

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete
Brintellix 10 mg filmom obložene tablete
Brintellix 15 mg filmom obložene tablete
Brintellix 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 5 mg vortioksetina (vortioxetinum).

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 10 mg vortioksetina (vortioxetinum).

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 15 mg vortioksetina (vortioxetinum).

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 20 mg vortioksetina (vortioxetinum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete

Roza, filmom obložena tableta, bademastog oblika (5 x 8,4 mm) s utisnutim „TL“ na jednoj strani i “5” na drugoj strani.

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete

Žuta, filmom obložena tableta, bademastog oblika (5 x 8,4 mm) s utisnutim „TL” na jednoj strani i “10” na drugoj strani.

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete

Narančasta, filmom obložena tableta, bademastog oblika (5 x 8,4 mm) s utisnutim „TL” na jednoj strani i “15” na drugoj strani.

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete

Crvena, filmom obložena tableta, bademastog oblika (5 x 8,4 mm) s utisnutim „TL” na jednoj strani i “20” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Brintellix je indiciran za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna i preporučena doza Brintellixa je 10 mg vortioksetina jednom dnevno u odraslih osoba u dobi manjoj od 65 godina.

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, dozu se može povećati do maksimalno 20 mg vortioksetina jednom dnevno ili smanjiti na minimalno 5 mg vortioksetina jednom dnevno.

Nakon što se depresivni simptomi povuku, preporučuje se nastavak liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci radi konsolidacije antidepresivnog odgovora.

Prekid liječenja

Bolesnici koji se liječe vortioksetinom mogu naglo prekinuti uzimati lijek bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Najniža učinkovita doza od 5 mg vortioksetina jednom dnevno, se uvijek mora koristiti kao početna doza kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina. Savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika u dobi ≥ 65 godina dozama višim od 10 mg vortioksetina jednom dnevno, za koje su podaci ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori citokroma P450

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortioksetina, ako se liječenju vortioksetinom dodaju snažni inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (vidjeti dio 4.5).

Induktori citokroma P450

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagodba doze vortioksetina, ako se liječenju vortioksetinom doda induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Brintellixa u djece u dobi od 7 do 11 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4). Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) jer nije dokazana djelotvornost (vidjeti dio 5.1). Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godine opisana je u dijelovima 4.4, 4.8 i 5.1.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu potrebne prilagodbe doza na temelju funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Način primjene

Brintellix je namjenjen za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s neselektivnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) ili sa selektivnim MAO-A inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Ne preporučuje se primjena Brintellixa za liječenje depresije u djece u dobi od 7 do 11 godina s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost vortiooksetina nisu ustanovljene u ovoj dobnoj skupini. Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) jer nije dokazana djelotvornost (vidjeti dio 5.1). Općenito, profil nuspojava vortiooksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolovima u abdomenu i suicidalnih ideacija zabilježenih u adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima češće je opaženo ponašanje povezano sa samoubojstvom (pokušaj samoubojstva i suicidalne misli) i netrpeljivost (najviše agresija, opozicijsko ponašanje, bijes) u djece i adolescenata liječenih antidepresivima, nego u onih koji su primali placebo.

Samoubojstvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj rizik traje dok se ne dogodi značajna remisija. S obzirom da se poboljšanje možda neće javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili više, bolesnike treba pomno nadzirati dok se ne dogodi takvo poboljšanje. Općenito, kliničko iskustvo je da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim stadijima oporavka.

Poznato je da bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa samoubojstvom ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideacija prije početka liječenja imaju veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva te bi trebali biti pažljivo praćeni tijekom liječenja. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja s antidepresivima u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Liječenje treba pratiti pomni nadzor bolesnika, a posebno onih s visokim rizikom te osobito u ranim fazama liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (kao i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti na potrebu za nadzorom zbog moguće pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena ponašanja te da odmah zatraže medicinski savjet ako se jave ovi simptomi.

Napadaji

Napadaji su potencijalni rizik s antidepresivima. Stoga liječenje vortiooksetinom treba započeti oprezno u bolesnika s anamnezom napadaja ili u bolesnika s nestabilnom epilepsijom (vidjeti dio 4.5). Liječenje treba prekinuti u svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod koga se poveća učestalost napadaja.

Serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptični maligni sindrom (NMS)

S vortiooksetinom se mogu javiti serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptični maligni sindrom (NMS), stanja koja su potencijalno životno ugrožavajuća. Rizik od SS-a ili NMS-a se povećava s istodobnom primjenom serotonergičkih djelatnih tvari (uključujući triptane), lijekova koji sprječavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI-e), antipsihotika i drugih antagonista dopamina. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma SS-a ili NMS-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilni krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr., hiperrefleksiju, nekoordinaciju) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Ako se to dogodi, liječenje vortiooksetinom treba odmah prekinuti te započeti simptomatsko liječenje.

Manija/hipomanija

Vortioksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom manije/hipomanije te liječenje treba prekinuti u svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Agresija/agitacija

Bolesnici liječeni antidepresivima, uključujući vortioksetin, također mogu osjećati agresiju, bijes, agitaciju i razdražljivost. Potrebno je pomno nadzirati stanje bolesnika i status bolesti. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da zatraže medicinski savjet ako se agresivno/agitirano ponašanje pojavi ili pogorša.

Krvarenje

Abnormalnosti povezane s krvarenjem kao što su ekhimoze, purpura i drugi hemoragijski događaji, poput gastrointestinalnog ili ginekološkog krvarenja su rijetko prijavljene uz primjenu antidepresiva sa serotonergičkim učinkom, uključujući vortioksetin. SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja, a taj bi se rizik mogao primijeniti i na vortioksetin (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove za koje je poznato da utječu na funkciju trombocita [npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), acetilsalicilna kiselina (ASK)] (vidjeti dio 4.5) te u bolesnika s poznatim sklonostima/poremećajima krvarenja.

Hiponatremija

Rijetko je prijavljena hiponatremija s primjenom antidepresiva sa serotonergičkim učinkom (SSRI-i, SNRI-i), vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Potrebna je oprez u rizičnih bolesnika, kao što su stariji, bolesnici s cirozom jetre ili bolesnici istodobno liječeni lijekovima za koje je poznato da prouzročuju hiponatremiju.

Treba razmotriti prekid liječenja vortioksetinom u bolesnika sa simptomatskom hiponatremijom te započeti odgovarajuću medicinsku intervenciju.

Glaukom

Midrijaza je prijavljena u vezi s uporabom antidepresiva, uključujući vortioksetin. Taj midrijatički učinak može suziti očni kut dovodeći do povećanja intraokularnog tlaka i glaukoma zatvorenog kuta. Savjetuje se oprez pri propisivanju vortioksetina bolesnicima s povišenim intraokularnim tlakom ili onima s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

Stariji

Podaci o primjeni Brintellixa u starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem su ograničeni. Dakle, oprez je potreban kada se liječe bolesnici u dobi ≥ 65 godina dozama višim od 10 mg vortioksetina jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da su bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre vulnerabilni te da su podaci o primjeni Brintellixa u tim subpopulacijama ograničeni, potreban je oprez pri njihovu liječenju (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Brintellix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vortioksetin se opsežno metabolizira u jetri primarno oksidacijom, kataliziranom s CYP2D6 i u manjem opsegu s CYP3A4/5 i CYP2C9 (vidjeti dio 5.2).

Mogućnost da drugi lijekovi utječu na vortioksetin

Ireverzibilni neselektivni MAOI-i

Zbog rizika od serotoninskog sindroma vortioksetin je kontraindiciran u svakoj kombinaciji s ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma. Liječenje vortioksetinom se ne smije započeti najmanje 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma. Liječenje vortioksetinom mora se prekinuti najmanje 14 dana prije početka liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma (vidjeti dio 4.3).

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

Kontraindicirana je kombinacija vortioksetina i reverzibilnih i selektivnih MAO-A inhibitora, poput moklobemida (vidjeti dio 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodani lijek se mora davati u minimalnoj dozi i pod strogim kličkim praćenjem za serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

Kontraindicirana je kombinacija vortioksetina i slabog reverzibilnog i neselektivnog MAOI-a kao što je antibiotik linezolid (vidjeti dio 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodani lijek se mora davati u minimalnoj dozi i pod strogim kličkim praćenjem za serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Ireverzibilni, selektivni MAO-B inhibitor (selegilin, razagilin)

Iako se sa selektivnim MAO-B inhibitorima očekuje manji rizik od serotoninskog sindroma nego s MAO-A inhibitorima, kombinaciju vortioksetina s ireverzibilnim MAO-B inhibitorima, poput selegilina ili razagilina, treba primjenjivati s oprezom. Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, pažljivo praćenje je nužno zbog moguće pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Serotonergički lijekovi

Istodobna primjena lijekova sa serotonergičkim učinkom (npr., tramadol, sumatriptan i drugi triptani) može dovesti do serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Gospina trava

Istodobna primjena antidepresiva sa serotonergičkim učinkom i biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati većom incidencijom nuspojava, uključujući serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji snižavaju prag napadaja

Antidepresivi sa serotonergičkim učinkom mogu sniziti prag napadaja. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji mogu sniziti prag napadaja [npr. antidepresiva (trciklika, SSRI-a, SNRI-a), neuroleptika (fenotiazina, tioksantena i butirofenona), meflokina, bupropiona, tramadola] (vidjeti dio 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ne postoji kliničko iskustvo s istodobnom primjenom vortioksetina i EKT-a, stoga se savjetuje oprez.

Inhibitori CYP2D6

Izloženost vortioksetinu povećala je površinu ispod krivulje (AUC) 2,3 puta kada je vortioksetin 10 mg/dan bio istodobno primijenjen s bupropionom (snažnim inhibitorom CYP2D6) 150 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana u zdravih ispitanika. Istodobna primjena rezultirala je većom incidencijom nuspojava kada se bupropion dodao vortioksetinu nego kad se vortioksetin dodao bupropionu. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortioksetina ako će se snažni

inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) dodati liječenju vortioksetinom (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C9 i CYP2C19

Kada je vortioksetin istodobno primijenjen nakon 6 dana primjene ketokonazola 400 mg/dan (inhibitor CYP3A4/5 i P-glikoproteina) ili nakon 6 dana flukonazola 200 mg/dan (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5) u zdravih ispitanika, opaženo je povećanje od 1,3 odnosno 1,5 puta u AUC-u vortioksetina. Nije potrebna prilagodba doze.

Nije opažen inhibitorni učinak jedne doze od 40 mg omeprazola (inibitor CYP2C19) na farmakokinetiku višekratnih doza vortioksetina u zdravih ispitanika.

Interakcije u slabih metabolizatora CYP2D6

Istodobna primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (kao što su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, konivaptan i mnogi od inhibitora HIV proteaze) i CYP2C9 inhibitora (kao što su flukonazol i amiodaron) kod slabih metabolizatora CYP2D6 (vidjeti dio 5.2) nije posebno ispitivana, ali se predviđa da će to dovesti do značajnijeg povećanja izloženosti ovih bolesnika vortioksetinu u usporedbi s umjerenim učinkom opisanim iznad. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortioksetina ako će se snažni inhibitor CYP3A4 ili CYP2C9 istodobno primijeniti kod slabih metabolizatora CYP2D6.

Induktori citokroma P450

Kada je jedna doza od 20 mg vortioksetina istodobno primijenjena nakon 10 dana rifampicina 600 mg/dan (induktor širokog spektra CYP izoenzima) u zdravih ispitanika, opaženo je smanjenje od 72% u AUC-u vortioksetina. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagodba doze ako se induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) doda liječenju vortioksetinom (vidjeti dio 4.2).

Alkohol

Nije bio opažen učinak na farmakokinetiku vortioksetina ili alkohola kao ni značajno pogoršanje kognitivne funkcije u usporedbi s placebom, kada su pojedinačne doze vortioksetina od 20 mg ili 40 mg bile istodobno primijenjene s pojedinačnom dozom etanola (0,6 g/kg) u zdravih ispitanika. Međutim, unos alkohola se ne savjetuje tijekom liječenja antidepresivima.

Acetilsalicilna kiselina

Nije opažen učinak višekratnih doza acetilsalicilne kiseline od 150 mg/dan na farmakokinetiku višekratnih doza vortioksetina u zdravih ispitanika.

Mogućnost da vortioksetin utječe na druge lijekove

Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi

Nisu opaženi značajni učinci u odnosu na placebo na INR, vrijednosti protrombina ili R-/S-varfarina u plazmi nakon istodobne primjene višekratnih doza vortioksetina i stabilnih doza varfarina u zdravih ispitanika. Također, nije opažen značajni inhibitorni učinak u odnosu na placebo na agregaciju trombocita ili farmakokinetiku acetilsalicilne ili salicilne kiseline, kada je acetilsalicilna kiselina 150 mg/dan istodobno primijenjena nakon višestrukih doza vortioksetina u zdravih ispitanika. Međutim, treba biti oprezan kada se vortioksetin primjenjuje u kombinaciji s oralnim antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, što se može pripisati farmakodinamičkoj interakciji (vidjeti dio 4.4).

Supstrati citokroma P450

In vitro, vortioksetin nije pokazao nikakav relevantni potencijal za inhibiciju ili indukciju izoenzima citokroma P450 (vidjeti dio 5.2).

Nakon primjene višekratnih doza vortioksetina u zdravih ispitanika nije opažen inhibitorni učinak za izoenzime CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6

(bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kofein) ili CYP2D6 (dekstrometorfan) citokroma P450.

Nisu opažene farmakodinamičke interakcije. Nije bilo opaženo značajno pogoršanje kognitivne funkcije u usporedbi s placebom, nakon istodobne primjene vortiooksetina i jedne doze od 10 mg diazepama. Nisu bili opaženi značajni učinci na nivo spolnih hormona u usporedbi s placebom, nakon istodobne primjene vortiooksetina i kombinacije oralnih kontraceptiva (etinil estradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Litij, triptofan

Nije opažen klinički relevantan učinak tijekom izloženosti litiju u stanju dinamičke ravnoteže nakon istodobne primjene s višekratnim dozama vortiooksetina u zdravih ispitanika. Međutim, bilo je slučajeva pojačanih učinaka kada su se antidepresivi sa serotonergičkim učinkom davali zajedno s litijem ili triptofanom; stoga se istodobna primjena vortiooksetina s ovim lijekovima treba provoditi s oprezom.

Interferencija s probirom urina na droge

Ima prijavljenih lažno pozitivnih rezultata u enzimskim imunotestovima urina na metadon u bolesnika koji uzimaju vortiooksetin. Pozitivne rezultate probira urina na droge potrebno je tumačiti s oprezom i potrebno je razmotriti potvrdu alternativnom analitičkom tehnikom (npr. kromatografske metode).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni vortiooksetina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

U novorođenčeta čije su majke uzimale serotonergičke lijekove u kasnijim stadijima trudnoće se mogu javiti sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertenzija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprekidno plakanje, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ti se simptomi mogu javiti ili zbog učinaka prekida liječenja ili zbog povećane serotonergičke aktivnosti. U većini slučajeva takve su komplikacije počele odmah ili uskoro (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci upućuju na to da primjena SSRI-a u trudnoći, osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (PPHN). Iako ne postoje ispitivanja koja su istražila povezanost PPHN a i liječenja vortiooksetinom, ovaj mogući rizik se ne može isključiti uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (povećanje koncentracije serotonina).

Brintellix treba primjenjivati kod trudnica samo ako očekivane koristi nadmašuju potencijalni rizik za fetus.

Opservacijski podaci sadrže dokaze o povećanom riziku (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju ili SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju. Iako se ni u jednom ispitivanju nije istraživala povezanost između liječenja vortiooksetinom i postpartalnog krvarenja, rizik je moguć uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazuju da se vortiooksetin/metaboliti vortiooksetina izlučuju u mlijeko. Očekivano je da će se vortiooksetin izlučiti u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Brintellix-om, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti u muških i ženskih štakora nisu pokazale učinke vortioksetina na plodnost, kakvoću sperme ili sposobnost parenja (vidjeti dio 5.3)

Prikazi slučajeva u ljudi o lijekovima iz srodne farmakološke skupine antidepresiva (SSRI-i) su pokazali reverzibilni učinak na kakvoću sperme. Utjecaj na plodnost u ljudi do sada nije opažen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brintellix ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, bolesnici bi trebali biti oprezni pri upravljanju vozilima ili opasnim strojevima, osobito pri početku liječenja vortioksetinom ili pri promjeni doze.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava bila je mučnina.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene ispod koristeći se sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Lista se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	UČESTALOST	NUSPOJAVA
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato*	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato*	Hiperprolaktinemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato*	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Neuobičajeni snovi
	Nepoznato*	Nesanica
	Nepoznato*	Agitacija, agresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica
	Nepoznato*	Serotoninski sindrom, glavobolja
Poremećaji oka	Rijetko	Midrijaza (koja može dovesti do akutnog glaukoma uskog kuta – vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale crvenila
	Nepoznato*	Krvarenje (uključujući kontuziju, ekhimozu, epistaksu, gastrointestinalno ili vaginalno krvarenje)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proljev, konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pruritus, uključujući generalizirani pruritus, hiperhidroza
	Manje često	Noćno znojenje
	Nepoznato*	Angioedem, urtikarija, osip

* Na osnovi slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Mučnina

Nuspojave su bile obično blage ili umjerene te su se javile unutar prva dva tjedna liječenja. Reakcije su obično bile prolazne te općenito nisu vodile do prekida terapije. Gastrointestinalne nuspojave kao što je mučnina pojavljivale su se češće u žena nego u muškaraca.

Stariji bolesnici

Stopa izlaska iz kliničkih ispitivanja je bila povišena kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina kod doza ≥ 10 mg vortioksetina jednom dnevno.

Incidencija mučnine i konstipacije kod doza od 20 mg vortioksetina jednom dnevno je bila viša kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina (42% odnosno 15%) nego kod bolesnika u dobi < 65 godina (27% odnosno 4%) (vidjeti dio 4.4).

Spolna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima je spolna disfunkcija bila ocjenjena Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale*, (ASEX)). Pokazano je da nema razlike u usporedbi s placebom za doze od 5 do 15 mg. Međutim, doza od 20 mg vortioksetina je bila povezana s povećanjem spolne disfunkcije (vidjeti dio 5.1).

