

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vortioxetin Amarox 5 mg filmdragerade tabletter
Vortioxetin Amarox 10 mg filmdragerade tabletter
Vortioxetin Amarox 15 mg filmdragerade tabletter
Vortioxetin Amarox 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vortioxetin Amarox 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerade tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 5 mg vortioxetin.

Vortioxetin Amarox 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerade tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 10 mg vortioxetin.

Vortioxetin Amarox 15 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerade tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 15 mg vortioxetin.

Vortioxetin Amarox 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerade tablett innehåller vortioxetinhydrobromid motsvarande 20 mg vortioxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vortioxetin Amarox 5 mg filmdragerade tabletter

Brun, mandelformad, bikonvex, filmdragerad tablett, präglad med "V11" på ena sidan och "H" på den andra sidan.

Ungefärliga mått: 6,80 mm x 4,10 mm

Vortioxetin Amarox 10 mg filmdragerade tabletter

Grå, mandelformad, bikonvex, filmdragerad tablett, präglad med "V12" på ena sidan och "H" på den andra sidan.

Ungefärliga mått: 8,50 mm x 5,10 mm

Vortioxetin Amarox 15 mg filmdragerade tabletter

Grön, mandelformad, bikonvex, filmdragerad tablett, präglad med "V13" på ena sidan och "H" på den andra sidan.

Ungefärliga mått: 8,50 mm x 5,10 mm

Vortioxetin Amarox 20 mg filmdragerade tabletter

Vit, mandelformad, bikonvex, filmdragerad tablett, präglad med "V14" på ena sidan och "H" på den andra sidan.

Ungefärliga mått: 8,50 mm x 5,10 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vortioxetin Amarox har indikationen behandling av egentlig depression hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

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

Utsättning av behandling

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

Särskilda doseringsgrupper

Äldre patienter

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

Cytokrom P450-hämmare

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

Cytokrom P450-inducerare

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Administreringssätt

Vortioxetin AmaroX är avsett för oral användning.

De filmdragerade tabletterna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

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

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

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

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

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Kramper

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

Serotonergt Syndrom (SS) eller Malignt Neuroleptikasyndrom (MNS)

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

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

Mani/hypomani

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

Aggression/agitation

Patienter som får behandling med antidepressiva läkemedel, t.ex. vortioxetin, kan också uppleva känslor såsom aggression, ilska, agitation och irritabilitet. Patientens hälso- och sjukdomstillstånd ska övervakas med täta kontroller. Patienterna (och patienternas vårdgivare) ska uppmanas att uppsöka läkare om patienten blir aggressiv/agiterad eller om det aggressiva beteendet/agitationen förvärras.

Blödningar

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

Hyponatremi

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

Glaukom

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

Äldre

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Vortioxetin AmaroX innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Möjligheter för andra läkemedel att påverka vortioxetin

Irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare

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

Reversibel, selektiv MAO-A-hämmare (moklobemid)

Kombinationen vortioxetin med en reversibel och selektiv MAO-A-hämmare såsom moklobemid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om samtidig användning är nödvändig, ska det adderade läkemedlet

ges med den lägsta dosen samt under noggrann observation efter symtom på serotonergt syndrom (se avsnitt 4.4).

Reversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (linezolid)

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

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

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

Serotonergt verkande läkemedel

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

Johannesört

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

Läkemedel som sänker kramptröskeln

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

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

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

CYP2D6-hämmare

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

CYP3A4-hämmare, CYP2C9-hämmare och CYP2C19-hämmare

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

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

Interaktioner med CYP2D6 långsamma metaboliserare

Samadministrering av kraftiga CYP3A4-hämmare (såsom itraconazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, conivaptan och många av HIV-proteashämmarna) och CYP2D6-hämmare (såsom flukonazol och amiodaron) till CYP2D6 långsamma metaboliserare (se avsnitt 5.2) har inte specifikt undersökts, men förväntas leda till en mer markant ökning i exponeringen av vortioxetin hos dessa patienter, jämfört med de måttliga effekter som beskrivs ovan. Beroende på den individuella

patientens svar kan en lägre dos av vortioxetin övervägas om en stark hämmare av CYP3A4 eller CYP2C9 samadministreras till CYP2D6 långsamma metaboliserare.

Cytokrom P450-inducerare

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

Alkohol

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

Acetylsalicylsyra

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

Möjligheter för vortioxetin att påverka andra läkemedel

Antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel

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

Cytokrom P450-substrat

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

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

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

Litium, tryptofan

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

Störningar vid läkemedelsscreening på urin

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

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

Amning

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

En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas.

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

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var illamående

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna listas enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Listan är baserad på information från kliniska prövningar och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

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

* Baserat på fallstudier efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Illamående

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

Äldre

Vid doser ≥ 10 mg vortioxetin en gång dagligen var andelen patienter som inte fullföljde behandlingen i studierna högre hos patienter ≥ 65 år. Vid doser om 20 mg vortioxetin en gång dagligen var incidensen av illamående och konstipation högre hos patienter ≥ 65 år (42 % respektive 15 %) än hos patienter < 65 år (27 % respektive 4 %) (se avsnitt 4.4).

