

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irsamla 5 mg comprimate filmate
Irsamla 10 mg comprimate filmate
Irsamla 15 mg comprimate filmate
Irsamla 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Irsamla 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromhidrat de vortioxetină, echivalent cu vortioxetină 5 mg.

Irsamla 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromhidrat de vortioxetină, echivalent cu vortioxetină 10 mg.

Irsamla 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromhidrat de vortioxetină, echivalent cu vortioxetină 15 mg.

Irsamla 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromhidrat de vortioxetină, echivalent cu vortioxetină 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Irsamla 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, cu formă ovală (11 mm x 5 mm), biconvexe, marcate cu '5' pe o față.

Irsamla 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galbenă, cu formă ovală (13 mm x 6 mm), biconvexe, marcate cu '10' pe o față.

Irsamla 15 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare portocaliu deschis, cu formă ovală (15 mm x 7 mm), biconvexe, marcate cu '15' pe o față.

Irsamla 20 mg comprimate filmate

Comprimare filmate de culoare roșu închis, cu formă ovală (17 mm x 8 mm), biconvexe marcate cu '20' pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Irsamla este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială și cea recomandată pentru Irsamla este de vortioxetină 10 mg o dată pe zi la adulți cu vârsta sub 65 de ani.

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, doza poate fi crescută la un maximum de vortioxetină 20 mg o dată pe zi sau scăzută la un minimum de vortioxetină 5 mg o dată pe zi.

După remiterea simptomelor depresive, se recomandă menținerea tratamentului pentru cel puțin 6 luni de zile, pentru consolidarea răspunsului antidepressiv.

Întreruperea tratamentului

Se poate lua în considerare o scădere treptată a dozei pentru a evita apariția simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, nu există suficiente date care să ofere recomandări specifice pentru o schemă de scădere treptată pentru pacienții tratați cu acest medicament.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

La pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani trebuie folosită întotdeauna ca doză inițială doza eficientă cea mai mică, vortioxetină 5 mg o dată pe zi. Este recomandată precauție atunci când pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani sunt tratați cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi, pentru care există date limitate (vezi pct. 4.4)

Inhibitori ai citocromului P450

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, se poate lua în considerare o doză mai mică de vortioxetină în cazul administrării unui inhibitor puternic al CYP2D6 (de exemplu bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) concomitent cu tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 4.5)

Inductori ai citocromului P450

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, o ajustare a dozei de vortioxetină poate fi luată în considerare în cazul în care un inductor cu profil larg al citocromului P450 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină) este administrat concomitent cu tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Vortioxetina nu trebuie utilizată la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) cu tulburare depresivă majoră (TDM), deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată (vezi pct. 5.1). Siguranța vortioxetinei la pacienții copii și adolescenți este descrisă la pct. 4.4, 4.8, și 5.1.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale sau hepatice (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Irsamla este pentru administrare orală.

Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

Pentru acei pacienți care nu sunt capabili să înghită comprimatul întreg, pot fi disponibile pe piață alte medicamente care conțin vortioxetină, în forme farmaceutice mai adecvate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminooxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A. (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii și adolescenți

Irsamla nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta de 7 până la 17 ani cu TDM, deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată (vezi pct 5.1). În general, profilul de reacții adverse la vortioxetină la copii și adolescenți a fost similar cu cel constatat la adulți, cu excepția incidenței crescute a reacțiilor adverse legate de durerea abdominală și incidența crescută a ideății suicidare, în mod special la adolescenți, comparativ cu adulții (vezi pct 4.8 și 5.1). În studii clinice la copii și adolescenți tratați cu medicamente antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid și ideăție suicidară), precum și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament de tip opozant, furie) au fost observate mai frecvent la acești pacienți, decât la cei la care s-a administrat placebo.

Suicid/ideăție suicidară sau agravare clinică

Depresia este asociată cu un risc crescut privind ideăția suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția remisiunii semnificative clinic. Dat fiind că ameliorarea poate să nu apară pe parcursul primelor câteva săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie atent monitorizați până când apare această ameliorare. Există o experiență clinică generală privind faptul că riscul suicidar poate să crească în primele stadii ale recuperării.

Pacienții cu un istoric de evenimente având legătură cu suicidul sau cei care prezintă un grad semnificativ de mare al ideăției suicidare înainte de începerea tratamentului sunt cunoscuți a avea un risc crescut al ideăției suicidare sau al tentativelor de suicid și trebuie să fie monitorizați clinic strict pe parcursul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut al comportamentului suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 de ani tratați cu antidepresive, comparativ cu placebo.

Supravegherea atentă a pacienților și, mai ales, a celor cu risc suicidar crescut trebuie să însoțească tratamentul, în special la începutul acestuia și după modificările de doză. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie să fie alertați asupra nevoii de monitorizare a oricărei agravări clinice, comportament sau ideăție suicidară, precum și modificări neobișnuite de comportament și să solicite imediat asistență medicală, dacă apar aceste simptome.

