični podatki kažejo, da je vortioksetin antagonist receptorjev 5-HT_3, 5-HT_7 in 5-HT_{1D}, delni agonist receptorja 5-HT_{1B}, agonist receptorja 5-HT_{1A} in zaviralec prenašalca 5-HT, kar vodi do modulacije nevrotransmisije v več sistemih, vključno predvsem s serotoninskim, verjetno pa tudi z noradrenalinskim, dopaminskim, histaminskim in acetilholinskim, GABA in glutaminskim sistemom. Domneva se, da je ta multimodalna aktivnost odgovorna za učinke, podobne učinkom antidepresivov in anksiolitikov, in za izboljšanje kognitivne funkcije, učenja in spomina, ki je bilo opaženo pri vortioksetinu v študijah na živalih. Vendar pa natančen prispevek posameznih ciljnih receptorjev v opazovanem farmakodinamičnem profilu ostaja nejasen in potrebna je previdnost pri ekstrapolaciji podatkov iz živali neposredno na človeka.

Pri ljudeh so opravili dve študiji s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), z uporabo ligandov prenašalca 5-HT (^{11}C-MADAM ali ^{11}C-DASB), za kvantifikacijo zasedenosti prenašalca 5-HT v možganih pri različnih odmerkih. Povprečna zasedenost prenašalca 5-HT v jedrih *raphe* je bila približno 50 % pri odmerku 5 mg/dan, 65 % pri odmerku 10 mg/dan in se je povečala nad 80 % pri odmerku 20 mg/dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost vortioksetina so preučevali v kliničnem programu, ki je vključeval več kot 6700 bolnikov, od katerih je bilo v kratkoročnih (≤ 12 tednov) študijah več kot 3700 bolnikov z veliko depresivno motnjo (MDD) zdravljenih z vortioksetinom. Da bi proučili kratkoročno učinkovitost vortioksetina pri odraslih bolnikih (vključno s starejšimi bolniki) z MDD, so izvedli dvanajst dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, 6-/8-tedenskih študij s stalnimi odmerki.

Učinkovitost vortioksetina so dokazali z vsaj eno skupino odmerjanja v 9 od 12 študij, ki so pokazale najmanj 2 točki razlike glede na placebo v skupnem številu točk po Montgomeryevi in Åsbergovi lestvici za ocenjevanje depresije (MADRS - Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ali Hamiltonovi lestvici za ocenjevanje depresije s 24 postavkami (HAM-D_{24} - Hamilton Depression Rating Scale 24-item). To je bilo podprto s kliničnim pomenom, kar so dokazali z deležem odzivnih bolnikov in bolnikov v remisiji in izboljšanjem ocene po lestvici CGI-I (Clinical Global Impression - Global Impovement). Učinkovitost vortioksetina se povečuje s povečanjem odmerka.

Učinek v posameznih študijah je bil podprt z metaanalizo (MMRM) povprečne spremembe od izhodišča v skupnem številu točk po lestvici MADRS pri 6./8. tednu v kratkoročnih, s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih. V metaanalizi je bila celotna povprečna razlika v primerjavi s placebom za vse študije statistično značilna: -2,3 točke ($p = 0,007$), -3,6 točke ($p < 0,001$) in -4,6 točke ($p < 0,001$) za odmerke 5 mg/dan, 10 mg/dan in 20 mg/dan, v tem vrstnem redu. Odmerek 15 mg/dan ni bil ločen od placeba v metaanalizi, vendar pa je bila povprečna razlika v primerjavi s placebom -2,6 točke.
Učinkovitost vortioksetina je podprta z združeno analizo sodelujočih, v kateri se je delež odzivnih bolnikov gibal od 46 % do 49 % za vortioksetin proti 34 % za placebo ($p < 0,01$; NRI analiza).

Poleg tega je vortioksetin, v razponu odmerkov od 5 mg/dan do 20 mg/dan, dokazal učinkovitost pri najrazličnejših depresivnih simptomih (ocenjeno z izboljšanjem vseh točk v posamičnih postavkah po lestvici MADRS).