Učink skupine

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećan rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji primaju lijekove iz srodne farmakološke skupine antidepresiva (SSRI ili tricikličke antidepresive (TCA)). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat i nije poznato da li se rizik također odnosi na vortiooksetin.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 308 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) liječeno je vortiooksetinom u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju. Općenito, profil nuspojava vortiooksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolovima u abdomenu i suicidalnih ideacija zabilježenih u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Primjena vortiooksetina u kliničkim ispitivanjima u rasponu doze od 40 mg do 75 mg prouzročila je pogoršanje sljedećih nuspojava: mučnine, posturalne omaglice, proljeva, abdominalne nelagode, generaliziranog pruritusa, somnolencije i navale crvenila.

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet uglavnom se odnosi na predoziranje vortiooksetinom do 80 mg. U većini slučajeva nisu prijavljeni nikakvi simptomi ili su oni bili blagi. Najčešće prijavljeni simptomi bili su mučnina i povraćanje.

Iskustvo s predoziranjem vortiooksetinom iznad 80 mg je ograničeno. Nakon doza nekoliko puta većih od raspona terapijske doze, prijavljeni su događaji napadaja i serotoninskog sindroma.

Zbrinjavanje predoziranja se treba sastojati od liječenja kliničkih simptoma i relevantnog praćenja. Preporučuje se medicinsko praćenje u specijaliziranom okruženju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX26

Mehanizam djelovanja

Smatra se da je mehanizam djelovanja vortiooksetina povezan s izravnom modulacijom aktivnosti serotonergičkih receptora i inhibicijom transportera serotonina (5-HT). Neklinički podaci upućuju na to da je vortiooksetin antagonist receptora 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, djelomični agonist receptora 5-HT_{1B}, agonist receptora 5-HT_{1A} i inhibitor transportera 5-HT, što vodi do modulacije neurotransmisije u nekoliko sustava, uključujući pretežno serotoninski ali vjerojatno također noradrenergički, dopaminski, histaminski, acetilkolinski, GABAerški i glutamatni sustav. Smatra se da je ova multimodalna aktivnost odgovorna za učinke slične antidepresivnim i anksiolitičkim učincima i za poboljšanje kognitivne funkcije, učenja i pamćenja što je opaženo s vortiooksetinom u ispitivanjima na životinjama. Međutim, točan doprinos učinka na pojedinačne ciljane receptore u opaženom farmakodinamičkom profilu ostaje nejasan i oprez je potreban kada se ekstrapoliraju podaci sa životinja na čovjeka

Provedena su dva ispitivanja pozitronske emisijske tomografije (PET) u ljudi koristeći se ligandima transportera 5-HT (¹¹C-MADAM ili ¹¹C-DASB) da bi se kvantificirala popunjenost 5-HT transportera u mozgu u rasponu različitih razina doze. Srednja vrijednost popunjenosti 5-HT transportera u *raphe nuclei* bila je približno 50% pri 5 mg/dan, 65% pri 10 mg/dan te se povećala na više od 80% pri 20 mg/dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost vortiooksetina ispitivane su u kliničkom programu koji je uključivao više od 6700 bolesnika, od kojih je više od 3700 bilo liječeno vortiooksetinom u kratkoročnim ispitivanjima (≤ 12 tjedana) velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*, MDD). Provedeno je dvanaest dvostruko slijepih placebo kontroliranih, 6/8 tjednih ispitivanja fiksnih doza kako bi se istražila kratkoročna djelotvornost vortiooksetina kod MDD-a u odraslih (uključujući starije osobe). Djelotvornost vortiooksetina je pokazana u najmanje jednoj doznoj skupini kroz 9 od 12 ispitivanja, iskazujući najmanje 2 boda razlike od placeba na Montgomery i Åsberg ljestvici za mjerenje depresije (MADRS) ili Hamilton ljestvici za mjerenje depresije s 24-stavke (HAM-D₂₄) u ukupnom rezultatu. To je bilo podržano i kliničkom relevantnošću, kao što je pokazano udjelima onih koji su odgovorili i koji su u remisiji te poboljšanjem u rezultatu Općeg Kliničkog Dojma – Općeg Poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI I)*). Djelotvornost vortiooksetina povećava se s povećanjem doze.

Učinak u pojedinačnim ispitivanjima je podržana meta analizom (MMRM) srednje promjene od početnih vrijednosti na ukupnom rezultatu MADRS-a u 6/8 tjednu u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih. U meta analizama, ukupna srednja razlika od placeba kroz ispitivanja je bila statistički značajna: -2,3 boda ($p=0,007$), -3,6 bodova ($p < 0,001$) i -4,6 bodova ($p < 0,001$) za doze od 5, 10 odnosno 20 mg dnevno; doza od 15 mg dnevno se nije udaljila od placeba u meta analizi, ali je razlika od placeba bila -2,6 bodova. Djelotvornost vortiooksetina je podržana objedinjenom analizom onih koji su odgovorili na liječenje u kojoj je udio onih koji su odgovorili bio u rasponu od 46% do 49% za vortiooksetin u usporedbi s 34% za placebo ($p < 0,01$; NRI analiza).

Nadalje, vortiooksetin je u rasponu doza od 5-20 mg/dan, pokazao djelotvornost za široki raspon depresivnih simptoma (procijenjeno pomoću poboljšanja u svim MADRS rezultatima s jednom stavkom).

Djelotvornost vortiooksetina 10 ili 20 mg dnevno je nadalje bila pokazana u 12 tjedenskom, dvostruko slijepom usporednom ispitivanju fleksibilnih doza naspram agomelatina 25 ili 50 mg dnevno u bolesnika s MDD. Vortiooksetin je bio statistički značajno bolji od agomelatina, mjereno poboljšanjem u ukupnom rezultatu MADRS i podržano kliničkom relevantnošću kako je pokazano razmjerima onih koji su odgovorili i koji su u remisiji te poboljšanjem u rezultatu na CGI-I.

Održavanje

Održavanje antidepresivne djelotvornosti pokazano je u ispitivanju prevencije relapsa. Bolesnici koji su bili u remisiji nakon početnog razdoblja otvorenog liječenja vortiooksetinom od 12 tjedana bili su randomizirani da prime vortiooksetin 5 ili 10 mg/dan ili placebo te su praćeni zbog moguće pojave relapsa tijekom dvostruko slijepog razdoblja od najmanje 24 tjedna (24 do 64 tjedana). Vortiooksetin je bio superioran ($p=0,004$) placebo u mjeri primarnog ishoda, vremenu do relapsa MDD-a, s omjerom rizika od 2,0; odnosno, rizik od relapsa bio je dva puta veći u placebo skupini, nego u skupini koja je primala vortiooksetin.

Starije osobe

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, ispitivanju s fiksnim dozama od 8 tjedana u starijih depresivnih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina, $n=452$ od kojih je 156 bilo na vortiooksetinu), vortiooksetin u dozi od 5 mg/dan je bio superioran placebo, mjereno poboljšanjem u ukupnim rezultatima MADRS i HAM-D₂₄. Opaženi učinak vortiooksetina je bio 4,7 bodova razlike u odnosu na placebo u ukupnom rezultatu na MADRS u 8. tjednu (MMRM analiza).

Bolesnici s teškom depresijom ili s depresijom i visokim razinama simptoma anksioznosti

U teško depresivnih bolesnika (početna vrijednost MADRS ukupni rezultat ≥ 30) te u depresivnih bolesnika s visokom razinom simptoma anksioznosti (početna vrijednost HAM-A ukupni rezultat ≥ 20) vortiooksetin je, također, pokazao djelotvornost u kratkoročnim ispitivanjima u odraslih (ukupna srednja razlika od placeba u ukupnom rezultatu na MADRS u 6/8 tjednu se kretala od 2,8 do 7,3 boda, odnosno od 3,6 do 7,3 boda (MMRM analiza)). U ispitivanju posvećenim starijim je vortiooksetin također bio učinkovit u ovih bolesnika.

Održavanje antidepresivne djelotvornosti je bilo pokazano u ovoj skupini bolesnika u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa.

Učinci vortiooksetina na rezultate Testa sparivanja brojki i simbola (engl. Digit Symbol Substitution Test, DSST), Ocjene vještina temeljene na izvedbi Sveučilišta California San Diego (engl. University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA) (objektivno mjerilo) i Upitnika za primijećene deficite (engl. Perceived Deficits Questionnaire, PDQ) i Upitnika za kognitivno i fizičko funkcioniranje (engl. Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ) (subjektivno mjerilo)

Djelotvornost vortiooksetina (5-20 mg/dan) u bolesnika s MDD-om je ispitivana u 2 kratkoročna placebo kontrolirana ispitivanja u odraslih i 1 kratkoročnom placebo kontroliranom ispitivanju u starijih osoba.

Vortiooksetin je imao statistički značajan učinak naspram placeba na Testu sparivanja brojki i simbola (DSST), u rasponu od $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) do $4,26$ ($p<0,0001$) u 2 ispitivanja u odraslih i $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) u ispitivanju u starijih osoba. U meta analizama (ANCOVA, LOCF) srednje promjene od početnih vrijednosti u broju točnih simbola DSST-a u sva 3 ispitivanja, vortiooksetin se odvojio od placeba ($p<0,05$) sa standardiziranom veličinom učinka od $0,35$. Pri prilagodbi za promjenu u MADRS-u, ukupni rezultat u meta analizi istih ispitivanja pokazao je da se vortiooksetin odvojio od placeba ($p<0,05$) sa standardiziranom veličinom učinka od $0,24$.

Jedno ispitivanje je ocjenjivalo učinak vortiooksetina na funkcionalne sposobnosti koristeći Ocjenu vještina temeljenu na izvedbi Sveučilišta California San Diego (UPSA). Vortiooksetin se statistički odvojio od placeba s rezultatima $8,0$ bodova za vortiooksetin naspram $5,1$ bod za placebo ($p=0,0003$).

U jednom ispitivanju vortiooksetin je bio superioran placebo u subjektivnim mjerilima, procijenjeno korištenjem Upitnika za primijećene deficite, s rezultatima od $-14,6$ za vortiooksetin i $-10,5$ za placebo ($p=0,002$). Vortiooksetin se nije odvojio od placeba u subjektivnim mjerilima, procijenjeno korištenjem Upitnika za kognitivno i fizičko funkcioniranje, s rezultatima od $-8,1$ za vortiooksetin naspram $-6,9$ za placebo ($p=0,086$).

Podnošljivost i sigurnost

Sigurnost i podnošljivost vortiooksetina ustanovljene su u kratkoročnim i dugoročnim ispitivanjima kroz raspon doza od 5 do 20 mg/dan. Za informacije o nuspojavama, vidjeti dio 4.8.

Vortiooksetin nije povećao incidenciju nesаницe ili somnolencije, u odnosu na placebo.

U kliničkim kratkoročnim i dugoročnim placebo kontroliranim ispitivanjima, mogući simptomi prestanka liječenja bili su sustavno procjenjivani nakon naklog prekida liječenja vortiooksetinom. Nije bilo klinički relevantne razlike u usporedbi s placebo u incidenciji ili prirodi simptoma prestanka liječenja, bilo nakon kratkoročnog (6-12 tjedana) ili dugoročnog (24-64 tjedna) liječenja vortiooksetinom.

Incidencija samoprijavljenih spolnih nuspojava bila je niska te slična onoj s placebo u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima s vortiooksetinom. U ispitivanjima koja su se koristila Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. Arizona Sexual Experience Scale, (ASEX)), incidencija spolne disfunkcije koja se javila tijekom liječenja (engl. treatment-emergent sexual dysfunction, TESD) te

ukupni rezultat ASEX-a, nisu pokazali klinički relevantne razlike u odnosu na placebo po pitanju simptoma spolne disfunkcije pri dozama vortioksetina od 15 mg/dan. Opaženo je povećanje spolne disfunkcije koja se javila tijekom liječenja u usporedbi s placebo (razlika u incidenciji od 14,2%, 95% CI [1,4, 27,0]) za doze od 20 mg/dan.

Učinak vortioksetina na spolnu funkciju dodatno je procijenjen u 8-tjednom, dvostruko slijepom, usporednom ispitivanju fleksibilnih doza (n=424) naspram escitaloprama u bolesnika liječenih SSRI-jem (citalopram, paroksetin ili sertralin) tijekom najmanje šest tjedana, s niskom razinom depresivnih simptoma (početne vrijednosti CGI-S \leq 3) i TESD-om izazvanim prethodnim liječenjem SSRI-jem. Vortioksetin od 10 do 20 mg dnevno imao je značajno manje TESD-a nego escitalopram od 10 do 20 mg dnevno, mjereno promjenom ukupnog rezultata na upitniku o promjenama spolne funkcije (engl. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire – CSFQ-14*) (2,2 boda, p=0,013) u 8. tjednu. Udio ispitanika s odgovorom nije se značajno razlikovao između skupine koja je primala vortioksetin (162 (74,7%)) i one koja je primala escitalopram (137 (66,2%)) u 8. tjednu (OR 1,5 (p=0,057)). U obje skupine održan je antidepresivni učinak.

Vortioksetin nije imao učinka u odnosu na placebo na tjelesnu težinu, brzinu rada srca ili krvni tlak u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima.

Nisu opažene klinički značajne promjene u pretragama jetre ili bubrega u kliničkim ispitivanjima.

Vortioksetin nije pokazao nikakav klinički značajan učinak na parametre EKG-a, uključujući QT, QTc, PR i QRS intervale u bolesnika s MDD. U temeljitom ispitivanju QTc-a u zdravih ispitanika pri dozama do 40 mg dnevno, nije opažen potencijal za produljenje QTc intervala.

Pedijatrijska populacija

Jedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano i s aktivnim referentnim komparatorom, 8-tjedno ispitivanje fiksnih doza provedeno je u adolescenata s MDD-om u dobi od 12 do 17 godina. Ispitivanje je uključilo 4-tjedno jednostruko slijepo uvodno/pripremno placebo razdoblje sa standardiziranom psihosocijalnom intervencijom (N = 777); samo bolesnici koji nisu imali odgovor u uvodnom razdoblju bili su randomizirani (N = 615). Ni u dozi 10 mg/dan niti u dozi 20 mg/dan vortioksetin nije bio značajno superioran placebo, prema ukupnom broju bodova na Revidiranoj ljestvici ocjene depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale-Revised – CDRS-R*). Aktivni referentni komparator (fluoksetin 20 mg/dan) statistički se razlikovao od placebo, prema ukupnim bodovima na ljestvici CDRS-R. Općenito, profil nuspojava vortioksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolom u abdomenu i suicidalnih ideacija u adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prekid liječenja zbog štetnih događaja (većinom zbog suicidalnih ideacija, mučnine i povraćanja) bio je najčešći u bolesnika koji su primali vortioksetin 20 mg/dan (5,6 %) u usporedbi s vortioksetinom 10 mg/dan (2,7 %), fluoksetinom (3,3 %) i placebo (1,3 %). Najčešće prijavljivani štetni događaji u skupinama koje su liječene vortioksetinom bile su mučnina, povraćanje i glavobolja. Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljivani su kao štetni događaji kako tijekom 4-tjednog jednostruko slijepog uvodnog razdoblja (placebo 13/777 [1,7 %]) tako i tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja (vortioksetin 10 mg/dan 2/147 [1,4 %], vortioksetin 20 mg/dan 6/161 [3,7 %], fluoksetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Suicidalne ideacije i ponašanje mjereni C-SSRS ljestvicom za ocjenu težine rizika od samoubojstva (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) bili su slični u svim liječenim skupinama.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vortioksetin kod velike depresivne epizode u djece mlađe od 7 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vortioksetin kod velike depresivne epizode u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vortiooksetin se polako, ali dobro apsorbira nakon peroralne primjene te se vršne koncentracije u plazmi postižu unutar 7 do 11 sati. Nakon višekratnog doziranja od 5, 10 ili 20 mg/dan, opažena je srednja vrijednost C_{max} od 9 do 33 ng/mL. Apsolutna bioraspodjelivost je 75%. Nije opažen učinak hrane na farmakokinetiku (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_{ss}) je 2600 L, što upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Vortiooksetin pokazuje visoko vezivanje na proteine plazme (98 do 99%) te se čini da je vezivanje neovisno o koncentracijama vortiooksetina u plazmi.

Biotransformacija

Vortiooksetin se ekstenzivno metabolizira u jetri, primarno kroz oksidaciju kataliziranu s CYP2D6 i u manjem opsegu s CYP3A4/5 i CYP2C9 i posljedično kroz konjugaciju glukuronske kiseline.

Nije opažen inhibirajući ili induktorni učinak vortiooksetina u ispitivanjima interakcije na CYP izoenzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5). Vortiooksetin je slabi P-gp supstrat i inhibitor.

Većina metabolita vortiooksetina je farmakološki neaktivna.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije i oralnog klirensa je 66 sati, odnosno, 33 L/h. Približno 2/3 neaktivnog metabolita vortiooksetina izlučuje se u urinu i približno 1/3 u fecesu. Samo zanemarive količine vortiooksetina se izlučuju u fecesu. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se za približno 2 tjedna.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna i neovisna o vremenu u ispitivanom rasponu doza (2,5 do 60 mg/dan).

Sukladno poluvremenu, indeks nakupljanja je 5 do 6 na temelju AUC_{0-24h} nakon višekratnih doza od 5 do 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih zdravih ispitanika (u dobi ≥ 65 godina; $n=20$), izloženost vortiooksetinu povećala se do 27% (C_{max} i AUC) u usporedbi s mladim zdravim kontrolnim ispitanicima (u dobi ≤ 45 godina) nakon višekratnih doza od 10 mg/dan. Najniža učinkovita doza od 5 mg vortiooksetina, se uvijek mora koristiti kao početna doza kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 4.2). Međutim, oprez se savjetuje kada se vortiooksetin propisuje starijim bolesnicima u dozama višim od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačne doza od 10 mg vortiooksetina, oštećenje funkcije bubrega procijenjeno pomoću Cockcroft-Gault formule (blago, umjereno ili teško; $n=8$ po skupini) prouzročilo je skromno povećanje izloženosti (do 30%), u usporedbi sa zdravim podudarnim kontrolama. U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, samo je mali udio vortiooksetina bio izgubljen tijekom dijalize (AUC i C_{max} bili su 13% odnosno 27% niži; $n=8$) nakon primjene pojedinačne doze vortiooksetina od 10 mg. Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Uspoređena je farmakokinetika u ispitanika (n=6-8) s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh kriteriji A, B odnosno C) sa zdravim dobrovoljcima. Promjene u AUC-u bile su za manje od 10% niže u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre te 10% više u onih s teškim oštećenjem jetre. Promjene u C_{max} bile su za manje od 25% niže u svim skupinama. Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

CYP2D6 genotipi

Koncentracija vortiooksetina u plazmi bila je približno dva puta veća kod slabih metabolizatora CYP2D6, nego kod opsežnih metabolizatora. Istodobna primjena snažnih CYP3A4/2C9 inhibitora kod slabih metabolizatora CYP2D6 bi mogla potencijalno dovesti do više izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Kod vrlo brzih metabolizatora CYP2D6, koncentracija vortiooksetina u plazmi pri 10 mg dnevno je bila između onih dobivenih kod opsežnih metabolizatora pri 5 mg dnevno i pri 10 mg dnevno.