Convulsii

Convulsiile reprezintă un risc potențial al medicamentelor antidepresive. Prin urmare, vortioxetina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu un istoric de convulsii sau la pacienți cu epilepsie decompensată (vezi pct. 4.5). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul oricărui pacient la care apar convulsii sau la care apare o creștere a frecvenței crizelor convulsive.

Sindrom serotoninergic (SS) sau Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

Sindromul serotoninergic (SS) sau sindromul neuroleptic malign (SNM), afecțiuni clinice cu risc vital, pot să apară în cursul tratamentului cu vortioxetină. Riscul de SS sau SNM este crescut în cazul administrării concomitente cu substanțe serotoninergice active (inclusiv opioidele și triptanii), medicamente care afectează metabolismul serotoninei (inclusiv IMAO), antipsihotice, dar și alți antagoniști dopaminergici. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor SS sau SNM (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic includ modificări ale statusului mintal (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate a sistemului nervos autonom (de exemplu tahicardie, labilitate a tensiunii arteriale, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, incoordonare) și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Dacă acestea apar, tratamentul cu vortioxetină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratament simptomatic.

Manie/hipomanie

Vortioxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu istoric de manie/hipomanie și administrarea trebuie întreruptă la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Agresivitate/agitație

Pacienții tratați cu antidepressive, inclusiv vortioxetină, pot avea, de asemenea, stări de agresivitate, furie, agitație și iritabilitate. Afecțiunea pacientului și statusul bolii trebuie monitorizate cu atenție. Pacienții (și aparținătorii pacienților) trebuie alertați să solicite asistență medicală în cazul în care apare sau se agravează comportamentul agresiv/agitat.

Hemoragie

Sângerări anormale cum sunt echimozele, purpura sau alte manifestări hemoragice cum sunt sângerările gastrointestinale sau în sfera genitală la femei, au fost rar raportate la utilizarea antidepressivelor cu efect serotoninergic, inclusiv a vortioxetinei. ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum, acest risc putând fi valabil și pentru vortioxetină (vezi pct. 4.6). Se recomandă precauție la pacienții la care se administrează anticoagulante și/sau medicamente cunoscute că afectează funcția plachetară [de exemplu antipsihotice atipice și fenotiazine, cele mai multe dintre antidepressivele triciclice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS)] (vezi pct. 4.5), precum și la pacienții cunoscuți a avea predispoziție sau boli hemoragice.

Hiponatremia

Hiponatremia, probabil din cauza sindromului secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), a fost rar raportată în cazul utilizării antidepressivelor cu efect serotoninergic (ISRS, IRSN). Trebuie luate măsuri de precauție în cazul pacienților cu risc, cum sunt cei vârstnici, pacienții cu ciroză hepatică sau pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hiponatremie.

Întreruperea tratamentului cu vortioxetină trebuie luată în considerare la pacienții cu hiponatremie simptomatică, și trebuie instituit tratament medical adecvat.

Glaucom

A fost raportată midriază în asociere cu utilizarea antidepressivelor, incluzând vortioxetina. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul irido-cornean, ducând la presiune intraoculară crescută și glaucom cu unghi închis. Se recomandă prudență la prescrierea vortioxetinei la pacienții cu presiune oculară crescută sau la cei cu risc de glaucom cu unghi închis.

Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea vortioxetinei la pacienții vârstnici cu episoade depresive majore. Din acest motiv trebuie luate măsuri de precauție în cazul pacienților cu vârstă ≥ 65 de ani atunci când sunt tratați cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Insuficiență renală sau hepatică

Având în vedere că subiecții cu insuficiență renală sau hepatică sunt vulnerabili și având în vedere că datele privind utilizarea vortioxetinei la aceste subpopulații sunt limitate, trebuie procedat cu precauție când sunt tratați acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Irsamla conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vortioxetina este predominant metabolizată la nivel hepatic, în principal prin oxidare catalizată de către CYP2D6 și într-o măsură mai mică de CYP3A4/5 și CYP2C9 (vezi pct. 5.2).

Alte medicamente care pot afecta potențial vortioxetina

IMAO ireversibili neselectivi

Din cauza riscului sindromului serotoninergic, administrarea de vortioxetină în asociere cu oricare IMAO ireversibil neselectiv este contraindicată. Tratamentul cu vortioxetină nu trebuie inițiat pentru cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil neselectiv. Tratamentul cu vortioxetină trebuie întrerupt cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului cu un IMAO ireversibil neselectiv (vezi pct. 4.3).