Učinkovitost vortioksetina v odmeku 10 mg/dan ali 20 mg/dan je bila nadalje dokazana v 12-tedenski, dvojno slepi, primerjalni študiji s prilagodljivim odmerkom v primerjavi z agomelatinom v odmerku 25 mg/dan ali 50 mg/dan pri bolnikih z MDD. Vortioksetin je bil statistično značilno boljši kot agomelatin, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po lestvici MADRS in podprli s kliničnim pomenon, ki se kaže z deleži odzivnih bolnikov in bolnikov v remisiji in z izboljšanjem ocene po lestvici CGI-I.

Vzdrževanje
Vzdrževanje antidepresivne učinkovitosti so dokazali v študiji o preprečevanju relapsov. Bolnike v remisiji po začetnem 12-tedenskem obdobju odprte faze zdravljenja z vortioksetinom so randomizirali na vortioksetin v odmerku 5 mg/dan ali 10 mg/dan ali na placebo in jih opazovali glede relapsa v dvojno slepem obdobju najmanj 24 tednov (24 - 64 tednov). Vortioksetin je bil boljši ($p=0,004$) od placeba glede na primarno merilo za oceno izida, čas do ponovitve MDD, z razmerjem tveganja 2.0; to pomeni, da je bilo tveganje za ponovitev bolezni v skupini, ki je prejemala placebo, dvakrat višje kot v skupini, ki je prejemala vortioksetin.

Starejši bolniki
V 8-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s stalnim odmerkom pri starejših depresivnih bolnikih (starih ≥ 65 let, n=452, od katerih jih je 156 jemalo vortioksetin) je bil vortioksetin v odmerku 5 mg/dan boljši od placeba, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po lestvici MADRS in HAM-D_{24}. Učinek, opažen z vortioksetinom, je bil 4,7 točke razlike glede na placebo v skupnem številu točk po lestvici MADRS pri 8. tednu (MMRM analiza).

Bolniki s hudo obliko depresije ali z depresijo in visoko stopnjo anksioznih simptomov
Pri bolnikih s hudo obliko depresije (skupno število točk po lestvici MADRS ≥ 30 pri izhodišču) in depresivnih bolnikih z visoko stopnjo anksioznih simptomov (skupno število točk po lestvici HAM-A ≥ 20 pri izhodišču) je bila prav tako dokazana učinkovitost vortioksetina v kratkoročnih študijah pri odraslih (celotna povprečna razlika v primerjavi s placebom v skupnem številu točk po lestvici MADRS pri 6./8. tednu se je gibala od 2,8 do 7,3 točk in od 3,6 do 7,3 točk, v tem vrstnem

redu (MMRM analiza)). V namenski študiji pri starejših bolnikih je bil vortioksetin tudi učinkovit pri teh bolnikih.
V dolgoročni študiji o preprečevanju relapsov je bilo tudi dokazano vzdrževanje antidepresivne učinkovitosti pri tej skupini bolnikov.

Učinki vortioksetina na testu zamenjave številčnih simbolov (DSST – Digit Symbol Substitution Test), testu za ocenjevanje spretnosti, ki temelji na izvedbi Univerze Kalifornija San Diego (UPSA - University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (objektivna merila) in rezultati vprašalnika zaznavanja primanjkljajev (PDQ - Perceived Deficits Questionnaire) ter vprašalnika kognitivnega in telesnega funkcioniranja (CPFQ - Cognitive and Physical Functioning Questionnaire) (subjektivna merila)
Učinkovitost vortioksetina (od 5 mg/dan do 20 mg/dan) pri bolnikih z MDD je bila raziskovana v 2 s placebom kontroliranih kratkotrajnih študijah pri odraslih in v 1 s placebom kontrolirani kratkotrajni študiji pri starejših.

Vortioksetin je imel statistično značilen učinek v primerjavi s placebom na testu zamenjave številčnih simbolov (DSST), v območju od $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) do 4,26 ($p < 0,0001$) v 2 študijah pri odraslih in $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) v študiji pri starejših. Pri metaanalizah (ANCOVA, LOCF) povprečne spremembe od izhodišča v številu pravilnih simbolov na testu DSST pri vseh 3 študijah, se je vortioksetin ločil od placeba ($p < 0,05$) s standardizirano velikostjo učinka 0,35. Pri prilagajanju za spremembo po lestvici MADRS je skupno število točk pri metaanalizi istih študij pokazalo, da se vortioksetin loči od placeba ($p < 0,05$) s standardizirano velikostjo učinka 0,24.