Može se razmotriti prilagodba doze ovisno o individualnom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika vortiooksetina u pedijatrijskih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nakon peroralne primjene doza od 5 do 20 mg jedanput na dan okarakterizirana je pomoću analiza populacijskih modela na temelju podataka iz jednog farmakokinetičkog ispitivanja (7 – 17 godina) te jednog ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti (12 – 17 godina). Farmakokinetika vortiooksetina u pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj opaženoj u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena vortiooksetina u ispitivanjima općenite toksičnosti u miševa, štakora i pasa bila je uglavnom povezana s kliničkim znakovima povezanim sa SŽS-om. To je uključivalo salivaciju (štakor i pas), širenje zjenica (pas) i dvije pojave konvulzija u pasa u programu ispitivanja općenite toksičnosti. Razina bez učinaka za konvulzije je ustanovljena s odgovarajućom sigurnosnom marginom od 5, uzimajući u obzir maksimalnu preporučenu terapijsku dozu od 20 mg/dan. Toksičnost ciljanih organa bila je ograničena na bubrege (štakori) i jetru (miševi i štakori). Opažene su promjene na bubrezima u štakora (glomerulonefritis, opstrukcija bubrežnih tubula, kristalični materijal u bubrežnim tubulima) i promjene na jetri u miševa i štakora (hepatocelularna hipertrofija, nekroza hepatocita, hiperplazija žučovoda, kristalični materijal u žučovodu) kod izloženosti koja je veća 10 puta (miševi) i 2 puta (štakori) od izloženosti ljudi pri maksimalnim preporučenim terapijskim dozama od 20 mg dnevno. Ova otkrića su uglavnom pripisivana opstrukciji bubrežnih tubula i žučnih vodova kristaličnom tvari specifičnom za glodavce i povezanom s vortiooksetinom, te se smatraju niskim rizikom za ljude.

Vortiooksetin nije bio genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova.

Smatra se da vortiooksetin ne predstavlja rizik od kancerogenosti u ljudi na temelju rezultata konvencionalnih dvogodišnjih ispitivanja kancerogenosti u miševa ili štakora.

Vortiooksetin nije imao učinka na plodnost štakora, sposobnost parenja, reproduktivne organe ili morfologiju i pokretljivost sperme. Vortiooksetin nije bio teratogen u štakora ili zečeva, ali bila je opažena reproduktivna toksičnost u pogledu učinaka na fetalnu težinu i odgođeno okoštavanje u štakora kod izloženosti koja je 10 puta veća od izloženosti ljudi pri maksimalnim preporučenim terapijskim dozama od 20 mg dnevno. Slični učinci su opaženi u zečeva pri subterapijskoj izloženosti.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora vortiooksetin je povezan s povećanom smrtnošću mladunčadi, smanjenim prirastom tjelesne težine te odgođenim razvojem mladunčadi pri dozama koje nisu rezultirale maternalnom toksičnošću te s povezanim izloženostima sličnim onima postignutima u ljudi nakon primjene vortiooksetina 20 mg/dan (vidjeti dio 4.6).

Tvari povezane s vortiooksetinom distribuirane su u mlijeko štakora u laktaciji (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti u štakora sva otkrića povezana s liječenjem vortioksetinom bila su konzistentna s onim opaženim u odraslih životinja.

Studije procjene rizika po okoliš pokazale su da vortioksetin može biti postojan, bioakumulativan i toksičan za okoliš (rizik za ribe). Međutim, smatra se da vortioksetin pri preporučenoj primjeni kod bolesnika predstavlja zanemariv rizik za vodeni i zemljani okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Natrijev škroboglikolat (vrsta A)
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza
Makrogol 400
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crveni (E172)

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Natrijev škroboglikolat (vrsta A)
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza
Makrogol 400
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, žuti (E172)

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Natrijev škroboglikolat (vrsta A)
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza
Makrogol 400
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Natrijev škroboglikolat (vrsta A)
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza
Makrogol 400
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete

Blister: proziran, PVC/PVdC/aluminij blister.
Veličine pakiranja od 14, 28 i 98 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama: PVC/PVdC/aluminij.
Veličine pakiranja od 56 x 1 i 98 x 1 filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje sadrži 126 (9x14) i 490 (5 x (98x1)) filmom obloženih tableta.

Spremnik za tablete od polietilena visoke gustoće (HDPE).
Veličine pakiranja od 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete

Blister: proziran, PVC/PVdC/aluminij blister.
Veličine pakiranja od 7, 14, 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama: PVC/PVdC/aluminij.
Veličine pakiranja od 56 x 1 i 98 x 1 filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 126 (9 x 14) i 490 (5 x (98 x 1)) filmom obloženih tableta.

Spremnik za tablete od polietilena visoke gustoće (HDPE).

Veličine pakiranja od 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete

Blister: proziran, PVC/PVdC/aluminij blister.

Veličine pakiranja od 14, 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama: PVC/PVdC/aluminij.

Veličine pakiranja od 56 x 1 i 98 x 1 filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 490 (5 x (98x1)) filmom obloženih tableta.

Spremnik za tablete od polietilena visoke gustoće (HDPE).

Veličine pakiranja od 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete

Blister: proziran, PVC/PVdC/aluminij blister.

Veličine pakiranja od 14, 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama: PVC/PVdC/aluminij.

Veličine pakiranja od 56 x 1 i 98 x 1 filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje sadrži 126 (9 x 14) i 490 (5 x (98x1)) filmom obloženih tableta.

Spremnik za tablete od polietilena visoke gustoće (HDPE).

Veličine pakiranja od 100 i 200 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/891/001-007

EU/1/13/891/037-038

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/891/008-017

EU/1/13/891/039

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/891/018-026

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/891/027-035

EU/1/13/891/040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2013

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. studenog 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove

<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 20 mg/ml oralne kapi, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine sadrži vortiooksetin (D,L)-laktat u količini koja odgovara 20 mg vortiooksetina (vortioxetinum).

Svaka kap sadrži vortiooksetin (D,L)-laktat u količini koja odgovara 1 mg vortiooksetina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka kap sadrži 4,25 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina.

Bistra, gotovo bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Brintellix je indiciran za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna i preporučena doza Brintellixa je 10 mg vortiooksetina jednom dnevno u odraslih osoba u dobi manjoj od 65 godina.

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, dozu se može povećati do maksimalno 20 mg vortiooksetina jednom dnevno ili smanjiti na minimalno 5 mg vortiooksetina jednom dnevno.

5 mg odgovara 5 kapi.

10 mg odgovara 10 kapi.

15 mg odgovara 15 kapi.

20 mg odgovara 20 kapi.

Nakon što se depresivni simptomi povuku, preporučuje se nastavak liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci radi konsolidacije antidepresivnog odgovora.

Prekid liječenja

Bolesnici koji se liječe vortiooksetinom mogu naglo prekinuti uzimati lijek bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Najniža učinkovita doza od 5 mg vortioksetina jednom dnevno, se uvijek mora koristiti kao početna doza kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina. Savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika u dobi ≥ 65 godina dozama višim od 10 mg vortioksetina jednom dnevno, za koje su podaci ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori citokroma P450

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortioksetina ako se liječenju vortioksetinom dodaju snažni inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (vidjeti dio 4.5).

Induktori citokroma P450

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagodba doze vortioksetina ako se liječenju vortioksetinom doda induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Brintellixa u djece u dobi od 7 do 11 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.4). Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) jer nije dokazana djelotvornost (vidjeti dio 5.1). Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisana je u dijelovima 4.4, 4.8 i 5.1.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu potrebne prilagodbe doza na temelju funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

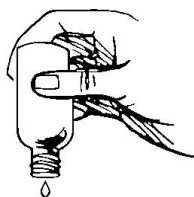
Način primjene

Brintellix je namjenjen za peroralnu primjenu.

Oralne kapi se mogu uzeti sa ili bez hrane.

Kapi se mogu pomiješati s vodom, sokom, ili drugim bezalkoholnim pićima.

Boca mora biti potpuno okrenuta naopako. Ako se ne ispušta kapljica, bočica se može lagano kuckati da bi započela protok.



4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar vortioksetin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s neselektivnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) ili sa selektivnim MAO-A inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Ne preporučuje se primjena Brintellixa za liječenje depresije u djece u dobi od 7 do 11 godina s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost vortioksetina nisu ustanovljene u ovoj dobnoj skupini.

Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) jer nije dokazana djelotvornost (vidjeti dio 5.1). Općenito, profil nuspojava vortiooksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolovima u abdomenu i suicidalnih ideacija zabilježenih u adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima češće je opaženo ponašanje povezano sa samoubojstvom (pokušaj samoubojstva i suicidalne misli) i netrpeljivost (najviše agresija, opozicijsko ponašanje, bijes) u djece i adolescenata liječenih antidepresivima, nego u onih koji su primali placebo.

Samoubojstvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj rizik traje dok se ne dogodi značajna remisija. S obzirom da se poboljšanje možda neće javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili više, bolesnike treba pomno nadzirati dok se ne dogodi takvo poboljšanje. Općenito, kliničko iskustvo je da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim stadijima oporavka.

Poznato je da bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa samoubojstvom ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideacija prije početka liječenja imaju veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva te bi trebali biti pažljivo praćeni tijekom liječenja. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja s antidepresivima u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Liječenje treba pratiti pomni nadzor bolesnika, a posebno onih s visokim rizikom te osobito u ranim fazama liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (kao i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti na potrebu za nadzorom zbog moguće pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena ponašanja te da odmah zatraže medicinski savjet ako se jave ovi simptomi.

Napadaji

Napadaji su potencijalni rizik s antidepresivima. Stoga liječenje vortiooksetinom treba započeti oprezno u bolesnika s anamnezom napadaja ili u bolesnika s nestabilnom epilepsijom (vidjeti dio 4.5). Liječenje treba prekinuti u svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod koga se poveća učestalost napadaja.

Serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptični maligni sindrom (NMS)

S vortiooksetinom se mogu javiti serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptični maligni sindrom (NMS), stanja koja su potencijalno životno ugrožavajuća. Rizik od SS-a ili NMS-a se povećava s istodobnom primjenom serotonergičkih djelatnih tvari (uključujući triptane), lijekova koji sprječavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI-e), antipsihotika i drugih antagonista dopamina. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma SS-a ili NMS-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promjene mentalnog statusa (npr., agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr., tahikardiju, nestabilni krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr., hiperrefleksiju, nekoordinaciju) i/ili gastrointestinalne simptome (npr., mučninu, povraćanje, proljev). Ako se to dogodi, liječenje vortiooksetinom treba odmah prekinuti te započeti simptomatsko liječenje.

Manija/hipomanija

Vortiooksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom manije/hipomanije te liječenje treba prekinuti u svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Agresija/agitacija

Bolesnici liječeni antidepresivima, uključujući vortiooksetin, također mogu osjećati agresiju, bijes, agitaciju i razdražljivost. Potrebno je pomno nadzirati stanje bolesnika i status bolesti. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da zatraže medicinski savjet ako se agresivno/agitirano ponašanje pojavi ili pogorša.

Krvarenje

Abnormalnosti povezane s krvarenjem kao što su ekhimoze, purpura i drugi hemoragijski događaji, poput gastrointestinalnog ili ginekološkog krvarenja su rijetko prijavljene uz primjenu antidepresiva sa serotonergičkim učinkom, uključujući vortiooksetin. SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja, a taj bi se rizik mogao primijeniti i na vortiooksetin (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove za koje je poznato da utječu na funkciju trombocita [npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i)), acetilsalicilna kiselina (ASK)] (vidjeti dio 4.5) te u bolesnika s poznatim sklonostima/poremećajima krvarenja.

Hiponatremija

Rijetko je prijavljena hiponatremija s primjenom antidepresiva sa serotonergičkim učinkom (SSRI-i, SNRI-i), vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Potrebna je oprez u rizičnih bolesnika, kao što su stariji, bolesnici s cirozom jetre ili bolesnici istodobno liječeni lijekovima za koje je poznato da prouzrokuju hiponatremiju. Treba razmotriti prekid liječenja vortiooksetinom u bolesnika sa simptomatskom hiponatremijom te započeti odgovarajuću medicinsku intervenciju.

Glaukom

Midrijaza je prijavljena u vezi s uporabom antidepresiva, uključujući vortiooksetin. Taj midrijatički učinak može suziti očni kut dovodeći do povećanja intraokularnog tlaka i glaukoma zatvorenog kuta. Savjetuje se oprez pri propisivanju vortiooksetina bolesnicima s povišenim intraokularnim tlakom ili onima s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

Stariji

Podaci o primjeni Brintellixa u starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem su ograničeni. Dakle, oprez je potreban kada se liječe bolesnici u dobi ≥ 65 godina dozama višim od 10 mg vortiooksetina jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da su bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre vulnerabilni te da su podaci o primjeni Brintellixa u tim subpopulacijama ograničeni, potreban je oprez pri njihovom liječenju (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Sadržaj pomoćnih tvari

Ovaj lijek sadrži 85 mg alkohola (96%-tni etanol) po ml, što odgovara 10,1 % v/v.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vortiooksetin se opsežno metabolizira u jetri primarno oksidacijom kataliziranom s CYP2D6 i u manjem opsegu s CYP3A4/5 i CYP2C9 (vidjeti dio 5.2).

Mogućnost da drugi lijekovi utječu na vortiooksetin

Ireverzibilni neselektivni MAOI-i

Zbog rizika od serotoninskog sindroma vortioksetin je kontraindiciran u svakoj kombinaciji s ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma. Liječenje vortioksetinom se ne smije započeti najmanje 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma. Liječenje vortioksetinom mora se prekinuti najmanje 14 dana prije početka liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma (vidjeti dio 4.3).

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

Kontraindicirana je kombinacija vortioksetina i reverzibilnih i selektivnih MAO-A inhibitora, poput moklobemida (vidjeti dio 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodani lijek se mora davati u minimalnoj dozi i pod strogim kličkim praćenjem za serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

Kontraindicirana je kombinacija vortioksetina i slabog reverzibilnog i neselektivnog MAOI-a kao što je antibiotik linezolid (vidjeti dio 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodani lijek se mora davati u minimalnoj dozi i pod strogim kličkim praćenjem za serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Ireverzibilni, selektivni MAO-B inhibitor (selegilin, razagilin)

Iako se sa selektivnim MAO-B inhibitorima očekuje manji rizik od serotoninskog sindroma nego s MAO-A inhibitorima, kombinaciju vortioksetina s ireverzibilnim MAO-B inhibitorima, poput selegilina ili razagilina, treba primjenjivati s oprezom. Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, pažljivo praćenje je nužno zbog moguće pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Serotonergički lijekovi

Istodobna primjena lijekova sa serotonergičkim učinkom (npr., tramadol, sumatriptan i drugi triptani) može dovesti do serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Gospina trava

Istodobna primjena antidepresiva sa serotonergičkim učinkom i biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati većom incidencijom nuspojava, uključujući serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji snižavaju prag napadaja

Antidepresivi sa serotonergičkim učinkom mogu sniziti prag napadaja. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji mogu sniziti prag napadaja [npr. antidepresiva (triciklika, SSRI-a, SNRI-a), neuroleptika (fenotiazina, tioksantena i butirofenona), meflokina, bupropiona, tramadola] (vidjeti dio 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ne postoji kliničko iskustvo s istodobnom primjenom vortioksetina i EKT-a, stoga se savjetuje oprez.

Inhibitori CYP2D6

Izloženost vortioksetinu povećala je površinu ispod krivulje (AUC) 2,3 puta kada je vortioksetin 10 mg/dan bio istodobno primijenjen s bupropionom (snažnim inhibitorom CYP2D6 150 mg dvaput dnevno) tijekom 14 dana u zdravih ispitanika. Istodobna primjena rezultirala je većom incidencijom nuspojava kada se bupropion dodao vortioksetinu nego kad se vortioksetin dodao bupropionu. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortioksetina ako će se snažni inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) dodati liječenju vortioksetinom (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C9 i CYP2C19

Kada je vortioksetin istodobno primijenjen nakon 6 dana primjene ketokonazola 400 mg/dan (inhibitor CYP3A4/5 i P-glikoproteina) ili nakon 6 dana flukonazola 200 mg/dan (inhibitor CYP2C9, CYP2C19

i CYP3A4/5) u zdravih ispitanika, opaženo je povećanje od 1,3 odnosno 1,5 puta u AUC-u vortiooksetina. Nije potrebna prilagodba doze.

Nije opažen inhibitorni učinak jedne doze od 40 mg omeprazola (inibitor CYP2C19) na farmakokinetiku višekratnih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika.

Interakcije u slabih metabolizatora CYP2D6

Istodobna primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (kao što su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, konivaptan i mnogi od inhibitora HIV proteaze) i CYP2C9 inhibitora (kao što su flukonazol i amiodaron) kod slabih metabolizatora CYP2D6 (vidjeti dio 5.2) nije posebno ispitivana, ali se predviđa da će to dovesti do značajnijeg povećanja izloženosti ovih bolesnika vortiooksetinu u usporedbi s umjerenim učinkom opisanim iznad. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortiooksetina ako će se snažni inhibitor CYP3A4 ili CYP2C9 istodobno primijeniti kod slabih metabolizatora CYP2D6.

Induktori citokroma P450

Kada je jedna doza od 20 mg vortiooksetina istodobno primjenjena nakon 10 dana rifampicina 600 mg/dan (induktor širokog spektra CYP izoenzima) u zdravih ispitanika, opaženo je smanjenje od 72% u AUC-u vortiooksetina. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagodba doze ako se induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) doda liječenju vortiooksetinom (vidjeti dio 4.2).

