

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRINTELLIX 5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 5 mg vortioksetine eşdeğer vortioksetin hidrobromür içerir.

#### Yardımcı Maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 4.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, badem biçiminde, 5x8.4 mm boyutlarında, bir yüzünde "TL" diğer yüzünde "5" basılı tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötikendikasyonlar

BRINTELLIX, erişkinlerde majör depresif epizotların tedavisi için endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

65 yaşın altındaki erişkinlerde başlangıç ve önerilen BRINTELLIX dozu günde 10 mg'dır.

Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak doz, en fazla 20 mg/gün'e kadar yükseltilebilir veya en az 5 mg/gün'e düşürülebilir.

Depresif semptomların düzelmesinden sonra, antidepresif cevabın yerleşmesi için, tedaviye en az 6 ay süre ile daha devam edilmesi önerilir.

##### Tedavinin sonlandırılması:

BRINTELLIX kullanan hastalar, dozu aşamalı olarak azaltmaya gerek kalmadan ilacı ani olarak kesebilirler (Bkz. 5.1).

**Uygulama şekli:**

BRINTELLIX oral yoldan kullanılır. Yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda deneyim sınırlıdır. Dikkatli uygulanmalıdır (Bkz. 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Vortioksetin şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır, bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. 5.2).

**Pediyatrikpopülasyon**

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda BRINTELLIX'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir (Bkz.4.4).

**Geriatrik popülasyon**

65 yaş ve üzerindeki hastalar için başlangıç dozu olarak etkili en düşük doz olan 5 mg uygulanmalıdır. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda günde bir kez 10 mg vortioksetinden daha fazla dozlarda uygulanması ile ilgili veriler sınırlıdır, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır (Bkz.4.4).

**Diğer:****Sitokrom P450 inhibitörleri**

Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak, BRINTELLIX tedavisine ek olarak güçlü bir CYP2D6 inhibitörü (Ör: Bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) kullanılacaksa, daha düşük bir BRINTELLIX dozunun kullanılması düşünülebilir (Bkz.4.5).

**Sitokrom P450 indükleyicileri**

Bireysel hasta yanıtına bağlı olarak, BRINTELLIX tedavisine ek olarak geniş bir sitokrom P450 indükleyicisi (Ör: Rifampisin, karbamazepin, fenitoin) kullanılacaksa, BRINTELLIX dozunun ayarlanması düşünülebilir (Bkz.4.5).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Vortioksetine veya formüldeki diğer maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite (Bkz. 6.1).
- Nonselektif monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) veya selektif MAO-A inhibitörleri ile birlikte kullanımı (Bkz.4.5).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Pediyatrik popülasyonda kullanımı**

BRINTELLIX'in 18 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiş olduğundan, bu yaş grubunda depresyon tedavisinde kullanılması önerilmez (Bkz.4.2).

Çocuklar ve adolesanlarda yürütülen diğer antidepresan ilaçların uygulandığı klinik çalışmalarda, intihar ile ilişkili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanca davranışlar (belirgin agresyon, karşıt davranışlar, kızgınlık), ilaç grubunda, plasebo ile tedavi edilenlere göre, daha sık görülmüştür.

İntihar/intihar düşünceleri veya klinik olarak kötüye gitme durumu

Antidepresan ilaçların özellikle çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının intihar düşünce ya da davranışlarını arttırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Depresyon, intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intiharda (intihar ile ilişkili olaylar) artma riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk, belirgin bir remisyon elde edilinceye kadar devam eder. İyileşme tedavinin ilk birkaç haftasında veya daha uzun bir süre boyunca ortaya çıkmayabilir. Bu nedenle, hastalar, belirgin bir iyileşme görülünceye kadar sıkı bir gözlem altında tutulmalıdır. Genel bir klinik deneyim olarak, intihar riskinin iyileşmenin erken dönemlerinde artabildiği dikkate alınmalıdır.

Tedaviye başlamadan önceki dönemde intihar ile ilişkili olay veya belirgin şekilde intihar düşüncesi sergileme öyküsü olan hastaların, intihar düşünceleri ve intihara teşebbüs açılarından daha büyük bir risk altında olduğu bilinmektedir. Bu hastalar, tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Psikiyatrik bozuklukları olan erişkin hastalarda antidepresanlarla yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların bir meta analizi, 24 yaş ve altında olan hastalardaki intihar davranışı riskinin, plasebo grubuna göre, antidepresan kullananlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Özellikle yüksek risk grubundakiler olmak üzere hastalar, özellikle tedavinin erken dönemlerinde ve doz değişikliklerinden sonra, yakından izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler, klinik durumda herhangi bir kötüleşme, intihar davranışları veya düşünceleri ve davranışlarda olağan dışı değişiklikler ortaya çıkarsa, derhal tıbbi yardım istemeleri gerektiği konusunda önemle uyarılmalıdır.

#### Nöbetler

Nöbetler, antidepresan ilaçlarla potansiyel bir risktir. Bu nedenle, , nöbet öyküsü olan kişilerde veya stabil olmayan epilepsi hastalarında BRINTELLIX dikkatle uygulanmalıdır (Bkz.4.5). Nöbet geçiren hastalarda veya nöbet sıklığında artış gözlenenlerde tedavi kesilmelidir.