Ena študija je ocenjevala učinek vortioksetina na funkcionalno sposobnost z uporabo testa za ocenjevanje spretnosti, ki temelji na izvedbi Univerze Kalifornija San Diego (UPSA). Vortioksetin se je statistično ločil od placeba z rezultatom 8,0 točk za vortioksetin v primerjavi s 5,1 točk za placebo ($p = 0,0003$).

V eni študiji je bil vortioksetin boljši od placeba na subjektivnih merilih, ovrednoteno z uporabo vprašalnika zaznavanja primanjkljajev, z rezultatom -14,6 za vortioksetin in -10,5 za placebo ($p = 0,002$). Vortioksetin se ni ločil od placeba na subjektivnih merilih, ovrednoteno z uporabo vprašalnika kognitivnega in telesnega funkcioniranja, z rezultatom -8,1 za vortioksetin v primerjavi s -6,9 za placebo ($p = 0,086$).

Prenašanje in varnost
Varnost in prenašanje vortioksetina so ugotovili v kratko- in dolgoročnih študijah v razponih odmerkov od 5 mg/dan do 20 mg/dan. Za informacije o neželenih učinkih glejte poglavje 4.8.

Vortioksetin ni povečal incidence nespečnosti ali zaspanosti v primerjavi s placebom.

V kratko- in dolgoročnih, placebom nadzorovanih kliničnih študijah so bili možni odtegnitveni simptomi sistematično ovrednoteni po nenadnem prenehanju zdravljenja z vortioksetinom. Klinično pomembnih razlik s placebom v incidenci ali naravi odtegnitvenih simptomov ni bilo, niti po kratkoročnem (6 - 12 tednov) niti dolgoročnem (24 - 64 tednov) zdravljenju z vortioksetinom.

V kratko- in dolgoročnih kliničnih študijah z vortioksetinom je bila incidenca poročanja o neželenih spolnih učinkih nizka in podobna kot pri placebu. V študijah z arizonsko lestvico spolne izkušnje (ASEX - Arizona Sexual Experience Scale), incidenca spolne disfunkcije zaradi zdravljenja (TESD - Treatment-Emergent Sexual Dysfunction) in skupno število točk po lestvici ASEX ni pokazalo klinično pomembnih razlik v primerjavi s placebom glede simptomov spolne disfunkcije pri odmerkih 5 mg/dan do 15 mg/dan vortioksetina. Za odmerek 20 mg/dan so opazili

povečanje v TESD v primerjavi s placebom (razlika v incidenci 14,2 %, 95 % IZ [1,4; 27,0]). Učinek vortioksetina na spolno funkcijo so nadalje ocenili v 8-tedenski, dvojno slepi primerjalni študiji s prilagodljivim odmerkom (n = 424) v primerjavi z escitalopramom pri bolnikih, zdravljenih vsaj 6 tednov s SSRI (citalopram, paroksetin ali sertralin), z nizko stopnjo simptomov depresije (izhodišče CGI-S ≤ 3) in TESD, inducirane s predhodnim zdravljenjem s SSRI. Vortioksetin 10 mg/dan –20 mg/dan je imel statistično značilno manj TESD kot escitalopram 10 mg/dan -20 mg/dan, izmerjeno kot sprememba v skupni vrednosti CSFQ-14 (2,2 točki, p = 0,013) v 8. tednu. Delež odzivnih oseb v 8. tednu v skupini, zdravljeni z vortioksetinom (162 (74,7 %)), ni bil značilno drugačen kot v skupini, zdravljeni z escitalopramom (137 (66,2 %)) (OR 1,5 p = 0,057). Antidepresivni učinek se je ohranil v obeh skupinah zdravljenja.

V kratko- in dolgoročnih kliničnih študijah vortioksetin ni imel vpliva, v primerjavi s placebom, na telesno maso, srčno frekvenco ali krvni tlak.

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnih sprememb pri oceni jeter ali ledvic.

Pri bolnikih z MDD vortioksetin ni pokazal nobenega klinično pomembnega vpliva na parametre EKG, vključno z intervali QT, QTc, PR in QRS. Pri temeljiti študiji intervala QTc pri zdravih osebah pri odmerkih do 40 mg na dan niso opazili potenciala za podaljšanje intervala QTc.