Alkohol

Nije bio opažen učinak na farmakokinetiku vortiooksetina ili alkohola kao ni značajno pogoršanje kognitivne funkcije u usporedbi s placebom, kada su pojedinačne doze vortiooksetina od 20 mg ili 40 mg bile istodobno primjenjene s pojedinačnom dozom etanola (0,6 g/kg) u zdravih ispitanika. Međutim, unos alkohola se ne savjetuje tijekom liječenja antidepresivima.

Acetilsalicilna kiselina

Nije opažen učinak višekratnih doza acetilsalicilne kiseline od 150 mg/dan na farmakokinetiku višekratnih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika.

Mogućnost da vortiooksetin utječe na druge lijekove

Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi

Nisu opaženi značajni učinci u odnosu na placebo na INR, vrijednosti protrombina ili R-/S-varfarina u plazmi nakon istodobne primjene višekratnih doza vortiooksetina i stabilnih doza varfarina u zdravih ispitanika. Također, nije opažen značajni inhibitorni učinak u odnosu na placebo na agregaciju trombocita ili farmakokinetiku acetilsalicilne ili salicilne kiseline, kada je acetilsalicilna kiselina 150 mg/dan istodobno primijenjena nakon višestrukih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika. Međutim, treba biti oprezan kada se vortiooksetin primjenjuje u kombinaciji s oralnim antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, što se može pripisati farmakodinamičkoj interakciji (vidjeti dio 4.4).

Supstrati citokroma P450

In vitro, vortiooksetin nije pokazao nikakav relevantni potencijal za inhibiciju ili indukciju izoenzima citokroma P450 (vidjeti dio 5.2).

Nakon primjene višekratnih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika nije opažen inhibitorni učinak za izoenzime CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kofein) ili CYP2D6 (deksmetorfan) citokroma P450.

Nisu opažene farmakodinamičke interakcije. Nije bilo opaženo značajno pogoršanje kognitivne funkcije u usporedbi s placebom, nakon istodobne primjene vortiooksetina i jedne doze od 10 mg diazepam. Nisu bili opaženi značajni učinci na nivo spolnih hormona u usporedbi s placebom, nakon

istodobne primjene vortioksetina i kombinacije oralnih kontraceptiva (etinil estradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Litij, triptofan

Nije opažen klinički relevantan učinak tijekom izloženosti litiju u stanju dinamičke ravnoteže nakon istodobne primjene s višestrukim dozama vortioksetina u zdravih ispitanika. Međutim, bilo je slučajeva pojačanih učinaka kada su se antidepresivi sa serotonergičkim učinkom davali zajedno s litijem ili triptofanom; stoga se istodobna primjena vortioksetina s ovim lijekovima treba provoditi s oprezom.

Interferencija s probirom urina na droge

Ima prijavljenih lažno pozitivnih rezultata u enzimskim imunotestovima urina na metadon u bolesnika koji uzimaju vortioksetin. Pozitivne rezultate probira urina na droge potrebno je tumačiti s oprezom i potrebno je razmotriti potvrdu alternativnom analitičkom tehnikom (npr. kromatografske metode).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni vortioksetina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

U novorođenčeta čije su majke uzimale serotonergičke lijekove u kasnijim stadijima trudnoće se mogu javiti sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprekidno plakanje, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ti se simptomi mogu javiti ili zbog učinaka prekida liječenja ili zbog povećane serotonergičke aktivnosti. U većini slučajeva takve su komplikacije počele odmah ili uskoro (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci upućuju na to da primjena SSRI-a u trudnoći, osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (PPHN). Iako ne postoje ispitivanja koja su istražila povezanost PPHN a i liječenja vortioksetinom, ovaj mogući rizik se ne može isključiti uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (povećanje koncentracije serotonina).

Brintellix treba primjenjivati kod trudnica samo ako očekivane koristi nadmašuju potencijalni rizik za fetus.

Opservacijski podaci sadrže dokaze o povećanom riziku (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju ili SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju. Iako se ni u jednom ispitivanju nije istraživala povezanost između liječenja vortioksetinom i postpartalnog krvarenja, rizik je moguć uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazuju da se vortioksetin/metaboliti vortioksetina izlučuju u mlijeko. Očekivano je da će se vortioksetin izlučiti u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Brintellix-om, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti u muških i ženskih štakora nisu pokazale učinke vortiooksetina na plodnost, kakvoću sperme ili sposobnost parenja (vidjeti dio 5.3).

Prikazi slučajeva u ljudi o lijekovima iz srodne farmakološke skupine antidepresiva (SSRI-i) su pokazali reverzibilni učinak na kakvoću sperme. Utjecaj na plodnost u ljudi do sada nije opažen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brintellix ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kako su prijavljene kao što je omaglica, bolesnici bi trebali biti oprezni pri upravljanju vozilima ili opasnim strojevima, osobito pri početku liječenja vortiooksetinom ili pri promjeni doze.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava bila je mučnina.

Tablični popis nuspojave

Nuspojave su navedene ispod koristeći se sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Lista se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	UČESTALOST	NUSPOJAVA
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato*	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato*	Hiperprolaktinemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato*	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Neuobičajeni snovi
	Nepoznato*	Nesanica
	Nepoznato*	Agitacija, agresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica
	Nepoznato*	Serotoninski sindrom, glavobolja
Poremećaji oka	Rijetko	Midrijaza (koja može dovesti do akutnog glaukoma uskog kuta – vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale crvenila
	Nepoznato*	Krvarenje (uključujući kontuziju, ekhimozu, epistaksu, gastrointestinalno ili vaginalno krvarenje)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proljev, konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pruritus, uključujući generalizirani pruritus, hiperhidroza
	Manje često	Noćno znojenje
	Nepoznato*	Angioedem, urtikarija, osip

* Na osnovi slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Mučnina

Nuspojave su bile obično blage ili umjerene te su se javile unutar prva dva tjedna liječenja. Reakcije su obično bile prolazne te općenito nisu vodile do prekida terapije. Gastrointestinalne nuspojave kao što je mučnina pojavljivale su se češće u žena nego u muškaraca.

Stariji bolesnici

Stopa izlaska iz kliničkih ispitivanja je bila povišena kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina kod doza ≥ 10 mg vortiooksetina jednom dnevno.

Incidencija mučnine i konstipacije kod doza od 20 mg vortiooksetina jednom dnevno je bila viša kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina (42% odnosno 15%) nego kod bolesnika u dobi < 65 godina (27% odnosno 4%) (vidjeti dio 4.4).

Spolna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima je spolna disfunkcija bila ocjenjena Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale*, (ASEX)). Pokazano je da nema razlike u usporedbi s placebom za doze od 5 do 15 mg. Međutim, doza od 20 mg vortiooksetina je bila povezana s povećanjem spolne disfunkcije (vidjeti dio 5.1).

Učinak skupine

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećan rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji primaju lijekove iz srodne farmakološke skupine

antidepresiva (SSRI ili tricikličke antidepresive (TCA)). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat i nije poznato da li se rizik također odnosi na vortiooksetin.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 308 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) liječeno je vortiooksetinom u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Općenito, profil nuspojava vortiooksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolovima u abdomenu i suicidalnih ideacija zabilježenih u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Primjena vortiooksetina u kliničkim ispitivanjima u rasponu doze od 40 mg do 75 mg prouzročila je pogoršanje sljedećih nuspojava: mučnine, posturalne omaglice, proljeva, abdominalne nelagode, generaliziranog pruritusa, somnolencije i navale crvenila.

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet uglavnom se odnosi na predoziranje vortiooksetinom do 80 mg. U većini slučajeva nisu prijavljeni nikakvi simptomi ili su oni bili blagi. Najčešće prijavljeni simptomi bili su mučnina i povraćanje.

Iskustvo s predoziranjem vortiooksetinom iznad 80 mg je ograničeno. Nakon doza nekoliko puta većih od raspona terapijske doze, prijavljeni su događaji napadaja i serotoninskog sindroma. Zbrinjavanje predoziranja se treba sastojati od liječenja kliničkih simptoma i relevantnog praćenja. Preporučuje se medicinsko praćenje u specijaliziranom okruženju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX26

Mehanizam djelovanja

Smatra se da je mehanizam djelovanja vortiooksetina povezan s izravnom modulacijom aktivnosti serotonergičkih receptora i inhibicijom transportera serotonina (5-HT). Neklinički podaci upućuju na to da je vortiooksetin antagonist receptora 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, djelomični agonist receptora 5-HT_{1B}, agonist receptora 5-HT_{1A} i inhibitor transportera 5-HT, što vodi do modulacije neurotransmisije u nekoliko sustava, uključujući pretežno serotoninski ali vjerojatno također noradrenergički, dopaminski, histaminski, acetilkolinski, GABAerški i glutamatni sustav. Smatra se da je ova multimodalna aktivnost odgovorna za učinke slične antidepresivnim i anksiolitičkim učincima i za poboljšanje kognitivne funkcije, učenja i pamćenja što je opaženo s vortiooksetinom u ispitivanjima na životinjama. Međutim, točan doprinos učinka na pojedinačne ciljane receptore u opaženom farmakodinamičkom profilu ostaje nejasan i oprez je potreban kada se ekstrapoliraju podaci sa životinja na čovjeka.

Provedena su dva ispitivanja pozitronske emisijske tomografije (PET) u ljudi koristeći se ligandima transportera 5-HT (¹¹C-MADAM ili ¹¹C-DASB) da bi se kvantificirala popunjenost 5-HT transportera u mozgu u rasponu različitih razina doze. Srednja vrijednost popunjenosti 5-HT transportera u *raphe*

nuclei bila je približno 50% pri 5 mg/dan, 65% pri 10 mg/dan te se povećala na više od 80% pri 20 mg/dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost vortiooksetina ispitivane su u kliničkom programu koji je uključivao više od 6700 bolesnika, od kojih je više od 3700 bilo liječeno vortiooksetinom u kratkoročnim ispitivanjima (≤ 12 tjedana) velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*, MDD). Provedeno je dvanaest dvostruko slijepih placebo kontroliranih, 6/8 tjednih ispitivanja fiksnih doza kako bi se istražila kratkoročna djelotvornost vortiooksetina kod MDD-a u odraslih (uključujući starije osobe). Djelotvornost vortiooksetina je pokazana u najmanje jednoj doznoj skupini kroz 9 od 12 ispitivanja, iskazujući najmanje 2 boda razlike od placeba na Montgomery i Åsberg ljestvici za mjerenje depresije (MADRS) ili Hamilton ljestvici za mjerenje depresije s 24-stavke (HAM-D₂₄) u ukupnom rezultatu. To je bilo podržano i kliničkom relevantnošću, kao što je pokazano udjelima onih koji su odgovorili i koji su u remisiji te poboljšanjem u rezultatu Općeg Kliničkog Dojma – Općeg Poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression – Global Improvement* (CGI I)). Djelotvornost vortiooksetina povećava se s povećanjem doze.

Učinak u pojedinačnim ispitivanjima je podržana meta analizom (MMRM) srednje promjene od početnih vrijednosti na ukupnom rezultatu MADRS-a u 6/8 tjednu u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih. U meta analizama, ukupna srednja razlika od placeba kroz ispitivanja je bila statistički značajna: -2,3 boda ($p=0,007$), -3,6 bodova ($p < 0,001$) i -4,6 bodova ($p < 0,001$) za doze od 5, 10 odnosno 20 mg dnevno; doza od 15 mg dnevno se nije udaljila od placeba u meta analizi, ali je razlika od placeba bila -2,6 bodova. Djelotvornost vortiooksetina je podržana objedinjenom analizom onih koji su odgovorili na liječenje u kojoj je udio onih koji su odgovorili bio u rasponu od 46% do 49% za vortiooksetin u usporedbi s 34% za placebo ($p < 0,01$; NRI analiza).

Nadalje, vortiooksetin je u rasponu doza od 5-20 mg/dan, pokazao djelotvornost za široki raspon depresivnih simptoma (procijenjeno pomoću poboljšanja u svim MADRS rezultatima s jednom stavkom).

Djelotvornost vortiooksetina 10 ili 20 mg dnevno je nadalje bila pokazana u 12 tjedenskom, dvostruko slijepom usporednom ispitivanju fleksibilnih doza naspram agomelatina 25 ili 50 mg dnevno u bolesnika s MDD. Vortiooksetin je bio statistički značajno bolji od agomelatina, mjereno poboljšanjem u ukupnom rezultatu MADRS i podržano kliničkom relevantnošću kako je pokazano razmjerima onih koji su odgovorili i koji su u remisiji te poboljšanjem u rezultatu na CGI-I.

Održavanje

Održavanje antidepresivne djelotvornosti pokazano je u ispitivanju prevencije relapsa. Bolesnici koji su bili u remisiji nakon početnog razdoblja otvorenog liječenja vortiooksetinom od 12 tjedana bili su randomizirani da prime vortiooksetin 5 ili 10 mg/dan ili placebo te su praćeni zbog moguće pojave relapsa tijekom dvostruko slijepog razdoblja od najmanje 24 tjedna (24 do 64 tjedana). Vortiooksetin je bio superioran ($p=0,004$) placebo u mjeri primarnog ishoda, vremenu do relapsa MDD-a, s omjerom rizika od 2,0; odnosno, rizik od relapsa bio je dva puta veći u placebo skupini, nego u skupini koja je primala vortiooksetin.

Starije osobe

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranim, ispitivanju s fiksnim dozama od 8 tjedana u starijih depresivnih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina, $n=452$ od kojih je 156 bilo na vortiooksetinu), vortiooksetin u dozi od 5 mg/dan je bio superioran placebo, mjereno poboljšanjem u ukupnim rezultatima MADRS i HAM-D₂₄. Opaženi učinak vortiooksetina je bio 4,7 bodova razlike u odnosu na placebo u ukupnom rezultatu na MADRS u 8. tjednu (MMRM analiza).

Bolesnici s teškom depresijom ili s depresijom i visokim razinama simptoma anksioznosti

U teško depresivnih bolesnika (početna vrijednost MADRS ukupni rezultat ≥ 30) te u depresivnih bolesnika s visokom razinom simptoma anksioznosti (početna vrijednost HAM-A ukupni rezultat ≥ 20) vortiooksetin je, također, pokazao djelotvornost u kratkoročnim ispitivanjima u odraslih (ukupna

srednja razlika od placeba u ukupnom rezultatu na MADRS u 6/8 tjednu se kretala od 2,8 do 7,3 boda, odnosno 3,6 do 7,3 boda (MMRM analiza). U ispitivanju posvećenim starijim je vortiooksetin također bio učinkovit u ovih bolesnika.

Održavanje antidepresivne djelotvornosti je bilo pokazano u ovoj skupini bolesnika u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa.

Učinci vortiooksetina na rezultate Testa sparivanja brojki i simbola (engl. Digit Symbol Substitution Test, DSST), Ocjene vještina temeljene na izvedbi Sveučilišta California San Diego (engl. University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA) (objektivno mjerilo) i Upitnika za primijećene deficite (engl. Perceived Deficits Questionnaire, PDQ) i Upitnika za kognitivno i fizičko funkcioniranje (engl. Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ) (subjektivno mjerilo)

Djelotvornost vortiooksetina (5-20 mg/dan) u bolesnika s MDD-om je ispitivana u 2 kratkoročna placebom kontrolirana ispitivanja u odraslih i 1 kratkoročnom placebom kontroliranom ispitivanju u starijih osoba.

Vortiooksetin je imao statistički značajan učinak naspram placeba na Testu sparivanja brojki i simbola (DSST), u rasponu od $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) do $4,26$ ($p<0,0001$) u 2 ispitivanja u odraslih i $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) u ispitivanju u starijih osoba. U meta analizama (ANCOVA, LOCF) srednje promjene od početnih vrijednosti u broju točnih simbola DSST-a u sva 3 ispitivanja, vortiooksetin se odvojio od placeba ($p<0,05$) sa standardiziranom veličinom učinka od $0,35$. Pri prilagodbi za promjenu u MADRS-u, ukupni rezultat u meta analizi istih ispitivanja pokazao je da se vortiooksetin odvojio od placeba ($p<0,05$) sa standardiziranom veličinom učinka od $0,24$.

Jedno ispitivanje je ocjenjivalo učinak vortiooksetina na funkcionalne sposobnosti koristeći Ocjenu vještina temeljenu na izvedbi Sveučilišta California San Diego (UPSA). Vortiooksetin se statistički odvojio od placeba s rezultatima $8,0$ bodova za vortiooksetin naspram $5,1$ bod za placebo ($p=0,0003$).

U jednom ispitivanju vortiooksetin je bio superioran placebo u subjektivnim mjerilima, procijenjeno korištenjem Upitnika za primijećene deficite, s rezultatima od $-14,6$ za vortiooksetin i $-10,5$ za placebo ($p=0,002$). Vortiooksetin se nije odvojio od placeba u subjektivnim mjerilima, procijenjeno korištenjem Upitnika za kognitivno i fizičko funkcioniranje, s rezultatima od $-8,1$ za vortiooksetin naspram $-6,9$ za placebo ($p=0,086$).

Podnošljivost i sigurnost

Sigurnost i podnošljivost vortiooksetina ustanovljene su u kratkoročnim i dugoročnim ispitivanjima kroz raspon doza od 5 do 20 mg/dan. Za informacije o nuspojavama, vidjeti dio 4.8.

Vortiooksetin nije povećao incidenciju nesаницe ili somnolencije, u odnosu na placebo.

U kliničkim kratkoročnim i dugoročnim placebom kontroliranim ispitivanjima, mogući simptomi prestanka liječenja bili su sustavno procjenjivani nakon naklog prekida liječenja vortiooksetinom. Nije bilo klinički relevantne razlike u usporedbi s placebo u incidenciji ili prirodi simptoma prestanka liječenja, bilo nakon kratkoročnog (6-12 tjedana) ili dugoročnog (24-64 tjedna) liječenja vortiooksetinom.

Incidencija samoprijavljenih spolnih nuspojava bila je niska te slična onoj s placebo u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima s vortiooksetinom. U ispitivanjima koja su se koristila Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale*, (ASEX)), incidencija spolne disfunkcije koja se javila tijekom liječenja (engl. *treatment-emergent sexual dysfunction*, TESD) te ukupni rezultat ASEX-a, nisu pokazali klinički relevantne razlike u odnosu na placebo po pitanju simptoma spolne disfunkcije pri dozama vortiooksetina od 15 mg/dan. Opaženo je povećanje spolne disfunkcije koja se javila tijekom liječenja u usporedbi s placebo (razlika u incidenciji od $14,2\%$, 95% CI [$1,4$, $27,0$]) za doze od 20 mg/dan.