#### Serotonin sendromu (SS) veya Nöroleptik Malignant Sendromu (NMS)

BRINTELLIX ile, hayati tehlike oluşturabilen, serotonin sendromu veya nöroleptik malignant sendromu ortaya çıkabilir. SS ve NMS riski, triptanlar dahil serotonerjik ilaçlarla, serotonin metabolizmasını bozan (MAOI dahil) ilaçlarla, antipsikotiklerle ve diğer dopamin antagonistleriyle birlikte kullanılma durumunda artar. Hastalar, SS ve NMS semptomlarının ortaya çıkışı açısından izlenmelidir (Bkz. 4.3 ve 4.5).

Serotonin sendromunun semptomları arasında şunlar bulunur: mental durumda değişiklikler (Ör: ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik instabilite (Ör: Taşikardi, labil kan basıncı, hipertermi), nöromusküler bozukluklar (Ör: Hiperrefleksi, koordinasyonda bozukluklar) ve/veya gastrointestinal semptomlar (Ör: Bulantı, kusma, diyare). Bu belirtilerin görülmesi halinde BRINTELLIX derhal kesilmeli ve semptomatik tedavi başlanmalıdır.

#### Mani/Hipomani

BRINTELLIX, mani/hipomani öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve hastanın manik faza geçmesi halinde tedavi kesilmelidir.

#### Hemoraji

Ekimoz, purpura ve diğer kanama anomalileri (gastrointestinal veya jinekolojik kanama gibi) serotonerjik etkili antidepresanların (SSRI, SNRI) kullanımıyla seyrek olarak bildirilmiştir. Antikoagülan ve/veya platelet fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçları [Ör: Atipik antipsikotikler ve fenotiyazinler, trisiklik antidepresanların çoğunluğu, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), asetilsalisilik asit (ASA)] kullanan (Bkz.4.5) ve kanama eğilimi/bozukluğu olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunmalıdır

#### Hiponatremi

Serotonerjik etkili antidepresanların (SSRI ilaçlar, SNRI ilaçlar) kullanımı ile, seyrek olarak, hiponatremi bildirilmiştir ve muhtemelen antidiüretik hormonun uygun olmayan salımına (SIADH)bağlıdır. Risk altındaki hastalarda (yaşlılar, sirozlu hastalar veya hiponatremiye yolaçtığı bilinen ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalar gibi) dikkatli kullanılmalıdır.

Semptomatik hiponatremi gösteren hastalarda BRINTELLIX tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahale uygulanmalıdır.

#### Yaşlılar

Majör depresif epizotlar geçiren yaşlı hastalarda BRINTELLIX kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki hastalara günde bir kez 10 mg'dan yüksek dozda vortiksetin verilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.8 ve 5.2).

#### Böbrek yetmezliği

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda deneyim sınırlıdır. Dikkatli uygulanmalıdır (Bkz. 5.2).

#### Hepatik yetmezlik

Vortiksetin şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır, bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. 5.2).

BRINTELLIX her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasen 'sodyum içermez'. İçerdiği miktardan dolayı sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vortiksetin büyük oranda karaciğerde, primer olarak CYP2D6 ile ve küçük oranda CYP3A4/5 ve CYP2C9 ile katalizlenen oksidasyonla metabolize olur (Bkz.5.2).

## Vortioksetini etkileme potansiyeli olan diğer ilaçlar

### İrreversibl non-selektif MAO inhibitörleri

Serotoninsendromu riski nedeniyle vortioksetinin, irreversible nonselektif MAO inhibitörleri ile herhangi bir kombinasyonu kontrendikedir. Vortioksetin tedavisine, irreversible nonselektif MAO inhibitörleri ile yapılan tedavinin kesilmesinden en az 14 gün sonra başlanmalıdır. İrreversibl nonselektif MAO inhibitörleri ile tedaviye başlamadan en az 14 gün önce vortioksetin tedavisi kesilmelidir (Bkz.4.3).

### Reversibl, selektif MAO-A inhibitörü (moklobemid)

Vortioksetinin, moklobemid gibi bir reversibl selektif MAO-A inhibitörü ile kombinasyonu kontrendikedir (Bkz.4.3). Eğer kombinasyon kullanımı gerekli ise, eklenen ilaç en düşük dozda verilmeli hasta serotonin sendromu açısından dikkatle izlenmelidir(Bkz.4.4).

### Reversibl, non-selektif MAO inhibitörü (linezolid)

Vortioksetinin bir antibiyotik olan linezolid gibi zayıf reversibl ve nonselektif MAO inhibitörleri ile kombinasyonu kontrendikedir (Bkz. 4.3). Eğer kombinasyon kullanımının gerekliliği ispatlanmışsa, eklenen ilaç en düşük dozda verilmeli ve hasta serotonin sendromu açısından yakından izlenmelidir (Bkz.4.4).

### İrreversibl, selektif MAO-B inhibitörü (selejilin, rasajilin)

MAO-A inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, selektif MAO-B inhibitörleri ile serotonin sendromu riski daha düşük olsa da, vortioksetinin selejilin veya rasajilin gibi irreversible MAO-B inhibitörleri ile birlikte kullanılması halinde dikkatli olunmalıdır. Eşzamanlı kullanım durumunda, serotonin sendromu açısından dikkatli bir izlem gereklidir (Bkz.4.4).

### Serotonerjik ilaçlar

Serotonerjik etkili ilaçlarla (Ör: Tramadol, sumatriptan ve diğertriptanlar) eşzamanlı kullanılması serotonin sendromuna neden olabilir (Bkz.4.4).

### St. John's Wort

Serotonerjik etkili antidepresanlarla St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel ürünlerin birlikte kullanılması, serotonin sendromu dahil, ortaya çıkabilecek advers etkilerin insidansında artışa yol açabilir (Bkz.4.4).

### Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar

Serotonerjik etkili antidepresanlar nöbet eşiğini düşürebilir. Nöbet eşiğini düşürebilecek diğer ilaçlarla [Ör: Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, SSRI ve SNRI ilaçlar) , nöroleptikler (fenotiyazinler, tiyoksantenler ve butirofenonlar), meflokin, bupropion, tramadol]] eşzamanlı kullanılması halinde dikkatli olunması tavsiye edilir (Bkz.4.4).

### ECT (elektrokonvülf tedavi)

Vortioksetin ile ECT'nin eş zamanlı uygulanması ile ilgili bir klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle dikkatli olunması önerilir.

### CYP2D6 inhibitörleri

Sağlıklı gönüllülere, 14 gün süreyle, 10 mg/gün dozda vortioksetin ile birlikte günde iki kez 150 mg bupropion (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) uygulandığında, vortioksetin maruziyeti, eğri altında kalan alan (EAA) açısından, 2.3 katı artmıştır. Bupropionunvortioksetin tedavisine eklenmesiyle görülen advers etkilerin insidansı, vortioksetinin bupropion tedavisine eklenmesinden sonra ortaya çıkanlara göre daha yüksek olmuştur. Vortioksetin tedavisine güçlü bir CYP2D6 inhibitörü (Bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin gibi) eklenecekse, hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak, daha düşük bir vortioksetin dozu düşünülebilir (Bkz.4.2).

### CYP3A4 inhibitörleri ve CYP2C9 inhibitörleri

Sağlıklı gönüllülerde, 6 gün süreli bir ketokonazol 400 mg/gün (bir CYP3A4/5 ve P-glikoprotein inhibitörü) veya 6 gün süreli flukonazol 200 mg/gün (bir CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4/5 inhibitörü) uygulamasını takiben tedaviye vortioksetin eklendiğinde, vortioksetin EAA değerinin sırası ile 1.3 ve 1.5 kat arttığı gözlenmiştir. Doz ayarlaması gerekmez.

### CYP2D6 yönünden zayıf metabolize edici hastalarda etkileşimler

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, konivaptan ve HIV proteaz inhibitörlerinin birçoğu) ve CYP2C9 inhibitörlerinin (flukonazol ve amiodaron gibi), CYP2D6 zayıf metabolize edicilere eşzamanlı verilmesi (Bkz. 5.2) spesifik olarak araştırılmamıştır. Ancak, bu hastalarda vortioksetine maruziyetin, yukarıda açıklanan orta dereceli etkiyle karşılaştırıldığında, çok daha yüksek olması beklenir.

Sağlıklı gönüllülerde 40 mg tek doz omeprazol (CYP2C19 inhibitörü) uygulamasının, vortioksetinin çoklu doz farmakokinetiğinde herhangi bir inhibitör etkisi gözlenmemiştir.

### Sitokrom P450 indükleyicileri

Sağlıklı gönüllülerde 10 gün süreli 600 mg/gün rifampisin (geniş bir CYP izozimleri indükleyicisi) uygulamasından sonra tek doz 20 mg vortioksetinin birlikte kullanılması, vortioksetin EAA değerinde %72'lik bir düşüşe neden olmuştur. Vortioksetin tedavisine geniş bir sitokrom P450 indükleyicisi (Örn: Rifampisin, karbamazepin, fenitoin) eklendiğinde, hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak, bir doz ayarlaması gerekli olabilir (Bkz.4.2).

### Alkol

Sağlıklı gönüllülerde, tek doz etanol (0.6 g/kg) ile 20 mg veya 40 mg tek doz vortioksetinin eş zamanlı uygulanmasının, vortioksetin ve etanol farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi gözlenmemiş ve kognitif fonksiyonlarda, plaseboya göre, önemli bir bozulma saptanmamıştır. Bununla birlikte antidepresan tedavisi sırasında alkol alınması önerilmez.

### Asetilsalisilik asit

Sağlıklı gönüllülerde, 150 mg/gün asetil salisilik asit çoklu dozlarının, vortioksetinin çoklu doz farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

## Vortioksetinin diğ er ilaçları etkileme potansiyeli

### Antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlar

Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlardaki vortioksetin ile varfarinin stabil dozlarının birlikte kullanılmasından sonra, INR, protrombin veya plazma R-/S-varfarin değerlerinde plaseboya göre belirgin bir etki gözlenmemiştir. Ayrıca, sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda vortioksetin uygulamasını takiben 150mg/gün asetilsalisilik asitin birlikte kullanılması ile, platelet agregasyonu veya asetil salisilik asit veya salisilik asitin farmakokinetiği üzerinde, plaseboya göre, anlamlı bir inhibitör etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, diğ er serotonerjik ilaçlar için olduğu gibi, vortioksetin oral antikoagülanlarla veya antiplatelet ilaçlarla kombine edildiğinde dikkatli olunmalıdır. Çünkü farmakodinamik bir etkileşmeye bağı lı olarak kanama riskinde potansiyel bir artış söz konusudur (Bkz.4.4).

### Sitokrom P450 substratları

*İnvitro* koşullarda vortioksetin, sitokrom P450 izozimleri üzerinde anlamlı bir inhibisyon veya indüksiyon potansiyeli göstermemiştir (Bkz.5.2).

Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda vortioksetin uygulamasını takiben sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion) CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kafein), veya CYP2D6 (dekstrometorfan) için inhibitör bir etki gözlenmemiştir.