Sexuell dysfunktion

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

Klasseffekt

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

Pediatrik population

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

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

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

Symtom vid utsättning av vortioxetinbehandling

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekten av de enskilda studierna understöddes av meta-analysen (MMRM) av medelförändringen från baslinjen i MADRS totalpoäng vid vecka 6/8 i de placebokontrollerade korttidsstudierna hos vuxna. I meta-analysen var den totala medelskillnaden statistiskt signifikant, jämfört med placebo: -2,3 poäng (p = 0,07), -3,6 poäng (p <0,001) och -4,6 poäng (p <0,001) för doserna 5, 10 respektive 20 mg/dag; dosen 15 mg/dag skilde sig inte från placebo i meta-analysen, men medelskillnaden jämfört med placebo var -2,6 poäng. Vortioxetins effekt understöddes av den poolade responder analysen, i vilken andelen responders sträckte sig från 46 % till 49 % för vortioxetin jämfört med 34 % för placebo (p <0,01; NRI analysis).

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

Effekten av vortioxetin 10 eller 20 mg/dag uppvisades i en 12-veckors, dubbelblind, flexibel dos jämförande studie med agomelatin 25 eller 50 mg/dag hos patienter med egentlig depression.

Vortioxetin var statistiskt signifikant bättre än agomelatin, mätt som förbättring i MADRS totalpoäng och understöddes av klinisk relevans, vilket uppvisades genom andelen responders och remitterter och förbättring i CGI-I.

Bibehållen effekt

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

Äldre

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

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

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

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

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

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

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

Tolerabilitet och säkerhet

Säkerheten och tolerabiliteten för vortioxetin har fastställts i korttids- och långtidsstudier över ett doseringsintervall om 5 till 20 mg/dag. För information om biverkningar, se avsnitt 4.8. Vortioxetin ökade inte förekomsten av insomni eller somnolens jämfört med placebo.

I kliniska korttids- och långtids placebokontrollerade studier utvärderades möjliga utsättningssymtom systematiskt efter abrupt avslut av vortioxetinbehandlingen. Det förelåg ingen kliniskt relevant

skillnad jämfört med placebo i förekomst eller grad av utsättningssymtom efter varken korttidsstudie (6-12 veckor) eller långtidsstudie (24-64 veckor) med vortioxetin.

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

I studien på barn i åldern 7 till 11 år skilde sig den genomsnittliga effekten av de två vortioxetindoserna 10 och 20 mg/dag inte statistiskt signifikant från placebo baserat på totalpoängen för Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) vid vecka 8, inte heller den aktiva referensen (fluoxetin 20 mg/dag), och inte heller visade de individuella vortioxetindoserna (10 och 20 mg/dag) någon nominellt signifikant skillnad från placebo. I allmänhet liknade biverkningsprofilen för vortioxetin hos barn den som sågs hos vuxna, förutom den högre incidensen av buksmärta som rapporterats hos barn. Utsättning på grund av biverkningar var 2,0 % hos patienter som behandlades med vortioxetin 20 mg/dag, 1,3 % för vortioxetin 10 mg/dag, 0,7 % för placebo och ingen utsättning för fluoxetin. De vanligast rapporterade biverkningarna i vortioxetinbehandlingsgrupperna var illamående, huvudvärk, kräkningar, yrsel och buksmärta. Incidensen av illamående, kräkningar och buksmärta var högre i vortioxetingrupperna än i placebogruppen. Suicidtankar och självmordsbeteende rapporterades som biverkningar under den 4 veckor långa enkelblinda inledningsperioden (placebo 2/677 [0,3 %]) och under den 8 veckor långa behandlingsperioden (vortioxetin 10 mg/dag 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Dessutom rapporterades händelsen "ospecifika aktiva suicidtankar" i C-SSRS hos 5 patienter under den 8 veckor långa behandlingsperioden (vortioxetin 20 mg/dag 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] och fluoxetin 3/82

[3,7 %]). Suicidtankar och beteende mätt med Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var liknande mellan behandlingsgrupperna.

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in resultat från studier hos barn under 7 år med egentlig depression (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Vortioxetins huvudsakliga metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

Särskilda doseringsgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

CYP2D6-genotyper

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

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

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Mannitol (E421)

Hydroxipropylcellulosa (E463) (Nominell viskositet 470 cps för 2 % m/v lösning)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

5 mg

Hypromellos 6 mPas (E464)

Titandioxid (E171)

Para-orange aluminiumlack (E110)

Makrogol 400 (E1521)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

10 mg

Hypromellos 6 mPas (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400 (E1521)

Järnoxid svart (E172)

Järnoxid gul (E172)

15 mg

Hypromellos 6 mPas (E464)

Titandioxid (E171)

Makrogol 400 (E1521)

Tartrazin aluminiumlack (E102)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

20 mg
Hyppromellos 6 mPas (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400 (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

HDPE-förpackning: Använd inom 30 dagar efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning:

Klara PVC/PVdC-Alu blisterförpackningar innehållande 28 och 98 filmdragerade tabletter.

HDPE burk:

Vit ogenomskinlig högdensitetspolyetenbehållare med vitt ogenomskinligt barnskyddande lock av polypropen med fiberinlägg innehållande 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3).
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vortioxetin AmaroX 5 mg filmdragerade tabletter: MTnr: 65566
Vortioxetin AmaroX 10 mg filmdragerade tabletter: MTnr: 65567
Vortioxetin AmaroX 15 mg filmdragerade tabletter: MTnr: 65568
Vortioxetin AmaroX 20 mg filmdragerade tabletter: MTnr: 65569

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2025-05-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-04