Učinak vortioksetina na spolnu funkciju dodatno je procijenjen u 8-tjednom, dvostruko slijepom, usporednom ispitivanju fleksibilnih doza (n=424) naspram escitaloprama u bolesnika liječenih SSRI-jem (citalopram, paroksetin ili sertralin) tijekom najmanje šest tjedana, s niskom razinom depresivnih simptoma (početne vrijednosti CGI-S \leq 3) i TESD-om izazvanim prethodnim liječenjem SSRI-jem. Vortioksetin od 10 do 20 mg dnevno imao je značajno manje TESD-a nego escitalopram od 10 do 20 mg dnevno, mjereno promjenom ukupnog rezultata na upitniku o promjenama spolne funkcije (engl. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire – CSFQ-14*) (2,2 boda, p=0,013) u 8. tjednu. Udio ispitanika s odgovorom nije se značajno razlikovao između skupine koja je primala vortioksetin (162 (74,7%)) i one koja je primala escitalopram (137 (66,2%)) u 8. tjednu (OR 1,5 (p=0,057)). U obje skupine održan je antidepresivni učinak.

Vortioksetin nije imao učinka u odnosu na placebo na tjelesnu težinu, brzinu rada srca ili krvni tlak u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima.

Nisu opažene klinički značajne promjene u pretragama jetre ili bubrega u kliničkim ispitivanjima.

Vortioksetin nije pokazao nikakav klinički značajan učinak na parametre EKG-a, uključujući QT, QTc, PR i QRS intervale u bolesnika s MDD. U temeljitom ispitivanju QTc-a u zdravih ispitanika pri dozama do 40 mg dnevno, nije opažen potencijal za produljenje QTc intervala.

Pedijatrijska populacija

Jedno randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano i s aktivnim referentnim komparatorom, 8-tjedno ispitivanje fiksnih doza provedeno je u adolescenata s MDD-om u dobi od 12 do 17 godina. Ispitivanje je uključilo 4-tjedno jednostruko slijepo uvodno/pripremljeno placebo razdoblje sa standardiziranom psihosocijalnom intervencijom (N = 777); samo bolesnici koji nisu imali odgovor u uvodnom razdoblju bili su randomizirani (N = 615). Ni u dozi 10 mg/dan niti u dozi 20 mg/dan vortioksetin nije bio značajno superioran placebo, prema ukupnom broju bodova na Revidiranoj ljestvici ocjene depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale-Revised – CDRS-R*). Aktivni referentni komparator (fluoksetin 20 mg/dan) statistički se razlikovao od placeba, prema ukupnim bodovima na ljestvici CDRS-R. Općenito, profil nuspojava vortioksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolom u abdomenu i suicidalnih ideacija u adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prekid liječenja zbog štetnih događaja (većinom zbog suicidalnih ideacija, mučnine i povraćanja) bio je najčešći u bolesnika koji su primali vortioksetin 20 mg/dan (5,6 %) u usporedbi s vortioksetinom 10 mg/dan (2,7 %), fluoksetinom (3,3 %) i placebo (1,3 %). Najčešće prijavljivani štetni događaji u skupinama koje su liječene vortioksetinom bile su mučnina, povraćanje i glavobolja. Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljivani su kao štetni događaji kako tijekom 4-tjednog jednostruko slijepog uvodnog razdoblja (placebo 13/777 [1,7 %]) tako i tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja (vortioksetin 10 mg/dan 2/147 [1,4 %], vortioksetin 20 mg/dan 6/161 [3,7 %], fluoksetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Suicidalne ideacije i ponašanje mjereni C-SSRS ljestvicom za ocjenu težine rizika od samoubojstva (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) bili su slični u svim liječenim skupinama.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vortioksetin kod velike depresivne epizode u djece mlađe od 7 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vortioksetin kod velike depresivne epizode u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vortioksetin se polako, ali dobro apsorbira nakon peroralne primjene te se vršne koncentracije u plazmi postižu unutar 7 do 11 sati. Nakon višekratnog doziranja od 5, 10 ili 20 mg/dan, opažena je

srednja vrijednost C_{max} od 9 do 33 ng/mL. Apsolutna bioraspoloživost je 75%. Nije opažen učinak hrane na farmakokinetiku (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_{ss}) je 2600 L, što upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Vortiooksetin pokazuje visoko vezivanje na proteine plazme (98 do 99%) te se čini da je vezivanje neovisno o koncentracijama vortiooksetina u plazmi.

Biotransformacija

Vortiooksetin se ekstenzivno metabolizira u jetri, primarno kroz oksidaciju kataliziranu s CYP2D6 i u manjem opsegu s CYP3A4/5 i CYP2C9 i posljedično kroz konjugaciju glukuronske kiseline.

Nije opažen inhibirajući ili induktorni učinak vortiooksetina u ispitivanjima interakcije na CYP izoenzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5). Vortiooksetin je slabi P-gp supstrat i inhibitor.

Većina metabolita vortiooksetina je farmakološki neaktivna.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije i oralnog klirensa je 66 sati, odnosno, 33 L/h. Približno 2/3 neaktivnog metabolita vortiooksetina izlučuje se u urinu i približno 1/3 u fecesu. Samo zanemarive količine vortiooksetina se izlučuju u fecesu. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se za približno 2 tjedna.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna i neovisna o vremenu u ispitivanom rasponu doza (2,5 do 60 mg/dan).

Sukladno poluvremenu, indeks nakupljanja je 5 do 6 na temelju AUC_{0-24h} nakon višekratnih doza od 5 do 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih zdravih ispitanika (u dobi ≥ 65 godina; $n=20$), izloženost vortiooksetinu povećala se do 27% (C_{max} i AUC) u usporedbi s mladim zdravim kontrolnim ispitanicima (u dobi ≤ 45 godina) nakon višekratnih doza od 10 mg/dan. Najniža učinkovita doza od 5 mg vortiooksetina, se uvijek mora koristiti kao početna doza kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 4.2). Međutim, oprez se savjetuje kada se vortiooksetin propisuje starijim bolesnicima u dozama višim od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačne doza od 10 mg vortiooksetina, oštećenje funkcije bubrega procijenjeno pomoću Cockcroft-Gault formule (blago, umjereno ili teško; $n=8$ po skupini) prouzročilo je skromna povećanja izloženosti (do 30%), u usporedbi sa zdravim podudarnim kontrolama. U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, samo je mali udio vortiooksetina bio izgubljen tijekom dijalize (AUC i C_{max} bili su 13% odnosno 27% niži; $n=8$) nakon primjene pojedinačne doze vortiooksetina od 10 mg. Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Uspoređena je farmakokinetika u ispitanika ($n=6-8$) s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh kriteriji A, B odnosno C) sa zdravim dobrovoljcima. Promjene u AUC-u bile su za manje od 10% niže u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre te za 10% više u onih s

teškim oštećenjem jetre. Promjene u C_{max} bile su za manje od 25% niže u svim skupinama. Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

CYP2D6 genotipi

Koncentracija vortiooksetina u plazmi bila je približno dva puta veća kod slabih metabolizatora CYP2D6, nego kod opsežnih metabolizatora. Istodobna primjena snažnih CYP3A4/2C9 inhibitora u slabih metabolizatora CYP2D6 bi mogla potencijalno dovesti do više izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Kod vrlo brzih metabolizatora CYP2D6, koncentracija vortiooksetina u plazmi pri 10 mg dnevno je bila između onih dobivenih kod opsežnih metabolizatora pri 5 mg dnevno i pri 10 mg dnevno.

Može se razmotriti prilagodba doze ovisno o individualnom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika vortiooksetina u pedijatrijskih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nakon peroralne primjene doza od 5 do 20 mg jedanput na dan okarakterizirana je pomoću analiza populacijskih modela na temelju podataka iz jednog farmakokinetičkog ispitivanja (7 – 17 godina) te jednog ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti (12 – 17 godina). Farmakokinetika vortiooksetina u pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj opaženoj u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena vortiooksetina u ispitivanjima općenite toksičnosti u miševa, štakora i pasa bila je uglavnom povezana s kliničkim znakovima povezanim sa SŽS-om. To je uključivalo salivaciju (štakor i pas), širenje zjenica (pas) i dvije pojave konvulzija u pasa u programu ispitivanja općenite toksičnosti. Razina bez učinaka za konvulzije je ustanovljena s odgovarajućom sigurnosnom marginom od 5, uzimajući u obzir maksimalnu preporučenu terapijsku dozu od 20 mg/dan. Toksičnost ciljanih organa bila je ograničena na bubrege (štakori) i jetru (miševi i štakori). Opažene su promjene na bubrezima u štakora (glomerulonefritis, opstrukcija bubrežnih tubula, kristalični materijal u bubrežnim tubulima) i promjene na jetri u miševa i štakora (hepatocelularna hipertrofija, nekroza hepatocita, hiperplazija žučovoda, kristalični materijal u žučovodu) kod izloženosti koja je veća 10 puta (miševi) i 2 puta (štakori) od izloženosti ljudi pri maksimalnim preporučenim terapijskim dozama od 20 mg dnevno. Ova otkrića su uglavnom pripisivana opstrukciji bubrežnih tubula i žučnih vodova kristaličnom tvari specifičnom za glodavce i povezanom s vortiooksetinom, te se smatraju niskim rizikom za ljude.

Vortiooksetin nije bio genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova.

Smatra se da vortiooksetin ne predstavlja rizik od kancerogenosti u ljudi na temelju rezultata konvencionalnih dvogodišnjih ispitivanja kancerogenosti u miševa ili štakora.

Vortiooksetin nije imao učinka na plodnost štakora, sposobnost parenja, reproduktivne organe ili morfologiju i pokretljivost sperme. Vortiooksetin nije bio teratogen u štakora ili zečeva, ali bila je opažena reproduktivna toksičnost u pogledu učinaka na fetalnu težinu i odgođeno okoštavanje u štakora kod izloženosti koja je 10 puta veća od izloženosti ljudi pri maksimalnim preporučenim terapijskim dozama od 20 mg dnevno. Slični učinci su opaženi u zečeva pri subterapijskoj izloženosti.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora vortiooksetin je povezan s povećanom smrtnošću mladunčadi, smanjenim prirastom tjelesne težine te odgođenim razvojem mladunčadi pri dozama koje nisu rezultirale maternalnom toksičnošću te s povezanim izloženostima sličnim onima postignutima u ljudi nakon primjene vortiooksetina 20 mg/dan (vidjeti dio 4.6).

Tvari povezane s vortiooksetinom distribuirane su u mlijeko štakora u laktaciji (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti u štakora sva otkrića povezana s liječenjem vortiooksetinom bila su konzistentna s onim opaženim u odraslih životinja.

Studije procjene rizika po okoliš pokazale su da vortiooksetin može biti postojan, bioakumulativan i toksičan za okoliš (rizik za ribe). Međutim, smatra se da vortiooksetin pri preporučenoj primjeni kod bolesnika predstavlja zanemariv rizik za vodeni i zemljani okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Hidroksiopropilbetadeks
Etanol (96 postotni)
Voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja inkompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Nakon otvaranja upotrijebiti unutar 8 tjedana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 ml u jantarnoj staklenoj boci (tip III) sa zatvaračem s navojem (polipropilen) i kapaljkom (LD-polietilen) (zatvarač siguran za djecu).
Pakiranje s 1 staklenom bocom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2013
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. studenog 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA SPREMNIK ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/001 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/002 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/003 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/004 98 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/006 100 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/007 200 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/037 98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Brintellix 5 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA SREDNJEG PAKIRANJA / SASTAVNICA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta.
Sastavnica višestrukog pakiranja se ne može prodavati zasebno

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/038 126 filmom obloženih tableta (9 pakiranja od 14)
EU/1/13/891/005 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98x1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 5 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NAJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKIH PAKIRANJA OMOTANIH U FOLIJU
(UKLJUČUJE PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 126 (9 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruko pakiranje: 490 (5 pakiranja od 98 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/038 126 filmom obloženih tableta (9 pakiranja od 14)
EU/1/13/891/005 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 5 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 5 mg tableta
vortioxetinum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJAZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S

3. ROK VALJANOSTI

EXP (MM/GGGG)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA SPREMNIK ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/008 7 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/009 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/010 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/011 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/012 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/013 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/014 98 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/016 100 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/017 200 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 10 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA SREDNJEG PAKIRANJA / SASTAVNICA VIŠESTRUKOG
PAKIRANJA
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg vortioxetinim (u obliku vortiooksetinbromida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta.
Sastavnica višestrukog pakiranja se ne može prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/039 126 filmom obloženih tableta (9 pakiranja od 14)
EU/1/13/891/015 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 10 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKIH PAKIRANJA
OMOTANIH U FOLIJU
(UKLJUČUJE PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruka pakiranja: 126 (9 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruka pakiranja: 490 (5 pakiranja od 98 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/039 126 filmom obloženih tableta (9 pakiranja od 14 x 1)
EU/1/13/891/015 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Brintellix 10 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 10 mg tableta
vortioxetinum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJAZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S

3. ROK VALJANOSTI

EXP (MM-GGGG)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA SPREMNIK ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/018 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/019 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/020 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/021 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/022 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/023 98 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/025 100 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/026 200 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Brintellix 15 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA SREDNJEG PAKIRANJA / SASTAVNICA VIŠESTRUKOG
PAKIRANJA
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

98 x 1 filmom obloženih tableta.
Sastavnica višestrukog pakiranja se ne može prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/024 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 15 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NAJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKIH PAKIRANJA
OMOTANIH U FOLIJU
(UKLJUČUJE PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruka pakiranja; 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/024 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 15 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 15 mg tableta
vortioxetinum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S

3. ROK VALJANOSTI

EXP (MM-GGGG)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA SPREMNIK ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
200 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/027 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/028 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/029 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/030 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/031 56 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/032 98 x 1 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/034 100 filmom obloženih tableta
EU/1/13/891/035 200 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Brintellix 20 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA SREDNJEG PAKIRANJA / SASTAVNICA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA
(BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta.
Sastavnica višestrukog pakiranja se ne može prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/040 126 filmom obloženih tableta (9 pakiranja od 14)
EU/1/13/891/033 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 20 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NAJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKIH PAKIRANJA OMOTANIH U FOLIJU
(UKLJUČUJE PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg vortioxetinum (u obliku vortiooksetinbromida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruka pakiranja: 126 (9 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta.
Višestruka pakiranja: 490 (5 pakiranja od 98 x 1) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/040 126 filmom obloženih tableta (9 pakiranja od 14)
EU/1/13/891/033 490 filmom obloženih tableta (5 pakiranja od 98 x 1)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 20 mg

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 20 mg tableta
vortioxetinum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJAZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S

3. ROK VALJANOSTI

EXP (MM-GGGG)

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

Brintellix 20 mg/ ml oralne kapi, otopina
vortioxetinum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kap sadrži 1 mg vortioxetinum (u obliku (D, L) laktata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži etanol

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralne kapi, otopina
15 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

[samo na vanjskoj kutiji]:

Okrenite bočicu potpuno naopako. Ako ne izlazi nijedna kap, lagano kucnite bočicu kako biste pokrenuli protok.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {MM-GGGG}
Po otvaranju, upotrijebiti unutar 8 tjedana

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/891/036 15 ml

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Brintellix 20 mg/ml [samo na vanjskoj kutiji]

17. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom. [samo na vanjskoj kutiji]

18. JEDINSTEVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

[samo na vanjskoj kutiji]

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brintellix 5 mg filmom obložene tablete vortioksetin (vortioxetinum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Brintellix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix
3. Kako uzimati Brintellix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brintellix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brintellix i za što se koristi

Brintellix sadrži djelatnu tvar vortioksetin. On pripada skupini lijekova koji se zovu antidepresivi.

Brintellix se koristi za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih osoba.

Pokazalo se da Brintellix smanjuje široki raspon depresivnih simptoma, uključujući tugu, unutarnju napetost (osjećaj tjeskobe), smetnje spavanja (smanjeno spavanje), smanjeni apetit, otežanu koncentraciju, osjećaj bezvrijednosti, gubitak interesa za omiljene aktivnosti, osjećaj usporenosti ili usporenost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix

Nemojte uzimati Brintellix:

- ako ste alergični na vortioksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako uzimate druge lijekove za depresiju, kao što su neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze ili selektivni MAO-A inhibitori. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brintellix ako:

- uzimate lijekove s takozvanim serotonergičkim učinkom, kao što su:
 - tramadol (snažni lijek protiv bolova).
 - sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na "triptani" (primjenjuju se za liječenje migrene).

Uzimanje ovih lijekova zajedno s Brintellixom može povećati rizik od serotoninskog sindroma. Ovaj sindrom može biti povezan s halucinacijama, nevoljnim trzanjem mišića, ubrzanim otkucajima srca, visokim krvnim tlakom, vrućicom, mučninom i proljevom.

- ste imali napadaje.
Vaš liječnik će Vas liječiti oprezno ako imate napadaje ili nestabilni poremećaj s napadajima/epilepsiju u povijesti bolesti. Napadaji su potencijalni rizik s lijekovima koji se koriste za liječenje depresije. Liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod kojeg se poveća učestalost napadaja.
- ste imali maniju.
- imate sklonost lakom nastajanju krvarenja ili modrica, ili ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost”).
- imate nisku razinu natrija u krvi.
- ste u dobi od 65 godina ili stariji.
- imate tešku bolest bubrega.
- imate tešku bolest jetre ili bolest jetre koja se zove ciroza.
- imate ili ste ranije imali povišen očni tlak ili glaukom. Ako Vas tijekom liječenja počnu boljeti oči i pojavi Vam se zamagljen vid, obratite se svom liječniku.

Tijekom liječenja antidepresivima, uključujući vortiooksetin, možete također osjećati agresiju, uznemirenost, bijes i razdražljivost. U tom slučaju trebate se obratiti svom liječniku.

Misli o samoubojstvu i pogoršanje depresije

Ako ste depresivni i/ili imate poremećaje tjeskobe, ponekad možete imati misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. One mogu biti pojačane kada prvi put počnete liječenje antidepresivima jer svim ovim lijekovima treba vremena da djeluju, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje.

Možda ćete biti skloniji takvim mislima ako

- ste prije imali misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- ste mlada odrasla osoba.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su povećani rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih osoba u dobi manjoj od 25 godina s psihijatrijskim stanjima koji su bili liječeni antidepresivima.