Farmakodinamik bir etkileşim gözlenmemiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, tek doz 10 mg diazepamın birlikte uygulanmasını takiben vortioksetin ile kognitif fonksiyonlarda anlamlı bir bozulma gözlenmemiştir. Kombine bir oral kontraseptif (etinil östradiol 30 mikrogram/levonorgestrel 150 mikrogram) ile vortioksetin eş zamanlı kullanıldığında, seks hormonları düzeyinde plaseboya göre anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

### Lityum, triptofan

Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda vortioksetin ile birlikte kullanımın takip ettiğ i kararlı durum lityum maruziyeti sırasında klinik olarak önemli bir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, serotonerjik etkili antidepresanların lityum veya triptofan ile birlikte kullanılması halinde etkinin arttığını bildiren raporlar mevcuttur. Bu nedenle, vortioksetin bu ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hastalar vortioksetin tedavisi sırasında hamile kalırlarsa veya hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

## **Gebelik dönemi**

Vortioksetinin gebelerde kullanımına ait veriler sınırlıdır.

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. 5.3).

Gebeliğin geç dönemlerinde annenin serotonerjik ilaçları kullandığı durumlarda, yenidoğanda şu semptomlar görülebilir: Solunumda sıkıntı, siyanoz, apne, nöbetler, vücut sıcaklığının stabil olmaması, beslenmede zorluk, kusma, hipoglisemi, hipertoni, hipotoni, hiperrefleksi, tremor, sinirlilik, irritabilite, letarji, sürekli ağlama, somnolans ve uyumada güçlük. Bu semptomlar, kesme etkilerine bağlı olabileceği gibi, aşırı serotonerjik aktiviteye de bağlı olabilir. Vakaların çoğunluğunda, bu tip komplikasyonlar, doğumu takiben veya biraz sonra (<24 saat) başlar.

Epidemiyolojik veriler, gebelikte, özellikle geç dönemde, SSRI ilaçların kullanımının, yeni doğanlarda inatçı pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar vortioksetin ile inatçı pulmoner hipertansiyonun ilişkisini araştıran bir çalışma yoksa da, ilgili etki mekanizmaları (serotonin konsantrasyonlarında artma) dikkate alındığında, bu potansiyel risk gözardı edilemez.

BRINTELLIX, annenin klinik durumu vortioksetin ile tedaviyi gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Mevcut hayvan farmakodinamik/toksikolojik verileri, vortioksetin ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir. Vortioksetinin insan sütüne de geçmesi beklenir (Bkz. 5.3).

Emen bebeğe olan risk gözardı edilemez.

Emzirmenin bebeğe olan yararları ve emziren kadın için tedavinin yararları dikkate alınarak, emzirmenin mi yoksa BRINTELLIX tedavisinin mi kesileceğine karar verilmelidir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan fertilite çalışmalarında, vortioksetin, fertilite, sperm kalitesi veya çiftleşme performansı üzerinde etki göstermemiştir (Bkz. 5.3).

İlgili farmakolojik sınıfa ait antidepresan ilaçlarla (SSRI) bildirilen insan vaka raporları sperm kalitesi üzerine reversibl bir etki göstermiştir. İnsan fertilitesi üzerindeki etkisi bugüne kadar gözlenmemiştir.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

BRINTELLIX'in araç ve makine kullanımı üzerine ya hiç etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeyde bir etki oluşturur. Bununla birlikte, hastaların araç kullanırken veya tehlikeli makineleri işletirken, özellikle de vortioksetin tedavisine başlandığında veya doz değiştirme sırasında dikkatli olmaları gerekir.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen istenmeyen etki bulantıdır. Advers etkiler genellikle hafif veya orta şiddettedir ve tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar. Advers etkiler genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesine yol açmazlar. Bulantı gibi gastrointestinal advers etkiler erkeklere göre kadınlarda daha sık ortaya çıkmıştır.

### Advers etkilerin listesi

Advers etkiler, aşağıda şu sıklık tanımlarına göre listelenmiştir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: anormal rüyalar

### Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş dönmesi  
Bilinmiyor: seretonin sendromu

### Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: flushing

### Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: bulantı  
Yaygın: diyare, konstipasyon, kusma

### Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: kaşıntı (jeneralize kaşıntı dahil)  
Yaygın olmayan: gece terlemeleri

### Seçilmiş advers etkilerin açıklamaları

#### Yaşlı hastalar

Günde bir kez  $\geq 10$  mg vortiksetin dozu için çalışmalardan çekilme oranı,  $\geq 65$  yaş hastalarda daha yüksektir.

20 mg/gün vortiksetin dozu için bulantı ve konstipasyon insidansları,  $\geq 65$  yaş hastalarda (sırası ile % 42 ve % 15)  $< 65$  yaş hastalara (sırası ile % 27 ve % 4) göre daha yüksektir (Bkz. 4.4).

#### Seksüel disfonksiyon

Klinik çalışmalarda seksüel disfonksiyon, Arizona Seksüel Deneyim Skalası (ASEX) kullanılarak değerlendirilmiştir. 5-15 mg arasındaki dozlar plasebo ile bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, 20 mg dozda vortiksetin, tedaviye bağlı seksüel disfonksiyon ile bağlantılı bulunmuştur (Bkz. 5.1).

### Sınıf etkisi

Özellikle 50 yaş ve üzerindeki hastalarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar, ilgili farmakolojik sınıfa ait antidepresan ilaçları (SSRI veya TCA) kullanan hastalarda kemik kırığı riskinin arttığını göstermiştir. Bu riskin altında yatan mekanizma ve bu riskin vortiooksetin için de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 2183599).