Pediatrična populacija
Izvedli so dve kratkoročni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji učinkovitosti in varnosti s fiksnim odmerkom (vortioksetin 10 mg/dan in 20 mg/dan) in referenčno učinkovino (fluoksetin); eno pri otrocih z MDD, starih od 7 do 11 let, in eno pri mladostnikih z MDD, starih od 12 do 17 let. Študiji sta vključevali 4-tedensko enojno slepo uvajalno obdobje s placebom in standardizirano psihosocialno pomočjo (zdravljeni bolniki v študiji pri otrocih n = 677, v študiji pri mladostnikih n = 777), randomizirani pa so bili le tisti, ki se niso odzvali v uvajalnem obdobju (študija pri otrocih n = 540, študija pri mladostnikih n = 616).

V študiji pri otrocih, starih od 7 do 11 let, povprečni učinek dveh odmerkov vortioksetina 10 mg/dan in 20 mg/dan ni bil statistično značilno različen od placeba na podlagi skupne ocene po revidirani lestvici za oceno depresije pri otrocih (CDRS-R - Children´s Depression Rating Scale-Revised) v 8. tednu, prav tako se aktivni referenčni odmerek (fluoksetin 20 mg/dan) in posamezni odmerki vortioksetina (10 mg/dan in 20 mg/dan) nominalno niso pomembno razlikovali od placeba. Na splošno je bil profil neželenih učinkov vortioksetina pri otrocih podoben tistemu pri odraslih, razen pogostejših bolečin v trebuhu, o katerih so poročali pri otrocih.
Prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je dosegla 2,0 % pri bolnikih, ki so prejemali vortioksetin 20 mg/dan, 1,3 % pri vortioksetinu 10 mg/dan, 0,7 % pri placebu, pri fluoksetinu pa prekinitev zdravljenja ni bilo. Najpogosteje poročani neželeni učinki v skupinah, ki so se zdravile z vortioksetinom, so bili navzea, glavobol, bruhanje, omotica in bolečine v trebuhu. Incidenca navzee, bruhanja in bolečin v trebuhu je bila večja v skupinah z vortioksetinom kot v skupini s placebom.
O samomorilni miselnosti in vedenju so poročali kot o neželenih učinkih v 4-tedenskem enojno slepem uvajalnem obdobju (placebo 2/677 [0,3 %]) in v 8-tedenskem obdobju zdravljenja (vortioksetin 10 mg/dan 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Poleg tega so o dogodku "nespecifične aktivne samomorilne miselnosti" po lestvici C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) v 8-tedenskem obdobju zdravljenja poročali pri 5 bolnikih (vortioksetin 20 mg/dan 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] in fluoksetin 3/82 [3,7 %]).
Samomorilna miselnost in vedenje, izmerjena z lestvico C- SSRS, sta bila podobna v vseh skupinah zdravljenja.

V študiji pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, vortioksetin niti v odmerku 10 mg/dan niti v odmerku 20 mg/dan ni bil statistično značilno boljši od placeba na podlagi skupnega števila točk po revidirani lestvici za oceno depresije pri otrocih (CDRS-R). Razlika med referenčno učinkovino

(fluoksetin 20 mg/dan) in placebom pri skupnem številu točk po lestvici CDRS-R je bila statistično značilna. Na splošno je bil profil neželenih učinkov vortioksetina pri mladostnikih podoben profilu, ki so ga opazili pri odraslih, razen da so pri mladostnikih pogosteje kot pri odraslih poročali o bolečinah v trebuhu in samomorilni miselnosti.
Prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov (predvsem zaradi samomorilne miselnosti, navzee in bruhanja) je bila pogostejša pri bolnikih, zdravljenih z vortioksetinom v odmerku 20 mg/dan (5,6 %), kot pri bolnikih, zdravljenih z vortioksetinom v odmerku 10 mg/dan (2,7 %), fluoksetinom (3,3 %) in placebom (1,3 %). Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v skupinah, zdravljenih z vortioksetinom, so bili navzea, bruhanje in glavobol. O neželenih učinkih samomorilne miselnosti in samomorilnega vedenja so poročali tako med 4-tedenskim enojno slepim uvajalnim obdobjem (placebo 13/777 [1,7 %]) kot med 8-tedenskim obdobjem zdravljenja (vortioksetin 10 mg/dan 2/147 [1,4 %], vortioksetin 20 mg/dan 6/161 [3,7 %], fluoksetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]).
Samomorilna miselnost in samomorilno vedenje, izmerjena z lestvico C-SSRS, sta bila podobna v vseh skupinah zdravljenja.