Ako ikada počnete misliti o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Možda će Vam pomoći da kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate poremećaj tjeskobe, te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu misle li da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju, ili jesu li zabrinuti u vezi promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti

Brintellix se ne preporučuje za primjenu u djece u dobi od 7 do 11 godina zbog nedostatka informacija. Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina jer nije dokazana djelotvornost. Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisana je u dijelu 4.

Drugi lijekovi i Brintellix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fenelzin, iproniazid, izokarboksazid, nialamid, tranilcipromin (lijekovi za liječenje depresije koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminooksidaze); ni jedan od tih lijekova ne smijete uzimati zajedno s Brintellixom. Ako ste uzimali bilo koji od ovih lijekova potrebno je pričekati 14 dana prije nego počnete uzimati Brintellix. Nakon prestanka uzimanja Brintellixa, morate pričekati 14 dana prije uzimanja bilo kojeg od ovih lijekova.
- moklobemid (lijek za liječenje depresije).
- selegilin i razagilin (lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti).

- linezolid (lijek za liječenje bakterijskih infekcija).
- litij (lijek za liječenje depresije i mentalnih poremećaja) ili triptofan.
- lijekove za koje se zna da snižavaju razinu natrija.
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija).
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i drugih bolesti).
- varfarin, dipiridamol, fenpropukumon, niske doze acetilsalicilne kiseline (lijekovi za razrjeđivanje krvi).

Lijekove koji povećavaju rizik od napadaja:

- sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na “triptani”.
- tramadol (snažni lijek protiv bolova).
- meflokin (lijek za prevenciju i liječenje malarije).
- bupropion (lijek za liječenje depresije koji se također koristi za odvikavanje od pušenja).
- fluoksetin, paroksetin i drugi lijekovi za liječenje depresije koji se zovu SSRI/SNRI-i, triciklici.
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (lijek za liječenje depresije).
- kinidin (lijek za liječenje poremećaja srčanog ritma).
- klorpromazin, klorprotiksen, haloperidol (lijekovi za liječenje mentalnih poremećaja koji pripadaju skupinama koje se zovu fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni).

Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova, budući da potrebno da Vaš liječnik zna da li već imate rizik za napadaje.

Uzimanje lijeka Brintellix može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon kada se probir urina na droge provodi određenim metodama ispitivanja, čak i ako ne uzimate metadon. U tom slučaju može se provesti specifičniji test.

Brintellix s alkoholom

Ne savjetuje se primjena ovog lijeka s alkoholom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Brintellix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako liječnik ne kaže da je apsolutno nužno.

Ako uzmete lijek za liječenje depresije, uključujući Brintellix, tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće trebate biti svjesni sljedećih mogućih učinaka na novorođenče: poteškoće s disanjem, plavičasta koža, napadaji, promjene tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, niski šećer u krvi, ukočeni ili mlitavi mišići, snažni refleksi, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprestano plakanje, pospanost i poteškoće sa spavanjem. Ako Vaše novorođenče ima bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.

Obvezno recite Vašoj primalji i/ili liječniku da uzimate Brintellix. Kada se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u posljednja 3 mjeseca trudnoće, lijekovi poput Brintellixa mogu kod djeteta povećati rizik od ozbiljnog stanja koje se zove perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (PPHN), koje prouzročuje ubrzano disanje i plavičastu kožu. Ovi simptomi obično počnu tijekom prvih 24 sata nakon rođenja djeteta. Ako se to dogodi Vašem djetetu, odmah se obratite svojoj primalji i/ili liječniku.

Ako uzimate lijek Brintellix pred kraj trudnoće, može postojati povećani rizik od jakog krvarenja iz rodnice nedugo nakon porođaja, posebno ako u povijesti bolesti imate poremećaje zgrušavanja krvi. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate lijek Brintellix kako bi vas mogli savjetovati.

Dojenje

Očekuje se da će sastojci Brintellixa prolaziti u majčino mlijeko. Brintellix se ne smije koristiti tijekom dojenja. Vaš će liječnik odlučiti da li morate prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje Brintellixa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Brintellix nema ili ima neznatan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, savjetuje se oprez tijekom tih aktivnosti u početku liječenja Brintellixom ili pri promjeni doze.

Brintellix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Brintellix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Brintellixa za odrasle osobe mlađe od 65 godina je 10 mg vortioksetina, koja se uzima kao jedna dnevna doza. Vaš liječnik može povećati dozu na najviše 20 mg vortioksetina na dan ili smanjiti na najmanje 5 mg vortioksetina na dan, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Za starije osobe u dobi 65 godina ili starije, početna doza je 5 mg vortioksetina koja se uzima jednom dnevno.

Način primjene

Uzmite jednu tabletu s čašom vode.
Tabletu možete uzeti sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Uzimajte Brintellix onoliko dugo koliko to Vaš liječnik preporučuje.

Nastavite uzimati Brintellix čak i ako će biti potrebno neko vrijeme prije nego što osjetite bilo kakvo poboljšanje Vašeg stanja.

Liječenje treba nastaviti najmanje 6 mjeseci nakon što se opet počnete osjećati dobro.

Ako uzmete više Brintellixa nego što ste trebali

Ako uzmete više od propisane doze Brintellixa, odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice. Imajte sa sobom spremnik i sve preostale tablete. Učinite to čak i ako nemate znakova nelagode. Znakovi predoziranja mogu biti omaglica, mučnina, proljev, nelagoda u trbuhu, svrbež cijelog tijela, pospanost i crvenilo uz osjećaj vrućine.

Bilo je prijavljenih slučajeva napadaja i rijetkog stanja poznatog kao serotoniniski sindrom nakon uzimanja doza nekoliko puta većih od propisane.

Ako ste zaboravili uzeti Brintellix

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Brintellix

Nemojte prestati uzimati Brintellix bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave bile su blage do umjerene te su se javile unutar prvih dvaju tjedana liječenja. Reakcije su obično bile privremene te nisu vodile do prekida terapije.

Nuspojave navedene ispod su prijavljene sa sljedećim učestalostima.

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev, zatvor, povraćanje
- omaglica
- svrbež cijelog tijela
- neuobičajeni snovi
- pojačano znojenje

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- navale crvenila
- noćno znojenje

Rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba

- povećane zjenice (midrijaza), što može povećati rizik od glaukoma (vidjeti dio 2)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- niska razina natrija u krvi (simptomi mogu uključivati osjećaj omaglice, slabosti, smetenosti, pospanosti ili velikog umora, ili mučninu ili povraćanje; ozbiljniji su simptomi nesvjestica, napadaji ili padovi)
- serotoninški sindrom (pogledajte dio 2)
- alergijske reakcije, koje mogu biti ozbiljne, a uzrokuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje, i/ili nagli pad krvnog tlaka (zbog čega osjećate omaglicu ili ošamućenost)
- koprivnjača
- prekomjerno ili neobjašnjivo krvarenje (uključujući stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje u probavnom sustavu i vaginalno krvarenje)
- osip
- poremećaji spavanja (nesanica)
- uznemirenost i agresija. U slučaju ovih nuspojava, obratite se svom liječniku (vidjeti dio 2).
- glavobolja
- povišena razina hormona prolaktina u krvi.

Opažen je povećan rizik od prijeloma kostiju kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijekova.

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave opažene kod primjene vortiooksetina u adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih, s iznimkom događaja povezanih s bolovima u trbuhu i misli o samoubojstvu, koje su opažene češće u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brintellix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brintellix sadrži

- Djelatna tvar je vortiooksetin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg vortiooksetina (u obliku vortiooksetinbromida).
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172).

Kako Brintellix izgleda i sadržaj pakiranja

Roza filmom obložena tableta bademastog oblika (tableta), 5 x 8,4 mm, s oznakom “TL” na jednoj strani i “5” na drugoj strani.

Brintellix filmom obložene tablete 5 mg dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 98, 56x1, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) tableta te u spremnicima za tablete od 100 i 200 tableta.

Veličine pakiranja od 56 x 1, 98 x 1 i 490 filmom obloženih tableta se nalaze u blisteru s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva
H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brintellix 10 mg filmom obložene tablete vortioksetin (vortioxetinum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Brintellix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix
3. Kako uzimati Brintellix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brintellix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brintellix i za što se koristi

Brintellix sadrži djelatnu tvar vortioksetin. On pripada skupini lijekova koji se zovu antidepresivi.

Brintellix se koristi za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih osoba.

Pokazalo se da Brintellix smanjuje široki raspon depresivnih simptoma, uključujući tugu, unutarnju napetost (osjećaj tjeskobe), smetnje spavanja (smanjeno spavanje), smanjeni apetit, otežanu koncentraciju, osjećaj bezvrijednosti, gubitak interesa za omiljene aktivnosti, osjećaj usporenosti ili usporenost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix

Nemojte uzimati Brintellix:

- ako ste alergični na vortioksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako uzimate druge lijekove za depresiju, kao što su neselektivni inhibitori monoamino oksidaze ili selektivni MAO-A inhibitori. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brintellix ako:

- uzimate lijekove s takozvanim serotonergičkim učinkom, kao što su:
 - tramadol (snažni lijek protiv bolova).
 - sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na "triptani" (primjenjuju se za liječenje migrene).

Uzimanje ovih lijekova zajedno s Brintellixom može povećati rizik od serotoninskog sindroma. Ovaj sindrom može biti povezan s halucinacijama, nevoljnim trzanjem mišića, ubrzanim otkucajima srca, visokim krvnim tlakom, vrućicom, mučninom i proljevom.

- ste imali napadaje.
Vaš liječnik će Vas liječiti oprezno ako imate napadaje ili nestabilni poremećaj s napadajima/epilepsiju u povijesti bolesti. Napadaji su potencijalni rizik s lijekovima koji se koriste za liječenje depresije. Liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod kojeg se poveća učestalost napadaja.
- ste imali maniju.
- imate sklonost lakom nastajanju krvarenja ili modrica, ili ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost“).
- imate nisku razinu natrija u krvi.
- ste u dobi od 65 godina ili stariji.
- imate tešku bolest bubrega.
- imate tešku bolest jetre ili bolest jetre koja se zove ciroza.
- imate ili ste ranije imali povišen očni tlak ili glaukom. Ako Vas tijekom liječenja počnu boljeti oči i pojavi Vam se zamagljen vid, obratite se svom liječniku.

Tijekom liječenja antidepresivima, uključujući vortiooksetin, možete također osjećati agresiju, uznemirenost, bijes i razdražljivost. U tom slučaju trebate se obratiti svom liječniku.

Misli o samoubojstvu i pogoršanje depresije

Ako ste depresivni i/ili imate poremećaje tjeskobe, ponekad možete imati misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. One mogu biti pojačane kada prvi put počnete liječenje antidepresivima jer svim ovim lijekovima treba vremena da djeluju, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje.

Možda ćete biti skloniji takvim mislima ako

- ste prije imali misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- ste mlada odrasla osoba.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su povećani rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih osoba u dobi manjoj od 25 godina s psihijatrijskim stanjima koji su bili liječeni antidepresivima.

Ako ikada počnete misliti o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Možda će Vam pomoći da kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate poremećaj tjeskobe, te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu misle li da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju, ili jesu li zabrinuti u vezi promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti

Brintellix se ne preporučuje za primjenu u djece u dobi od 7 do 11 godina zbog nedostatka informacija. Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina jer nije dokazana djelotvornost. Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisana je u dijelu 4.

Drugi lijekovi i Brintellix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fenelzin, iproniazid, izokarboksazid, nialamid, tranilcipromin (lijekovi za liječenje depresije koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminooksidaze); ni jedan od tih lijekova ne smijete uzimati zajedno s Brintellixom. Ako ste uzimali bilo koji od ovih lijekova potrebno je pričekati 14 dana prije nego počnete uzimati Brintellix. Nakon prestanka uzimanja Brintellixa, morate pričekati 14 dana prije uzimanja bilo kojeg od ovih lijekova.
- moklobemid (lijek za liječenje depresije).
- selegilin i razagilin (lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti).
- linezolid (lijek za liječenje bakterijskih infekcija).

- litij (lijek za liječenje depresije i mentalnih poremećaja) ili triptofan.
- lijekove za koje se zna da snižavaju razinu natrija.
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija).
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i drugih bolesti).
- varfarin, dipiridamol, fenpropion, niske doze acetilsalicilne kiseline (lijekovi za razrjeđivanje krvi).

Lijekove koji povećavaju rizik od napadaja:

- sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na “triptani”.
- tramadol (snažni lijek protiv bolova).
- meflokin (lijek za prevenciju i liječenje malarije).
- bupropion (lijek za liječenje depresije koji se također koristi za odvikavanje od pušenja).
- fluoksetin, paroksetin i drugi lijekovi za liječenje depresije koji se zovu SSRI/SNRI-i, triciklici
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (lijek za liječenje depresije).
- kinidin (lijek za liječenje poremećaja srčanog ritma).
- klorpromazin, klorprotiksen, haloperidol (lijekovi za liječenje mentalnih poremećaja koji pripadaju skupinama koje se zovu fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni).

Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova, budući da potrebno da Vaš liječnik zna da li već imate rizik za napadaje.

Uzimanje lijeka Brintellix može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon kada se probir urina na droge provodi određenim metodama ispitivanja, čak i ako ne uzimate metadon. U tom slučaju može se provesti specifičniji test.

Brintellix s alkoholom

Ne savjetuje se primjena ovog lijeka s alkoholom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Brintellix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako liječnik ne kaže da je apsolutno nužno.

Ako uzmete lijek za liječenje depresije, uključujući Brintellix, tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće trebate biti svjesni sljedećih mogućih učinaka na novorođenče: poteškoće s disanjem, plavičasta koža, napadaji, promjene tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, niski šećer u krvi, ukočeni ili mlitavi mišići, snažni refleksi, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprestano plakanje, pospanost i poteškoće sa spavanjem. Ako Vaše novorođenče ima bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.

Obvezno recite Vašoj primalji i/ili liječniku da uzimate Brintellix. Kada se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u posljednja 3 mjeseca trudnoće, lijekovi poput Brintellixa mogu kod djeteta povećati rizik od ozbiljnog stanja koje se zove perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (PPHN), koje prouzročuje ubrzano disanje i plavičastu kožu. Ovi simptomi obično počnu tijekom prvih 24 sata nakon rođenja djeteta. Ako se to dogodi Vašem djetetu, odmah se obratite svojoj primalji i/ili liječniku.

Ako uzimate lijek Brintellix pred kraj trudnoće, može postojati povećani rizik od jakog krvarenja iz rodnice nedugo nakon porođaja, posebno ako u povijesti bolesti imate poremećaje zgrušavanja krvi. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate lijek Brintellix kako bi vas mogli savjetovati.

Dojenje

Očekuje se da će sastojci Brintellixa prolaziti u majčino mlijeko. Brintellix se ne smije koristiti tijekom dojenja. Vaš će liječnik odlučiti da li morate prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje Brintellixa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Brintellix nema ili ima neznatan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, savjetuje se oprez tijekom tih aktivnosti u početku liječenja Brintellixom ili pri promjeni doze.

Brintellix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Brintellix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sliječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Brintellixa za odrasle osobe mlađe od 65 godina je 10 mg vortioksetina, koja se uzima kao jedna dnevna doza. Vaš liječnik može povećati dozu na najviše 20 mg vortioksetina na dan ili smanjiti na najmanje 5 mg vortioksetina na dan, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Za starije osobe u dobi 65 godina ili starije, početna doza je 5 mg vortioksetina koja se uzima jednom dnevno.

Način primjene

Uzmite jednu tabletu s čašom vode.
Tabletu možete uzeti sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Uzimajte Brintellix onoliko dugo koliko to Vaš liječnik preporučuje.

Nastavite uzimati Brintellix čak i ako će biti potrebno neko vrijeme prije nego što osjetite bilo kakvo poboljšanje Vašeg stanja.

Liječenje treba nastaviti najmanje 6 mjeseci nakon što se opet počnete osjećati dobro.

Ako uzmete više Brintellixa nego što ste trebali

Ako uzmete više od propisane doze Brintellixa, odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice. Imajte sa sobom spremnik i sve preostale tablete. Učinite to čak i ako nemate znakova nelagode. Znakovi predoziranja mogu biti omaglica, mučnina, proljev, nelagoda u trbuhu, svrbež cijelog tijela, pospanost i crvenilo uz osjećaj vrućine.

Bilo je prijavljenih slučajeva napadaja i rijetkog stanja poznatog kao serotoniniski sindrom nakon uzimanja doza nekoliko puta većih od propisane.

Ako ste zaboravili uzeti Brintellix

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Brintellix

Nemojte prestati uzimati Brintellix bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave bile su blage do umjerene te su se javile unutar prvih dvaju tjedana liječenja. Reakcije su obično bile privremene te nisu vodile do prekida terapije.

Nuspojave navedene ispod su prijavljene sa sljedećim učestalostima.

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev, zatvor, povraćanje
- omaglica
- svrbež cijelog tijela
- neuobičajeni snovi
- pojačano znojenje

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- navale crvenila
- noćno znojenje

Rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba

- povećane zjenice (midrijaza), što može povećati rizik od glaukoma (vidjeti dio 2)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- niska razina natrija u krvi (simptomi mogu uključivati osjećaj omaglice, slabosti, smetenosti, pospanosti ili velikog umora, ili mučninu ili povraćanje; ozbiljniji su simptomi nesvjestica, napadaji ili padovi)
- serotoninški sindrom (pogledajte dio 2)
- alergijske reakcije, koje mogu biti ozbiljne, a uzrokuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje, i/ili nagli pad krvnog tlaka (zbog čega osjećate omaglicu ili ošamućenost)
- koprivnjača
- prekomjerno ili neobjašnjivo krvarenje (uključujući stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje u probavnom sustavu i vaginalno krvarenje)
- osip
- poremećaji spavanja (nesanica)
- uznemirenost i agresija. U slučaju ovih nuspojava, obratite se svom liječniku (vidjeti dio 2).
- glavobolja
- povišena razina hormona prolaktina u krvi.

Opažen je povećan rizik od prijeloma kostiju kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijekova.

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave opažene kod primjene vortiksetina u adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih, s iznimkom događaja povezanih s bolovima u trbuhu i misli o samoubojstvu, koje su opažene češće u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brintellix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili kraticе „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brintellix sadrži

- Djelatna tvar je vortiooksetin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg vortiooksetina (u obliku vortiooksetinbromida).
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172).