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vortiooksetin doz aşımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

40-75 mg doz aralığında vortiooksetin alınması, şu advers etkilerin alevlenmesine neden olmuştur: bulantı, postural baş dönmesi, diyare, abdominal rahatsızlık, jeneralize prurit, somnolans ve flushing.

Doz aşımına yapılacak müdahale klinik semptomların tedavisi ve uygun gözlemdir. Tıbbi izlemin bu amaçla düzenlenmiş bir yerde yapılması önerilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu : N06AX26

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler, diğer antidepresanlar

#### Etki mekanizması

Vortiooksetinin etki mekanizmasının, serotonerjik reseptör aktivitesinin direkt modülasyonu ve serotonin(5-HT) taşıyıcısının inhibisyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Klinik dışı veriler vortiooksetinin bir 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptör antagonisti, 5-HT<sub>1B</sub> reseptörünün parsiyal agonisti, 5-HT<sub>1A</sub> reseptörünün agonisti ve 5-HT taşıyıcısının inhibitörü olduğunu ve böylece asıl olarak serotonin, ayrıca muhtemelen, norepinefrin, dopamin, histamin, asetilkolin, GABA ve glutamat sistemlerini de içeren çeşitli sistemlerde nörotransmisyonun modülasyonuna yol açtığını göstermiştir. Bu multimodal aktivitenin antidepresan ve anksiyolitik-benzeri etkilerden ve hayvan çalışmalarında vortiooksetin ile gözlenen kognitif fonksiyonlardaki, öğrenmedeki ve hafızadaki iyileşmeden sorumlu olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, her bir hedefin gözlenen farmakolojik profile kesin katkısı hala tam olarak bilinmemektedir ve hayvan verileri ile insanlar üzerinden tahmin yürütülürken dikkatli olunmalıdır.

Farklı doz seviyelerinde beyindeki 5-HT taşıyıcı işgalinin miktarını hesaplamak için, insanlarda 5-HT taşıyıcı ligandları (<sup>11</sup>C-MADAM or <sup>11</sup>C-DASB) kullanılarak, iki pozitron emisyon tomografi (PET) çalışması yürütülmüştür. *Raphenuclei* bölgesinde ortalama 5-HT taşıyıcı işgali, 5mg/gün dozu için yaklaşık %50, 10 mg/gün dozu için %65 ve 20 mg/gün dozda ise %80'nin üzerinde bulunmuştur.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

Vortioksetinin etkililiği ve güvenliliği, 6.700'den fazla hastayı kapsayan ve 3.700'den fazlasının majör depresif bozukluk(MDD) nedeni ile vortioksetin ile tedavi edildiği kısa dönemli (≤12 hafta) bir klinik programda çalışılmıştır. 12 çift-kör, plasebo kontrollü, 6/8 haftalık, sabit doz çalışmaları erişkin MDD hastalarında (yaşlı hastalar dahil) vortioksetinin kısa dönem etkililiğini araştırmak üzere yürütülmüştür. 12 çalışmanın 9'unda en az bir doz grubunda vortioksetinin etkililiği gösterilmiştir. Bu etkililik, Montgomery ve Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeğinde (MADRS) veya Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği 24 madde (HAM-D<sub>24</sub>) toplam skoruna göre, plasebo ile kıyaslandığında, en az 2 puan fark göstermiştir. Bu sonuçlar, klinikte yanıt verenlerin ve remisyona girenlerin oranı ve Klinik Global İzlenim – Global İyileşme(CGI-I) skorundaki düzelme ile desteklenmiştir. Vortioksetinin etkililiği artan dozla artmıştır.

Bireysel çalışmalardaki etkiler, erişkinlerde yürütülen kısa dönemli, plasebo kontrollü çalışmalardaki MADRS total skorunda referans değere göre olan değişikliklerin ortalamasının meta analizi (MMRM) ile desteklenmiştir. Meta analizde, çalışmalarda plasebo ile genel ortalama farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır; 5, 10 ve 20 mg/gün dozlar için, sırası ile, -2.3 puan (p=0.007), -3.6 puan (p<0.001) ve -4.6 puan (p<0.001). 15 mg/gün dozu meta analizde plasebodan ayrılmamıştır. Ancak, plasebo ile ortalama farklılık -2.6 puandır. Vortioksetinin etkililiği havuzlanmış yanıt verenler analizi ile de desteklenmiştir. Bu analizde yanıt verenlerin oranı vortioksetin için %46 ile %49 aralığındadır, buna karşılık plasebo için %34'dür (p<0.01; NRI analizi).

Ayrıca, vortioksetinin 5-20 mg/gün doz aralığında, depresif semptomların geniş bir aralığında (her bir MADRS maddesinin skorlarında iyileşme ile değerlendirilmiştir) etkili olduğu gösterilmiştir.

Daha sonra MDD'li hastalarda günde 10 mg veya 20 mg vortioksetinin etkililiği, 12 hafta süreli, çift kör, esnek-dozlu karşılaştırmalı çalışmada 25 mg/gün veya 50 mg/gün dozlarında agomelatinle karşılaştırılmıştır. MADRS toplam skorundaki iyileşme ile değerlendirilen etki, vortioksetin ile agomelatinine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi bulunmuş ve yanıt verenlerin oranı, remisyona girenlerin oranı ve CGI-I'daki iyileşme ile gösterilen klinik anlamlılık ile de desteklenmiştir.