Vortioksetina se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (mlajših od 18 let) z veliko depresivno motnjo (glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za zdravljenje velike depresivne motnje z vortioksetinom pri otrocih, starih manj kot 7 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Vortioksetin se po peroralnem jemanju počasi, vendar dobro absorbira in največja koncentracija v plazmi je dosežena v roku od 7 do 11 ur. Po večkratnem odmerjanju 5 mg/dan, 10 mg/dan, ali 20 mg/dan so opazili povprečno C_{max} od 9 ng/ml do 33 ng/ml. Absolutna biološka uporabnost je 75 %. Niso opazili nobenega učinka hrane na farmakokinetiko (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Povprečen volumen porazdelitve (V_{SS}) je 2600 l, kar kaže na obsežno ekstravaskularno porazdelitev. Vortioksetin je močno vezan na beljakovine v plazmi (98 % do 99 %) in zdi se, da je vezava neodvisna od koncentracije vortioksetina v plazmi.

Biotransformacija

Vortioksetin se obsežno presnavlja v jetrih, v glavnem z oksidacijo, ki jo katalizira CYP2D6 in v manjši meri CYP3A4/5 in CYP2C9, in nadaljnjo konjugacijo glukuronske kisline.

V študijah medsebojnega delovanja med zdravili niso opazili zaviralnega ali spodbujevalnega učinka vortioksetina na CYP izoencime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.5). Vortioksetin je slab substrat in zaviralec P-gp.

Glavni presnovek vortioksetina je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja je 66 ur in očistek po peroralnem odmerjanju je 33 l/h. Približno 2/3 neaktivnih presnovkov vortioksetina se izloči z urinom in približno 1/3 z blatom. Le

zanemarljive količine vortioksetina se izločijo z blatom. Koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v približno 2 tednih.

Linerarnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna in časovno neodvisna v preučevanem razponu odmerkov (2,5 mg/dan do 60 mg/dan).

V skladu z razpolovnim časom je indeks akumulacije 5 do 6 na osnovi AUC_{0-24h} po večkratnih odmerkih od 5 mg/dan do 20 mg/dan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši
Pri starejših zdravih osebah (starih ≥ 65 let; n=20) se je izpostavljenost vortioksetinu povečala do 27 % (C_{max} in AUC) v primerjavi z mladimi zdravimi kontroliranimi osebami (starimi ≤ 45 let) po večkratnih odmerkih 10 mg/dan. Pri bolnikih, starih ≥ 65, je kot začetni odmerek vedno treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek vortioksetina, ki je 5 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Pri odmerkih, višjih od 10 mg vortioksetina enkrat na dan, pa je pri predpisovanju zdravila starejšim bolnikom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic
Po enkratnem odmerku vortioksetina 10 mg je okvara ledvic, ocenjena z uporabo formule Cockcroft-Gault (blaga, zmerna, ali huda; n=8 na skupino), povzročila manjše povečanje izpostavljenosti (do 30 %) v primerjavi z zdravimi primerljivimi kontroliranimi osebami. Pri bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni je bila med dializo izgubljena le majhna frakcija vortioksetina (AUC je bila nižja za 13 % in C_{max} za 27 %; n=8), po enkratnem odmerku vortioksetina 10 mg.
Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter
Farmakokinetika pri osebah (n = 6-8) z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (stopnje A, B ali C po Child-Pughu) je bila primerljiva z zdravimi prostovoljci. Spremembe AUC so bile pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter manj kot 10 % manjše, pri osebah s hudo okvaro jeter pa 10 % večje. Spremembe vrednosti C_{max} so bile v vseh skupinah manj kot 25 % manjše. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Genotipi CYP2D6
Koncentracija vortioksetina v plazmi je bila približno dvakrat višja pri bolnikih z upočasnjeno presnovo s CYP2D6 kot pri tistih z obsežno presnovo. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4/2C9 pri bolnikih z upočasnjeno presnovo s CYP2D6 lahko potencialno povzroči višjo izpostavljenost (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z izjemno hitro presnovo s CYP2D6 so bile koncentracije vortioksetina v odmerku 10 mg/dan v plazmi med vrednostmi koncentracij, pridobljenih pri bolnikih z obsežno presnovo pri odmerkih 5 mg/dan in 10 mg/dan.
Glede na odziv posameznega bolnika je potrebno razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija
Farmakokinetiko vortioksetina, pri pediatričnih bolnikih z veliko depresivno motnjo po peroralni uporabi odmerka od 5 mg do 20 mg enkrat na dan, so opredelili z analizami z uporabo populacijskega modeliranja na podlagi podatkov iz farmakokinetične študije (7–17 let) ter dveh