Kako Brintellix izgleda i sadržaj pakiranja

Žuta filmom obložena tableta bademastog oblika (tableta), 5 x 8,4 mm, s oznakom “TL” na jednoj strani i “10” na drugoj strani.

Brintellix filmom obložene tablete 10 mg dostupne su u blister pakiranjima od 7, 14, 28, 56, 98, 56 x 1, 98 x 1, 126 (9x14), 490 (5 x (98x1)) tableta te u spremnicima za tablete od 100 i 200 tableta.

Veličine pakiranja od 56 x 1, 98 x 1 i 490 filmom obloženih tableta nalaze se u blisteru s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brintellix 15 mg filmom obložene tablete vortiooksetin (vortioxetinum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Brintellix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix
3. Kako uzimati Brintellix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brintellix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brintellix i za što se koristi

Brintellix sadrži djelatnu tvar vortiooksetin. On pripada skupini lijekova koji se zovu antidepresivi.

Brintellix se koristi za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih osoba.

Pokazalo se da Brintellix smanjuje široki raspon depresivnih simptoma, uključujući tugu, unutarnju napetost (osjećaj tjeskobe), smetnje spavanja (smanjeno spavanje), smanjeni apetit, otežanu koncentraciju, osjećaj bezvrijednosti, gubitak interesa za omiljene aktivnosti, osjećaj usporenosti ili usporenost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix

Nemojte uzimati Brintellix:

- ako ste alergični na vortiooksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako uzimate druge lijekove za depresiju, kao što su neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze ili selektivni MAO-A inhibitori. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brintellix ako:

- uzimate lijekove s takozvanim serotonergičkim učinkom, kao što su:
 - tramadol (snažni lijek protiv bolova).
 - sumatriptan i lijekovi slični Brintellixu s imenima djelatnih tvari koja završavaju na "triptani" (primjenjuju se za liječenje migrene).

Uzimanje ovih lijekova zajedno s Brintellixom može povećati rizik od serotoninskog sindroma. Ovaj sindrom može biti povezan s halucinacijama, nevoljnim trzanjem mišića, ubrzanim otkucajima srca, visokim krvnim tlakom, vrućicom, mučninom i proljevom.

- ste imali napadaje.
Vaš liječnik će Vas liječiti oprezno ako imate napadaje ili nestabilni poremećaj s napadajima/epilepsiju u povijesti bolesti. Napadaji su potencijalni rizik s lijekovima koji se koriste za liječenje depresije. Liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod kojeg se poveća učestalost napadaja.
- ste imali maniju.
- imate sklonost lakom nastajanju krvarenja ili modrica, ili ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost”).
- imate nisku razinu natrija u krvi.
- ste u dobi od 65 godina ili stariji.
- imate tešku bolest bubrega.
- imate tešku bolest jetre ili bolest jetre koja se zove ciroza.
- imate ili ste ranije imali povišen očni tlak ili glaukom. Ako Vas tijekom liječenja počnu boljeti oči i pojavi Vam se zamagljen vid, obratite se svom liječniku.

Tijekom liječenja antidepresivima, uključujući vortiooksetin, možete također osjećati agresiju, uznemirenost, bijes i razdražljivost. U tom slučaju trebete se obratiti svom liječniku.

Misli o samoubojstvu i pogoršanje depresije

Ako ste depresivni i/ili imate poremećaje tjeskobe, ponekad možete imati misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. One mogu biti pojačane kada prvi put počnete liječenje antidepresivima jer svim ovim lijekovima treba vremena da djeluju, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje.

Možda ćete biti skloniji takvim mislima ako:

- ste prije imali misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- ste mlada odrasla osoba.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su povećani rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih osoba u dobi manjoj od 25 godina s psihijatrijskim stanjima koji su bili liječeni antidepresivima.

Ako ikada počnete misliti o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Možda će Vam pomoći da kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate poremećaj tjeskobe, te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu misle li da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju, ili jesu li zabrinuti u vezi promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti

Brintellix se ne preporučuje za primjenu u djece u dobi od 7 do 11 godina zbog nedostatka informacija. Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina jer nije dokazana djelotvornost. Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisana je u dijelu 4.

Drugi lijekovi i Brintellix

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fenelzin, iproniazid, izokarboksazid, nialamid, tranilcipromin (lijekovi za liječenje depresije koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminooksidaze); ni jedan od tih lijekova ne smijete uzimati zajedno s Brintellixom. Ako ste uzimali bilo koji od ovih lijekova potrebno je pričekati 14 dana prije nego počnete uzimati Brintellix. Nakon prestanka uzimanja Brintellixa morate pričekati 14 dana prije uzimanja bilo kojeg od ovih lijekova.
- moklobemid (lijek za liječenje depresije).
- selegilin i razagilin (lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti).
- linezolid (lijek za liječenje bakterijskih infekcija).

- litij (lijek za liječenje depresije i mentalnih poremećaja) ili triptofan.
- lijekove za koje se zna da snižavaju razinu natrija.
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija).
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i drugih bolesti).
- varfarin, dipiridamol, fenpropion, niske doze acetilsalicilne kiseline (lijekovi za razrjeđivanje krvi).

Lijekove koji povećavaju rizik od napadaja:

- sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na "triptani".
- tramadol (snažni lijek protiv bolova).
- meflokin (lijek za prevenciju i liječenje malarije).
- bupropion (lijek za liječenje depresije koji se također koristi za odvikavanje od pušenja).
- fluoksetin, paroksetin i drugi lijekovi za liječenje depresije koji se zovu SSRI/SNRI-i, triciklici.
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (lijek za liječenje depresije).
- kinidin (lijek za liječenje poremećaja srčanog ritma).
- klorpromazin, klorprotiksen, haloperidol (lijekovi za liječenje mentalnih poremećaja koji pripadaju skupinama koje se zovu fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni).

Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova, budući da potrebno da Vaš liječnik zna da li već imate rizik za napadaje.

Uzimanje lijeka Brintellix može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon kada se probir urina na droge provodi određenim metodama ispitivanja, čak i ako ne uzimate metadon. U tom slučaju može se provesti specifičniji test.

Brintellix s alkoholom

Ne savjetuje se primjena ovog lijeka s alkoholom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Brintellix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako liječnik ne kaže da je apsolutno nužno.

Ako uzmete lijek za liječenje depresije, uključujući Brintellix, tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće trebate biti svjesni sljedećih mogućih učinaka na novorođenče: poteškoće s disanjem, plavičasta koža, napadaji, promjene tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, niski šećer u krvi, ukočeni ili mlitavi mišići, snažni refleksi, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprestano plakanje, pospanost i poteškoće sa spavanjem. Ako Vaše novorođenče ima bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.

Obvezno recite Vašoj primalji i/ili liječniku da uzimate Brintellix. Kada se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u posljednja 3 mjeseca trudnoće, lijekovi poput Brintellixa mogu kod djeteta povećati rizik od ozbiljnog stanja koje se zove perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (PPHN), koje prouzročuje ubrzano disanje i plavičastu kožu. Ovi simptomi obično počnu tijekom prvih 24 sata nakon rođenja djeteta. Ako se to dogodi Vašem djetetu, odmah se obratite svojoj primalji i/ili liječniku.

Ako uzimate lijek Brintellix pred kraj trudnoće, može postojati povećani rizik od jakog krvarenja iz rodnice nedugo nakon porođaja, posebno ako u povijesti bolesti imate poremećaje zgrušavanja krvi. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate lijek Brintellix kako bi vas mogli savjetovati.

Dojenje

Očekuje se da će sastojci Brintellixa prolaziti u majčino mlijeko. Brintellix se ne smije koristiti tijekom dojenja. Vaš će liječnik odlučiti da li morate prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje Brintellixa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Brintellix nema ili ima neznatan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, savjetuje se oprez tijekom tih aktivnosti u početku liječenja Brintellixom ili pri promjeni doze.

Brintellix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Brintellix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite slijednikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Brintellixa za odrasle osobe mlađe od 65 godina je 10 mg vortioksetina, koja se uzima kao jedna dnevna doza. Vaš liječnik može povećati dozu na najviše 20 mg vortioksetina na dan ili smanjiti na najmanje 5 mg vortioksetina na dan, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Za starije osobe u dobi 65 godina ili starije, početna doza je 5 mg vortioksetina koja se uzima jednom dnevno.

Način primjene

Uzmite jednu tabletu s čašom vode.
Tabletu možete uzeti sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Uzimajte Brintellix onoliko dugo koliko to Vaš liječnik preporučuje.

Nastavite uzimati Brintellix čak i ako će biti potrebno neko vrijeme prije nego što osjetite bilo kakvo poboljšanje Vašeg stanja.

Liječenje treba nastaviti najmanje 6 mjeseci nakon što se opet počnete osjećati dobro.

Ako uzmete više Brintellixa nego što ste trebali

Ako uzmete više od propisane doze Brintellixa, odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice. Imajte sa sobom spremnik i sve preostale tablete. Učinite to čak i ako nemate znakova nelagode. Znakovi predoziranja mogu biti omaglica, mučnina, proljev, nelagoda u trbuhu, svrbež cijelog tijela, pospanost i crvenilo uz osjećaj vrućine.

Bilo je prijavljenih slučajeva napadaja i rijetkog stanja poznatog kao serotoniniski sindrom nakon uzimanja doza nekoliko puta većih od propisane.

Ako ste zaboravili uzeti Brintellix

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Brintellix

Nemojte prestati uzimati Brintellix bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave bile su blage do umjerene te su se javile unutar prvih dvaju tjedana liječenja. Reakcije su obično bile privremene te nisu vodile do prekida terapije.

Nuspojave navedene ispod su prijavljene sa sljedećim učestalostima.

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev, zatvor, povraćanje
- omaglica
- svrbež cijelog tijela
- neuobičajeni snovi
- pojačano znojenje

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- navale crvenila
- noćno znojenje

Rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba

- povećane zjenice (midrijaza), što može povećati rizik od glaukoma (vidjeti dio 2)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- niska razina natrija u krvi (simptomi mogu uključivati osjećaj omaglice, slabosti, smetenosti, pospanosti ili velikog umora, ili mučninu ili povraćanje; ozbiljniji su simptomi nesvjestica, napadaji ili padovi)
- serotoninški sindrom (pogledajte dio 2)
- alergijske reakcije, koje mogu biti ozbiljne, a uzrokuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje, i/ili nagli pad krvnog tlaka (zbog čega osjećate omaglicu ili ošamućenost)
- koprivnjača
- prekomjerno ili neobjašnjivo krvarenje (uključujući stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje u probavnom sustavu i vaginalno krvarenje)
- osip
- poremećaji spavanja (nesanica)
- uznemirenost i agresija. U slučaju ovih nuspojava, obratite se svom liječniku (vidjeti dio 2).
- glavobolja
- povišena razina hormona prolaktina u krvi.

Opažen je povećan rizik od prijeloma kostiju kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijekova.

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave opažene kod primjene vortiooksetina u adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih, s iznimkom događaja povezanih s bolovima u trbuhu i misli o samoubojstvu, koje su opažene češće u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brintellix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brintellix sadrži

- Djelatna tvar je vortiooksetin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg vortiooksetina (u obliku vortiooksetinbromida).
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172).

Kako Brintellix izgleda i sadržaj pakiranja

Narančasta filmom obložena tableta bademastog oblika (tableta), 5 x 8,4 mm, s oznakom “TL” na jednoj strani i “15” na drugoj strani.

Brintellix filmom obložene tablete 15 mg dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 56, 98, 56 x 1, 98 x 1, 490 (5 x (98x1)) tableta te u spremnicima za tablete od 100 i 200 tableta.

Veličine pakiranja od 56 x 1, 98 x 1 i 490 filmom obloženih tableta nalaze se u blisteru s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brintellix 20 mg filmom obložene tablete vortioksetin (vortioxetinum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Brintellix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix
3. Kako uzimati Brintellix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brintellix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brintellix i za što se koristi

Brintellix sadrži djelatnu tvar vortioksetin. On pripada skupini lijekova koji se zovu antidepresivi.

Brintellix se koristi za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih osoba.

Pokazalo se da Brintellix smanjuje široki raspon depresivnih simptoma, uključujući tugu, unutarnju napetost (osjećaj tjeskobe), smetnje spavanja (smanjeno spavanje), smanjeni apetit, otežanu koncentraciju, osjećaj bezvrijednosti, gubitak interesa za omiljene aktivnosti, osjećaj usporenosti ili usporenost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix

Nemojte uzimati Brintellix:

- ako ste alergični na vortioksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako uzimate druge lijekove za depresiju, kao što su neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze ili selektivni MAO-A inhibitori. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brintellix ako:

- uzimate lijekove s takozvanim serotonergičkim učinkom, kao što su:
 - tramadol (snažni lijek protiv bolova).
 - sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na "triptani" (primjenjuju se za liječenje migrene).

Uzimanje ovih lijekova zajedno s Brintellixom može povećati rizik od serotoninskog sindroma. Ovaj sindrom može biti povezan s halucinacijama, nevoljnim trzanjem mišića, ubrzanim otkucajima srca, visokim krvnim tlakom, vrućicom, mučninom i proljevom.

- ste imali napadaje.
Vaš liječnik će Vas liječiti oprezno ako imate napadaje ili nestabilni poremećaj s napadajima/epilepsiju u povijesti bolesti. Napadaji su potencijalni rizik s lijekovima koji se koriste za liječenje depresije. Liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod kojeg se poveća učestalost napadaja.
- ste imali maniju.
- imate sklonost lakom nastajanju krvarenja ili modrica, ili ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost”).
- imate nisku razinu natrija u krvi.
- ste u dobi od 65 godina ili stariji.
- imate tešku bolest bubrega.
- imate tešku bolest jetre ili bolest jetre koja se zove ciroza.
- imate ili ste ranije imali povišen očni tlak ili glaukom. Ako Vas tijekom liječenja počnu boljeti oči i pojavi Vam se zamagljen vid, obratite se svom liječniku.

Tijekom liječenja antidepresivima, uključujući vortiooksetin, možete također osjećati agresiju, uznemirenost, bijes i razdražljivost. U tom slučaju trebate se obratiti svom liječniku.

Misli o samoubojstvu i pogoršanje depresije

Ako ste depresivni i/ili imate poremećaje tjeskobe, ponekad možete imati misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. One mogu biti pojačane kada prvi put počnete liječenje antidepresivima jer svim ovim lijekovima treba vremena da djeluju, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje.

Možda ćete biti skloniji takvim mislima ako

- ste prije imali misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- ste mlada odrasla osoba.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su povećani rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih osoba u dobi manjoj od 25 godina s psihijatrijskim stanjima koji su bili liječeni antidepresivima.

Ako ikada počnete misliti o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Možda će Vam pomoći da kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate poremećaj tjeskobe, te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu misle li da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju, ili jesu li zabrinuti u vezi promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti

Brintellix se ne preporučuje za primjenu u djece u dobi od 7 do 11 godina zbog nedostatka informacija. Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina jer nije dokazana djelotvornost. Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisana je u dijelu 4.

Drugi lijekovi i Brintellix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fenelzin, iproniazid, izokarboksazid, nialamid, tranilcipromin (lijekovi za liječenje depresije koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminooksidaze); ni jedan od tih lijekova ne smijete uzimati zajedno s Brintellixom. Ako ste uzimali bilo koji od ovih lijekova potrebno je pričekati 14 dana prije nego počnete uzimati Brintellix. Nakon prestanka uzimanja Brintellixa morate pričekati 14 dana prije uzimanja bilo kojeg od ovih lijekova.
- moklobemid (lijek za liječenje depresije).
- selegilin i razagilin (lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti).
- linezolid (lijek za liječenje bakterijskih infekcija).

- litij (lijek za liječenje depresije i mentalnih poremećaja) ili triptofan.
- lijekove za koje se zna da snižavaju razinu natrija.
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija).
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i drugih bolesti).
- varfarin, dipiridamol, fenpropukumon, niske doze acetilsalicilne kiseline (lijekovi za razrjeđivanje krvi).

Lijekove koji povećavaju rizik od napadaja:

- sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na “triptani”.
- tramadol (snažni lijek protiv bolova).
- meflokin (lijek za prevenciju i liječenje malarije).
- bupropion (lijek za liječenje depresije koji se također koristi za odvikavanje od pušenja).
- fluoksetin, paroksetin i drugi lijekovi za liječenje depresije koji se zovu SSRI/SNRI-i, triciklici.
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (lijek za liječenje depresije).
- kinidin (lijek za liječenje poremećaja srčanog ritma).
- klorpromazin, klorprotiksen, haloperidol (lijekovi za liječenje mentalnih poremećaja koji pripadaju skupinama koje se zovu fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni).

Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova, budući da potrebno da Vaš liječnik zna da li već imate rizik za napadaje

Uzimanje lijeka Brintellix može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon kada se probir urina na droge provodi određenim metodama ispitivanja, čak i ako ne uzimate metadon. U tom slučaju može se provesti specifičniji test.

Brintellix s alkoholom

Ne savjetuje se primjena ovog lijeka s alkoholom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Brintellix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako liječnik ne kaže da je apsolutno nužno.

Ako uzmete lijek za liječenje depresije, uključujući Brintellix, tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće trebate biti svjesni sljedećih mogućih učinaka na novorođenče: poteškoće s disanjem, plavičasta koža, napadaji, promjene tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, niski šećer u krvi, ukočeni ili mlitavi mišići, snažni refleksi, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprestano plakanje, pospanost i poteškoće sa spavanjem. Ako Vaše novorođenče ima bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.

Obvezno recite Vašoj primalji i/ili liječniku da uzimate Brintellix. Kada se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u posljednja 3 mjeseca trudnoće, lijekovi poput Brintellixa mogu kod djeteta povećati rizik od ozbiljnog stanja koje se zove perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (PPHN), koje prouzročuje ubrzano disanje i plavičastu kožu. Ovi simptomi obično počnu tijekom prvih 24 sata nakon rođenja djeteta. Ako se to dogodi Vašem djetetu, odmah se obratite svojoj primalji i/ili liječniku.

Ako uzimate lijek Brintellix pred kraj trudnoće, može postojati povećani rizik od jakog krvarenja iz rodnice nedugo nakon porođaja, posebno ako u povijesti bolesti imate poremećaje zgrušavanja krvi. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate lijek Brintellix kako bi vas mogli savjetovati.