#### İdame

Antidepresan etkiliğinin idamesi, bir relaps önleme çalışmasında gösterilmiştir. Vortioksetin ile başlangıçtaki 12 hafta süreli açık çalışma döneminin sonunda remisyona giren hastalar, vortioksetin 5 veya 10 mg/gün veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve en az 24 hafta süreli (24 - 64 hafta) çift-kör dönemde relaps açısından gözlemlenmiştir. Primer sonuç ölçümü olan MDD relapsına kadar geçen süre açısından vortioksetin, plaseboya karşı üstün (p=0.004) bulunmuştur, tehlike oranı 2.0'dir ve bu oran, vortioksetin grubuna göre plasebo grubunda relaps riskinin 2 kat daha fazla olduğunu gösterir.

## Yaşlılar

Yaşlı ( $\geq 65$  yaş) depresif hastalarda yürütülen çift kör, plasebo kontrollü, 8 hafta süreli, sabit doz çalışmasında ( $n=452$ , 156'sı vortiooksetin almıştır) vortiooksetin 5 mg/gün uygulaması plaseboya karşı üstün bulunmuştur. Etki, MADRS ve HAM-D24 toplam skorlarındaki gelişme ile değerlendirilmiştir. Vortiooksetin ile, 8. haftada, toplam MADRS skorunda plaseboya göre 4.7 puan farklılık oluşmuştur (MMRM analizi).

Şiddetli depresyonu veya ileri düzeyde anksiyete semptomları ile depresyonu olan hastalar Şiddetli depresyonu olan hastalarla (başlangıç MADRS toplam skoru  $\geq 30$ ) ve ileri düzeyde anksiyete semptomları (başlangıç HAM-A toplam skoru  $\geq 20$ ) gösteren erişkin depresif hastalarda yapılan kısa dönem çalışmalarda da vortiooksetin etkili bulunmuştur (6/8. haftalarda, plaseboya göre toplam MADRS skorundaki genel ortalama farklılık, sırası ile, 2.8-7.3 ve 3.6-7.3 puan arasında değişmektedir (MMRM analizi)). Sadece yaşlı hastalarla yapılan çalışmada da vortiooksetin etkili bulunmuştur.

Antidepresan etkinin idamesi de bu hasta popülasyonunda uzun dönemli relaps önleme çalışmasında gösterilmiştir.

*Vortiooksetinin Dijit Sembol Yerine Koyma Testi (Digit Symbol Substitution Test = DSST), California San Diego Üniversitesi Performansa Dayalı Beceri Değerlendirmesi (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment = UPSA) (objektif ölçümler) ve Algılama Eksikliği Anketi (Perceived Deficits Questionnaire = PDQ) ve Bilişsel ve Fiziksel Fonksiyon Anketi (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire = CPFQ) (subjektif ölçümler) skorları üzerine etkileri*

Vortiooksetinin (5-20 mg/gün) MDD hastalarındaki etkililiği, erişkinlerde yapılan iki ve yaşlılarda yapılan 1 kısa dönem, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır.

Vortiooksetinin, Digit Symbol Substitution Testinde (DSST) plaseboya göre, istatistiksel olarak anlamlı etkileri vardı: erişkinlerde yürütülen iki çalışmada  $\Delta=1.75$  ( $p=0.019$ ) - 4.26 ( $p<0.0001$ ) aralığında, yaşlılarda yapılan çalışmada ise  $\Delta=2.79$  ( $p=0.023$ ) bulunmuştur. Bu 3 çalışmanın tümünde, DSST doğru sembol sayısında başlangıca göre ortalama değişikliklerin meta analizlerinde (ANCOVA, LOCF) vortiooksetin, 0.35 standardize etki büyüklüğü ile plasebodan ayrılmıştır ( $p<0.05$ ). Aynı çalışmaların meta analizlerinde, MADRS total skorundaki değişiklikler için uyarılama yapıldığında vortiooksetin, 0.24 standardize etki büyüklüğü ile plasebodan ayrılmıştır ( $p<0.05$ ).

Bir çalışma California San Diego Üniversitesi Performace-Based Skills Assessment (UPSA) kullanarak vortiooksetinin fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Vortiooksetin plasebodan istatistiksel olarak vortiooksetin için 8.0 puana karşılık plasebo için 5.1 puanla ayrılmıştır ( $p=0.003$ ).

Bir çalışmada, vortiooksetin Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) kullanılarak değerlendirilen subjektif ölçümlerde plasebodan daha üstün bulunmuştur. Sonuçlar vortiooksetin için -14.6 ve plasebo için -10.5 bulunmuştur ( $p=0.002$ ). Subjektif ölçümler Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) kullanılarak değerlendirildiğinde ise, vortiooksetin plasebodan ayrılmamıştır, sonuçlar vortiooksetin için -8.1 ve plasebo için -6.9 ( $p=0.086$ ) bulunmuştur.

## Tolerabilite ve güvenlilik

Vortioksetinin güvenliliği ve tolerabilitesi kısa ve uzun dönem çalışmalarında, 5-20 mg/gün doz aralıklarında değerlendirilmiştir. İstenmeyen etkiler ile ilgili bilgi için Bölüm 4.8'e bakınız.

Vortioksetin, uykusuzluk veya somnolans insidansını, plaseboya göre, arttırmamıştır.

Kısa ve uzun dönemli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, vortioksetin tedavisinin aniden kesilmesinden sonra, potansiyel kesilme semptomları sistematik olarak incelenmiştir. Gerek kısa dönem (6-12 hafta) gerekse uzun dönemli (24-64 hafta) vortioksetin tedavisinin kesilmesinden sonra, kesilme semptomlarının insidansı ve yapısı açısından, plaseboyla karşılaştırıldığında, klinik olarak önemli bir fark göstermemiştir.