študij učinkovitosti in varnosti (7–17 let). Farmakokinetika vortioksetina pri pediatričnih bolnikih je bila podobna tisti pri odraslih bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah splošne toksičnosti pri miših, podganah in psih je bilo jemanje vortioksetina v glavnem povezano s kliničnimi znaki, povezanimi s CNS. Med njimi so bili slinjenje (podgane in psi), dilatacija zenice (psi) in dve incidenci konvulzije pri psih v programu študije splošne toksičnosti. Za konvulzije je bila vrednost brez učinka ugotovljena z ustrezno mejo varnosti v višini 5 mg/dan, upoštevajoč največji priporočeni terapevtski odmerek 20 mg/dan. Toksičnost za ciljne organe je bila omejena na ledvice (podgane) in jetra (miši in podgane). Spremembe v ledvicah podgan (glomerulonefritis, obstrukcija ledvičnih tubulov, kristalinična snov v ledvičnih tubulih) in v jetrih miši in podgan (hipertrofija jetrnih celic, nekroza hepatocitov, hiperplazija žolčevoda, kristalinična snov v žolčevodih) so opazili pri izpostavljenostih, večjih od 10-kratne (miši) in 2-kratne (podgane) izpostavljenosti za človeka pri največjem priporočenem terapevtskem odmerku 20 mg/dan. Te ugotovitve so predpisali predvsem za glodalce specifični obstrukciji ledvičnih tubulov in žolčevodov zaradi z vortioksetinom povezanega kristaliničnega materiala, in se smatrajo za nizko tveganje za človeka.

Vortioksetin ni bil genotoksičen v seriji standardnih *in vitro* in *in vivo* testov.

Na osnovi rezultatov 2-letnih konvencionalnih študij kancerogenosti pri miših ali podganah vortioksetin ne predstavlja tveganja za rakotvornost pri ljudeh.

Vortioksetin ni vplival na plodnost podgan, uspešnost parjenja, reproduktivne organe ali morfologijo in gibljivost sperme. Vortioksetin ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, vendar so opazili reproduktivno toksičnost v smislu vplivov na maso ploda in zapoznelo osifikacijo pri podgani pri izpostavljenostih večjih od 10-kratne izpostavljenosti za človeka pri največjem priporočenem terapevtskem odmerku 20 mg/dan. Podobne vplive so opazili pri kuncih pri subterapevtski izpostavljenosti.

V študiji pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je bil vortioksetin povezan s povečano smrtnostjo mladičev, zmanjšanim pridobivanjem telesne mase in zapoznelim razvojem mladičev pri odmerkih, ki niso povzročili toksičnosti za mater in s povezanimi izpostavljenostmi, podobnim tistim, ki so bili doseženi pri ljudeh po jemanju vortioksetina v odmerku 20 mg/dan (glejte poglavje 4.6).

Z vortioksetinom povezane snovi so prešle v mleko podgan v laktaciji (glejte poglavje 4.6).

V študijah toksičnosti pri mladih podganah so bile vse ugotovitve v povezavi z zdravljenjem z vortioksetinom skladne s tistimi, navedenimi za odrasle živali.

V študijah za ocenjevanje tveganja za okolje so pokazali, da je vortioksetin potencialno obstojen, bioakumulativen in toksičen za okolje (tveganje za ribe). Vendar se smatra, da vortioksetin pri priporočeni uporabi pri bolnikih predstavlja zanemarljivo tveganje za vodno in kopensko okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete (vse jakosti)
manitol (E421)
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete
Banavin 5 mg filmsko obložene tablete
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rdeči (E172)

Banavin 10 mg filmsko obložene tablete
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rumeni (E172)

Banavin 15 mg filmsko obložene tablete
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rdeči (E172)
železov oksid, rumeni (E172)

Banavin 20 mg filmsko obložene tablete
hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rdeči (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonasta škatla, ki vsebuje prozorne PVC/PVdC//Alu pretisne omote.

Pakiranje z 28, 56 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03107/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4.7.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 7. 2025