Dojenje

Očekuje se da će sastojci Brintellixa prolaziti u majčino mlijeko. Brintellix se ne smije koristiti tijekom dojenja. Vaš će liječnik odlučiti da li morate prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje Brintellixa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Brintellix nema ili ima neznatan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, savjetuje se oprez tijekom tih aktivnosti u početku liječenja Brintellixom ili pri promjeni doze.

Brintellix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Brintellix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sliječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Brintellixa za odrasle osobe mlađe od 65 godina je 10 mg vortioksetina, koja se uzima kao jedna dnevna doza. Vaš liječnik može povećati dozu na najviše 20 mg vortioksetina na dan ili smanjiti na najmanje 5 mg vortioksetina na dan, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Za starije osobe u dobi 65 godina ili starije, početna doza je 5 mg vortioksetina koja se uzima jednom dnevno.

Način primjene

Uzmite jednu tabletu s čašom vode.
Tabletu možete uzeti sa ili bez hrane.

Trajanje liječenja

Uzimajte Brintellix onoliko dugo koliko to Vaš liječnik preporučuje.

Nastavite uzimati Brintellix čak i ako će biti potrebno neko vrijeme prije nego što osjetite bilo kakvo poboljšanje Vašeg stanja.

Liječenje treba nastaviti najmanje 6 mjeseci nakon što se opet počnete osjećati dobro.

Ako uzmete više Brintellixa nego što ste trebali

Ako uzmete više od propisane doze Brintellixa, odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice. Imajte sa sobom spremnik i sve preostale tablete. Učinite to čak i ako nemate znakova nelagode. Znakovi predoziranja mogu biti omaglica, mučnina, proljev, nelagoda u truhu, svrbež cijelog tijela, pospanost i crvenilo uz osjećaj vrućine.

Bilo je prijavljenih slučajeva napadaja i rijetkog stanja poznatog kao serotoniniski sindrom nakon uzimanja doza nekoliko puta većih od propisane.

Ako ste zaboravili uzeti Brintellix

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Brintellix

Nemojte prestati uzimati Brintellix bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave bile su blage do umjerene te su se javile unutar prvih dvaju tjedana liječenja. Reakcije su obično bile privremene te nisu vodile do prekida terapije.

Nuspojave navedene ispod su prijavljene sa sljedećim učestalostima.

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev, zatvor, povraćanje
- omaglica
- svrbež cijelog tijela
- neuobičajeni snovi
- pojačano znojenje

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- Navale crvenila
- noćno znojenje

Rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba

- povećane zjenice (midrijaza), što može povećati rizik od glaukoma (vidjeti dio 2)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- niska razina natrija u krvi (simptomi mogu uključivati osjećaj omaglice, slabosti, smetenosti, pospanosti ili velikog umora, ili mučninu ili povraćanje; ozbiljniji su simptomi nesvjestica, napadaji ili padovi)
- serotoninški sindrom (pogledajte dio 2)
- alergijske reakcije, koje mogu biti ozbiljne, a uzrokuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje, i/ili nagli pad krvnog tlaka (zbog čega osjećate omaglicu ili ošamućenost)
- koprivnjača
- prekomjerno ili neobjašnjivo krvarenje (uključujući stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje u probavnom sustavu i vaginalno krvarenje)
- osip
- poremećaji spavanja (nesanica)
- uznemirenost i agresija. U slučaju ovih nuspojava, obratite se svom liječniku (vidjeti dio 2).
- glavobolja
- povišena razina hormona prolaktina u krvi.

Opazan je povećan rizik od prijeloma kostiju kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijekova.

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave opažene kod primjene vortiooksetina u adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih, s iznimkom događaja povezanih s bolovima u trbuhu i misli o samoubojstvu, koje su opažene češće u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brintellix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili „kratice EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brintellix sadrži

- Djelatna tvar je vortiooksetin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg vortiooksetina (u obliku vortiooksetinbromida).
- Drugi sastojci su manitol (E421), mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172).

Kako Brintellix izgleda i sadržaj pakiranja

Crvena filmom obložena tableta bademastog oblika (tableta), 5 x 8,4 mm, s oznakom “TL” na jednoj strani i “20” na drugoj strani.

Brintellix filmom obložene tablete 20 mg dostupne su u blister pakiranjima od 14, 28, 56, 98, 56 x 1, 98 x 1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) tableta te u spremnicima za tablete od 100 i 200 tableta.

Veličine pakiranja od 56 x 1, 98 x 1 i 490 filmom obloženih tableta se nalaze u blisteru s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Dānija)
latvia@lundbeck.com

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4069 98200

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brintellix 20 mg/ml oralne kapi, otopina vortioksetin (vortioxetinum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Brintellix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix
3. Kako uzimati Brintellix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Brintellix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brintellix i za što se koristi

Brintellix sadrži djelatnu tvar vortioksetin. On pripada skupini lijekova koji se zovu antidepresivi.

Brintellix se koristi za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih osoba.

Pokazalo se da Brintellix smanjuje široki raspon depresivnih simptoma, uključujući tugu, unutarnju napetost (osjećaj tjeskobe), smetnje spavanja (smanjeno spavanje), smanjeni apetit, otežanu koncentraciju, osjećaj bezvrijednosti, gubitak interesa za omiljene aktivnosti, osjećaj usporenosti ili usporenost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Brintellix

Nemojte uzimati Brintellix:

- ako ste alergični na vortioksetin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako uzimate druge lijekove za depresiju, kao što su neselektivni inhibitori monoaminooksidaze ili selektivni MAO-A inhibitori. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Brintellix ako:

- uzimate lijekove s takozvanim serotonergičkim učinkom, kao što su:
 - tramadol (snažni lijek protiv bolova).
 - sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na "triptani" (primjenjuju se za liječenje migrene).

Uzimanje ovih lijekova zajedno s Brintellixom može povećati rizik od serotoninskog sindroma. Ovaj sindrom može biti povezan s halucinacijama, nevoljnim trzanjem mišića, ubrzanim otkucajima srca, visokim krvnim tlakom, vrućicom, mučninom i proljevom.

- ste imali napadaje.
Vaš liječnik će Vas liječiti oprezno ako imate napadaje ili nestabilni poremećaj s napadajima/epilepsiju u povijesti bolesti. Napadaji su potencijalni rizik s lijekovima koji se koriste za liječenje depresije. Liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod kojeg se poveća učestalost napadaja.
- ste imali maniju.
- imate sklonost lakom nastajanju krvarenja ili modrica, ili ako ste trudni (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i plodnost”).
- imate nisku razinu natrija u krvi.
- ste u dobi od 65 godina ili stariji.
- imate tešku bolest bubrega.
- imate tešku bolest jetre ili bolest jetre koja se zove ciroza.
- imate ili ste ranije imali povišen očni tlak ili glaukom. Ako Vas tijekom liječenja počnu boljeti oči i pojavi Vam se zamagljen vid, obratite se svom liječniku.

Tijekom liječenja antidepresivima, uključujući vortiooksetin, možete također osjećati agresiju, uznemirenost, bijes i razdražljivost. U tom slučaju trebate se obratiti svom liječniku.

Misli o samoubojstvu i pogoršanje depresije

Ako ste depresivni i/ili imate poremećaje tjeskobe, ponekad možete imati misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. One mogu biti pojačane kada prvi put počnete liječenje antidepresivima jer svim ovim lijekovima treba vremena da djeluju, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje.

Možda ćete biti skloniji takvim mislima ako

- ste prije imali misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu.
- ste mlada odrasla osoba.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su povećani rizik od samoubilačkog ponašanja u odraslih osoba u dobi manjoj od 25 godina s psihijatrijskim stanjima koji su bili liječeni antidepresivima.

Ako ikada počnete misliti o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, obratite se svom liječniku ili odmah idite u bolnicu. Možda će Vam pomoći da kažete članu obitelji ili bliskom prijatelju da ste depresivni ili imate poremećaj tjeskobe, te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Možete ih zamoliti da Vam kažu misle li da se Vaša depresija ili tjeskoba pogoršavaju, ili jesu li zabrinuti u vezi promjena u Vašem ponašanju.

Djeca i adolescenti

Brintellix se ne preporučuje za primjenu u djece u dobi od 7 do 11 godina zbog nedostatka informacija. Brintellix se ne smije primjenjivati u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina jer nije dokazana djelotvornost. Sigurnost Brintellixa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina opisana je u dijelu 4.

Drugi lijekovi i Brintellix

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- fenelzin, iproniazid, izokarboksazid, nialamid, tranilcipromin (lijekovi za liječenje depresije koji se zovu neselektivni inhibitori monoaminooksidaze); ni jedan od tih lijekova ne smijete uzimati zajedno s Brintellixom. Ako ste uzimali bilo koji od ovih lijekova potrebno je pričekati 14 dana prije nego počnete uzimati Brintellix. Nakon prestanka uzimanja Brintellixa morate pričekati 14 dana prije uzimanja bilo kojeg od ovih lijekova.
- moklobemid (lijek za liječenje depresije)
- selegilin i razagilin (lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti)
- linezolid (lijek za liječenje bakterijskih infekcija)

- litij (lijek za liječenje depresije i mentalnih poremećaja) ili triptofan.
- lijekove za koje se zna da snižavaju razinu natrija
- rifampicin (lijek za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- karbamazepin, fenitoin (lijekovi za liječenje epilepsije i drugih bolesti)
- varfarin, dipiridamol, fenpropion, niske doze acetilsalicilne kiseline (lijekovi za razrjeđivanje krvi)

Lijekove koji povećavaju rizik od napadaja:

- sumatriptan i slični lijekovi s imenima djelatnih tvari koja završavaju na “triptani”.
- tramadol (snažni lijek protiv bolova).
- meflokin (lijek za prevenciju i liječenje malarije).
- bupropion (lijek za liječenje depresije koji se također koristi za odvikavanje od pušenja).
- fluoksetin, paroksetin i drugi lijekovi za liječenje depresije koji se zovu SSRI/SNRI-i, triciklici
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) (lijek za liječenje depresije).
- kinidin (lijek za liječenje poremećaja srčanog ritma).
- klorpromazin, klorprotiksen, haloperidol (lijekovi za liječenje mentalnih poremećaja koji pripadaju skupinama koje se zovu fenotiazini, tioksanteni, butirofenoni).

Molimo obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od gore navedenih lijekova, budući da potrebno da Vaš liječnik zna da li već imate rizik za napadaje.

Uzimanje lijeka Brintellix može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon kada se probir urina na droge provodi određenim metodama ispitivanja, čak i ako ne uzimate metadon. U tom slučaju može se provesti specifičniji test.

Brintellix s alkoholom

Ne savjetuje se primjena ovog lijeka s alkoholom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Brintellix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako liječnik ne kaže da je apsolutno nužno.

Ako uzmete lijek za liječenje depresije, uključujući Brintellix, tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće trebate biti svjesni sljedećih mogućih učinaka na novorođenče: poteškoće s disanjem, plavičasta koža, napadaji, promjene tjelesne temperature, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, niski šećer u krvi, ukočeni ili mlitavi mišići, snažni refleksi, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprestano plakanje, pospanost i poteškoće sa spavanjem. Ako Vaše novorođenče ima bilo koji od ovih simptoma, odmah se obratite liječniku.

Obvezno recite Vašoj primalji i/ili liječniku da uzimate Brintellix. Kada se uzimaju tijekom trudnoće, osobito u posljednja 3 mjeseca trudnoće, lijekovi poput Brintellixa mogu kod djeteta povećati rizik od ozbiljnog stanja koje se zove perzistentna plućna hipertenzija kod novorođenčadi (PPHN), koje prouzročuje ubrzano disanje i plavičastu kožu. Ovi simptomi obično počnu tijekom prvih 24 sata nakon rođenja djeteta. Ako se to dogodi Vašem djetetu, odmah se obratite svojoj primalji i/ili liječniku.

Ako uzimate lijek Brintellix pred kraj trudnoće, može postojati povećani rizik od jakog krvarenja iz rodnice nedugo nakon porođaja, posebno ako u povijesti bolesti imate poremećaje zgrušavanja krvi. Vaš liječnik ili primalja trebaju znati da uzimate lijek Brintellix kako bi vas mogli savjetovati.

Dojenje

Očekuje se da će sastojci Brintellixa prolaziti u majčino mlijeko. Brintellix se ne smije koristiti tijekom dojenja. Vaš će liječnik odlučiti da li morate prekinuti dojenje ili prekinuti uzimanje Brintellixa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Brintellix nema ili ima neznatan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, savjetuje se oprez tijekom tih aktivnosti u početku liječenja Brintellixom ili pri promjeni doze.

Brintellix sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 85 mg alkohola (96%-tni etanol) po ml, što odgovara 10,1 % v/v. Količina alkohola u 1 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 3 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

3. Kako uzimati Brintellix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sliječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Brintellixa za odrasle osobe mlađe od 65 godina je 10 mg vortioksetina, koja se uzima kao jedna dnevna doza. Vaš liječnik može povećati dozu na najviše 20 mg vortioksetina na dan ili smanjiti na najmanje 5 mg vortioksetina na dan, ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Za starije osobe u dobi 65 godina ili starije, početna doza je 5 mg vortioksetina koja se uzima jednom dnevno.

5 mg odgovara 5 kapi.
10 mg odgovara 10 kapi.
15 mg odgovara 15 kapi.
20 mg odgovara 20 kapi.

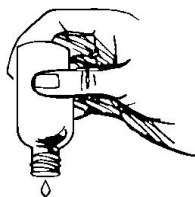
Način primjene

Brintellix možete uzeti sa ili bez hrane.

Kapi se mogu miješati s vodom, sokom ili drugim bezalkoholnim pićima.

Brintellix oralne kapi ne smiju se miješati s drugim lijekovima.

Okrenite bočicu potpuno naopako. Ako ne izlazi nijedna kap, lagano kucnite bočicu kako biste pokrenuli protok.



Trajanje liječenja

Uzimajte Brintellix onoliko dugo koliko to Vaš liječnik preporučuje.

Nastavite uzimati Brintellix čak i ako će biti potrebno neko vrijeme prije nego što osjetite bilo kakvo poboljšanje Vašeg stanja.

Liječenje treba nastaviti najmanje 6 mjeseci nakon što se opet počnete osjećati dobro.

Ako uzmete više Brintellixa nego što ste trebali

Ako uzmete više od propisane doze Brintellixa, odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj službi najbliže bolnice. Imajte sa sobom bočicu i sve preostalu otopinu. Učinite to čak i ako nemate znakova nelagode. Znakovi predoziranja mogu biti omaglica, mučnina, proljev, nelagoda u trbuhu, svrbež cijelog tijela, pospanost i crvenilo uz osjećaj vrućine.

Bilo je prijavljenih slučajeva napadaja i rijetkog stanja poznatog kao serotoniniski sindrom nakon uzimanja doza nekoliko puta većih od propisane.

Ako ste zaboravili uzeti Brintellix

Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Brintellix

Nemojte prestati uzimati Brintellix bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Općenito, opažene nuspojave bile su blage do umjerene te su se javile unutar prvih dvaju tjedana liječenja. Reakcije su obično bile privremene te nisu vodile do prekida terapije.

Nuspojave navedene ispod su prijavljene sa sljedećim učestalostima.

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- proljev, zatvor, povraćanje
- omaglica
- svrbež cijelog tijela
- neuobičajeni snovi
- pojačano znojenje

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- navale crvenila
- noćno znojenje

Rijetko: može se javiti u do 1 na 1000 osoba

- povećane zjenice (midrijaza), što može povećati rizik od glaukoma (vidjeti dio 2)

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- niska razina natrija u krvi (simptomi mogu uključivati osjećaj omaglice, slabosti, smetenosti, pospanosti ili velikog umora, ili mučninu ili povraćanje; ozbiljniji su simptomi nesvjestica, napadaji ili padovi)
- serotoniniski sindrom (pogledajte dio 2)
- alergijske reakcije, koje mogu biti ozbiljne, a uzrokuju oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje, i/ili nagli pad krvnog tlaka (zbog čega osjećate omaglicu ili ošamućenost)
- koprivnjača

- prekomjerno ili neobjašnjivo krvarenje (uključujući stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje u probavnom sustavu i vaginalno krvarenje)
- osip
- poremećaji spavanja (nesanica)
- uznemirenost i agresija. U slučaju ovih nuspojava, obratite se svom liječniku (vidjeti dio 2).
- glavobolja
- povišena razina hormona prolaktina u krvi.

Opažen je povećan rizik od prijeloma kostiju kod bolesnika koji uzimaju ovu vrstu lijekova.

Dodatne nuspojave u adolescenata

Nuspojave opažene kod primjene vortiooksetina u adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih, s iznimkom događaja povezanih s bolovima u trbuhu i misli o samoubojstvu, koje su opažane češće u adolescenata nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Brintellix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brintellix sadrži

- Djelatna tvar je vortiooksetin. Svaka kap otopine sadrži 1 mg vortiooksetina (u obliku (D, L) laktata).
- Drugi sastojci su hidroksipropilbetadeks, etanol (96 postotni) i voda, pročišćena.

Kako Brintellix izgleda i sadržaj pakiranja

Oralne kapi, otopina.

Bistra, gotovo bezbojna do žućkasta otopina.

Brintellix oralne kapi, otopina su dostupne u jantarnim staklenim bocama od 20 ml sa zatvaračem s navojem i kapaljkom (zatvarač siguran za djecu).

Svaka boca sadrži 15 ml Brintellixa oralnih kapi, otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

H. Lundbeck A/S
Ottoliavej 9
2500 Valby
Danska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 7979

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311(Danija)
lietuva@lundbeck.com

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 535 7979

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 6448263

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 468 9800

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.

Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E

Τηλ.: +357 22490305

Latvija

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311(Dānija)

latvia@lundbeck.com

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.

Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab

Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB

Tel: +46 4069 98200

United Kingdom

Lundbeck Limited

Tel: +44 1908 64 9966

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za vortioksetin, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o glavobolji, hiperhidrozi i hiperprolaktinemiji iz kliničkih ispitivanja i/ili spontanih prijava slučajeva, uključujući u pojedinim slučajevima usku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja kod hiperhidroze, PRAC smatra da je uzročna povezanost između vortioksetina i glavobolje, hiperhidroze te hiperprolaktinemije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da u skladu s time treba dopuniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže vortioksetin.

Potrebno je ažurirati dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka dodavanjem glavobolje i hiperprolaktinemije kao nuspojava s učestalošću „nepoznato” te hiperhidroze s učestalošću „često”. Uputa o lijeku ažurira se u skladu s time.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za vortioksetin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) vortioksetin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.