Vortioksetin ile yapılan kısa ve uzun dönemli çalışmalarda, hastanın bildirdiği seksüel advers etkilerin insidansı düşüktür ve plaseboya benzer düzeydedir. Arizona Seksüel Deneyim Ölçeği (ASEX) kullanılarak yapılan çalışmalarda, tedavi ile ilişkili seksüel fonksiyon bozukluğu (TESD) indidansı ve toplam ASEX skoru, vortioksetinin 5-15 mg/kg doz aralığında seksüel fonksiyon bozukluğu semptomları açısından, plaseboya göre klinik olarak önemli bir fark göstermemiştir. 20 mg/gün dozlarında, plasebo ile karşılaştırıldığında TESD'de bir artış gözlenmiştir (insidans farklılığı; %14.2, %95 CI [1.4, 27.0]).

Vortioksetin, kısa ve uzun dönem çalışmalarda, vücut ağırlığında, kalp hızında veya kan basıncında, plaseboya göre, bir etki göstermemiştir.

Klinik çalışmalarda hepatik ve renal değerlendirmelerde klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

Vortioksetin, major depresif bozukluğu olan hastalarda, QT, QTc, PR ve QRS intervalleri dahil ECG parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki göstermemiştir. Sağlıklı gönüllülerde günde 40 mg doza kadar dozların uygulandığı, tam bir QTc çalışmasında, QTc intervalinin uzaması ile ilgili hiçbir potansiyel gözlenmemiştir.

## Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 7 yaşın altındaki çocuklarda majör depresif bozukluğunda vortioksetin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım için bkz.4.2).

EMA, 7-18 yaş grubundaki çocuk ve adolesanlarda vortioksetin ile majör depresif bozukluğu çalışmalarının sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu ise ertelemiştir (pediyatrik kullanım için bkz.4.2).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Vortioksetin oral absorpsiyondan sonra yavaş ancak iyi absorbe edilir ve pik plazma konsantrasyonuna 7-11 saatte ulaşır. 5, 10 veya 20 mg/gün çoklu dozlarda, ortalama  $C_{max}$  değerleri 9-33 ng/ml şeklinde gözlenmiştir. Mutlak biyoyararlanım %75'dir. Yiyeceklerin farmakokinetik üzerinde bir etkisi görülmemiştir (Bkz.4.2).

### Dağılım:

Ortalama dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ), 2,600 l'dir ve yoğun ekstrasvasküler dağılım gösterir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%98-%99) ve bağlanma, vortiooksetinin plazma konsantrasyonlarından bağımsızdır.

### Biyotransformasyon:

Vortiooksetin, primer olarak CYP2D6 ve az oranda da CYP3A4/5 ve CYP2C9 ile katalizlenen oksidasyon, daha sonra da glukuronik asit konjügasyonu yoluyla karaciğerde büyük oranda metabolize edilir.

Vortiooksetinin, CYP izoenzimleri, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4/5'i inhibe edici veya indükleyici etkisi gözlenmemiştir (Bkz. 4.5). Vortiooksetin zayıf bir P-gp substratı ve inhibitörüdür.

Vortiooksetinin majör metaboliti farmakolojik olarak inaktiftir.

### Eliminasyon:

Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 66 saat ve oral klerensi 33 l/saat'dir. İnaktif vortiooksetin metabolitlerinin yaklaşık 2/3'ü idrarla ve yaklaşık 1/3'ü feçesle atılır. Vortiooksetinin ancak ihmal edilebilir miktarları feçesle atılır. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2 haftada ulaşılır.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Çalışılan doz aralığında (2.5- 60 mg/gün) farmakokinetik doğrusal ve zamandan bağımsızdır

Yarılanma ömrüne göre, 5-20 mg/gün çoklu dozları takiben,  $EAA_{0-24sa}$  değerine dayanılarak, birikme indeksi 5-6'dır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı kişilerde ( $\geq 65$  yaş, n=20), 10 mg/gün çoklu doz uygulamalarından sonra, sağlıklı genç kişilerden ( $\leq 45$  yaş) oluşan kontrolle karşılaştırıldığında, vortiooksetine maruziyet ( $C_{maks}$  ve  $EAA$ ) %27'e kadar artmıştır.  $\geq 65$  yaş hastalarda başlangıç dozu, her zaman, etkili en düşük doz olan günde bir kez 5 mg vortiooksetin olmalıdır (Bkz. 4.2). Bununla birlikte, yaşlı hastalara 10 mg/gün dozlarından yüksek dozlar verileceği zaman dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.4).

### Böbrek yetmezliği:

10 mg tek doz vortiooksetin uygulanmasından sonra, Cockcroft-Gault formülü (hafif, orta veya şiddetli; n=8/grup) kullanılarak tahmin edilen böbrek yetmezliği, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre, maruziyette orta dereceli bir artışa yol açmıştır (%30'a kadar). Son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastalarda, tek doz 10 mg vortiooksetin uygulamasından sonra, diyaliz sırasında vortiooksetinin sadece küçük bir kısmı kaybedilmiştir ( $EAA$  ve  $C_{maks}$ , sırasıyla, %13 ve %27 daha düşük; n=8). Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz.4.4).

### Hepatik yetmezlik:

10 mg tek doz vortiooksetin uygulanmasından sonra, hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh Kriteri A veya B; n=8/grup), vortiooksetinin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (EAA değişiklikleri %10'un altındadır). Doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz.4.2). Vortiooksetin, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalara önerildiğinde dikkatli olmalıdır (Bkz. 4.4).

### CYP2D6 gen tipleri:

Vortiooksetinin plazma konsantrasyonu, CYP2D6 yavaş metabolize edicisi olan kişilerde, hızlı metabolize edici kişilere göre yaklaşık iki kat yüksektir. Güçlü CYP3A4/2C9 inhibitörlerinin CYP2D6 zayıf metabolize edicilere eşzamanlı uygulanması, potansiyel olarak daha yüksek bir maruziyete yol açabilir (Bkz. 4.5).

CYP2D6 ultra-hızlı metabolize edicilerde 10 mg/gün vortiooksetinin plazma konsantrasyonları, hızlı metabolize ediciler için 5 mg/gün ve 10 mg/gün dozlarla elde edilen plazma konsantrasyon değerleri arasında bulunmuştur.

Bütün hastalar için olduğu gibi, hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak, bir doz ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. 4.2).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Fare, sıçan ve köpeklere vortiooksetinin uygulandığı genel toksisite çalışmalarında, asıl olarak santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler ilişkili bulunmuştur. Genel toksisite çalışma programında, bunlar arasında, salivasyon (sıçan ve köpeklerde), pupilde dilatasyon (köpekte) ve köpeklerde iki konvülziyon olayı bulunmaktadır. Konvülziyonlar için etki görülmeyen düzey, karşı gelen güvenlilik marjini 5 olarak belirlenmiştir. Bu belirlemede 20 mg/gün olan önerilen maksimum terapötik doz dikkate alınmıştır. Hedef organ toksisitesi böbrekler (sıçanlarda) ve karaciğerle (fare ve sıçanlarda) sınırlanmıştır. Sıçanlarda böbreklerde (glomerulonefrit, renal tübül obstrüksiyon, renal tübülde kristal şeklinde materyal) ve fare ve sıçanda karaciğerde değişiklikler (hepatosellüler hipertrofi, hepatosit nekroz, safra kanalı hiperplazisi, safra kanalında kristal şeklinde materyal), önerilen maksimum terapötik doz olan 20 mg/gün dozda elde edilen insan maruziyet değerlerinin 10 katı (farelerde) ve 2 katı (sıçanlarda) maruziyette ortaya çıkmıştır. Bu bulguların, başlıca, renal tübüllerin ve safra kanalının vortiooksetinle ilişkili kristal materyalle obstrüksiyonuna bağlı olduğu ve kemirici-spesifik özellik taşıdığı kabul edilmiştir. İnsanlar için riskin düşük olduğu kabul edilmektedir.

Vortiooksetin, bir seri standart *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksik bulunmamıştır.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan 2-yıl süreli konvansiyonel karsinojenite çalışmalarına dayanarak, vortiooksetinin insanlarda karsinojenite riski oluşturmayacağı sonucuna varılmıştır.

Vortiooksetinin, sıçanlarda fertilité, çiftleşme performansı, üreme organları veya sperm morfolojisi ve motilitesi üzerinde bir etkisi olmamıştır. Vortiooksetin, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite göstermemiş ancak önerilen maksimum 20 mg/gün terapötik dozla elde edilen maruziyetin 10 katından daha fazla maruziyetlerde fetal ağırlık üzerinde etkiler ve kemikleşmede gecikme şeklinde üreme toksisitesi görülmüştür. Benzer etkiler sub-terapötik maruziyet değerlerinde tavşanlarda da gözlenmiştir.

Sıçanlarda pre- ve postnatal bir çalışmada vortiooksetin, maternal toksisite oluşturmeyen dozlarda ve insanlarda 20 mg/gün dozdaki uygulaması ile elde edilene benzer maruziyet düzeylerinde, yavru mortalitesini arttırmış, vücut ağırlığı artışını azaltmış ve yavru gelişimini geciktirmiştir (Bkz.4.6).

Vortiooksetin ile ilişkili materyal emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir (Bkz.4.6).

Sıçanlardaki genç popülasyon toksisite çalışmalarında,vortiooksetin tedavisi ile ilişkili tüm bulgular, erişkin hayvanlarda kaydedilenlerle uyumludur.

Etkin madde olan vortiooksetin hidrobromür, bir PBT maddesi olarak sınıflandırılmıştır (kalıcı, biyoakümülatif ve toksik, balıklar için risk). Bununla birlikte, hastalarda önerilen kullanımı ile vortiooksetinin, su ve kara yaşam ortamları için ihmal edilebilir bir risk oluşturduğu kabul edilmiştir (ilacın imhası için Bkz. 6.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği

Mannitol

Mikrosistalin selüloz

Hidroksi propilselüloz

Sodyum nişasta glikolat (tip A)

Magnezyum stearat

#### Tablet kaplama:

Hipromelloz

Makrogol 400

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Uygulanmaz.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Blister: Şeffaf, PVC/PVdC/alüminyum blister.

28 ve 56 film kaplı tablet içeren ambalajlar halinde piyasaya sunulur.

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasaya olmayabilir.

## **6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Lundbeck İlaç Tic.Ltd. Şti.  
FSM Mah. Poligon Cad. Buyaka 2 Sitesi No:8 1.Blok Kat:7  
34771 Ümraniye / İstanbul  
Tel: 0216 538 96 00  
Faks: 0216 425 46 35

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014/666

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2014  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**