Inhibitor MAO-A reversibil, selectiv (moclobemidă)

Este contraindicată administrarea de vortioxetină în asociere cu un inhibitor MAO-A reversibil și selectiv, cum este moclobemida (vezi pct. 4.3). Dacă această administrare în asociere se dovedește a fi necesară, medicamentul adăugat trebuie administrat în doză minimă și sub monitorizare clinică atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

IMAO reversibil, neselectiv (linezolid)

Este contraindicată asocierea vortioxetinei cu un IMAO neselectiv și slab reversibil, cum este antibioticul linezolid (vezi pct. 4.3). Dacă administrarea în asociere se dovedește a fi necesară, medicamentul adăugat trebuie administrat în doză minimă și sub monitorizare clinică atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

Inhibitor MAO-B ireversibil, selectiv (selegilină, rasagilină)

Cu toate că riscul sindromului serotoninergic este considerat mai mic în cazul inhibitorilor MAO-B decât în cazul inhibitorilor MAO-A, administrarea în asociere de vortioxetină și inhibitori MAO-B ireversibili, cum sunt selegilina sau rasagilina, trebuie utilizată cu precauție. În cazul administrării în asociere, este necesară monitorizarea atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

Medicamente serotoninergice

Administrarea concomitentă a unui medicament cu efect serotoninergic, de exemplu opioide (inclusiv tramadol) și triptani (inclusiv sumatriptan) poate determina sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

Sunătoare

Administrarea concomitentă a antidepresivelor cu efect serotoninergic și a remediilor naturale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate determina o incidență crescută a reacțiilor adverse, inclusiv sindromul serotoninergic (vezi pct. 4.4).

Medicamente care scad pragul convulsivant

Antidepresivele cu efect serotoninergic pot să determine scăderea pragului convulsivant. Este recomandată precauție la administrarea concomitentă a altor medicamente care pot să determine scăderea pragului convulsivant [(de exemplu antidepresive (triciclice, ISRS, IRSN), neuroleptice (fenotiazine, tioxantene și butirofenone), meflochină, bupropion, tramadol)] (vezi pct. 4.4).

TEC (terapia electroconvulsivantă)

Nu există experiență clinică privind utilizarea concomitentă a vortioxetinei și TEC, prin urmare este recomandată precauție.

Inhibitori CYP2D6

Expunerea la vortioxetină a crescut de 2,3 ori din punctul de vedere al ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) atunci când vortioxetina în doză de 10 mg/zi a fost administrată concomitent cu bupropion (inhibitor puternic al CYP2D6 în doză de 150 mg de două ori pe zi) timp de 14 zile la subiecți sănătoși. Administrarea concomitentă a determinat o incidență mai mare a reacțiilor adverse atunci când bupropion a fost adăugat la tratamentul cu vortioxetină, decât atunci când vortioxetina a fost adăugată la tratamentul cu bupropion. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, poate fi luată în considerare o doză mai mică de vortioxetină, dacă un inhibitor puternic al CYP2D6 (de exemplu bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) este utilizat concomitent cu tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

Inhibitori CYP3A4 și CYP2C9 și CYP2C19

La subiecți sănătoși, atunci când s-a administrat concomitent vortioxetină după 6 zile de tratament cu ketoconazol 400 mg/zi (un inhibitor CYP3A4/5 și al glicoproteinei P), respectiv după 6 zile de tratament cu fluconazol 200 mg/zi (un inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 și CYP3A4/5) a fost observată o creștere de 1,3 ori și respectiv de 1,5 ori a ASC a vortioxetinei. Nu este necesară ajustarea dozelor.

La subiecți sănătoși nu a fost observat un efect inhibitor al unei singure doze de omeprazol 40 mg (inhibitor CYP2C19) asupra farmacocineticii unor doze repetate de vortioxetină.

Interacțiuni în cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, conivaptan și mulți dintre inhibitorii de protează HIV) și inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt fluconazol și amiodaronă) la pacienții metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 5.2) nu a fost investigată în mod specific, dar se anticipează faptul că va conduce în cazul acestor pacienți la o creștere a expunerii la vortioxetină mult mai marcată, comparativ cu efectele moderate descrise mai sus. În funcție de răspunsul individual al pacientului, se poate lua în considerare scăderea dozei de vortioxetină dacă un inhibitor puternic CYP3A4 sau CYP2C9 este administrat concomitent la pacienții metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6 .

Inductori ai citocromului P450

La subiecți sănătoși a fost observată o scădere cu 72% a ASC aferentă vortioxetinei atunci când o singură doză de vortioxetină 20 mg a fost adăugată după 10 zile de tratament cu rifampicină 600 mg/zi (un inductor cu profil larg al izoenzimelor CYP). În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, o ajustare a dozelor poate fi luată în considerare dacă un inductor cu profil larg al citocromului P450 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină) este adăugat la tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

Alcool etilic

La subiecți sănătoși nu au fost observate efecte asupra farmacocineticii vortioxetinei sau etanolului și afectare semnificativă a funcțiilor cognitive, comparativ cu placebo, atunci când vortioxetina în doze unice de 20 mg sau 40 mg a fost administrată concomitent cu o doză unică de etanol (0,6 g/kg). Cu toate acestea, nu este recomandat consumul de alcool etilic pe perioada tratamentului antidepressiv.

Acid acetilsalicilic

La subiecți sănătoși nu s-a observat niciun efect al unor doze repetate de acid acetilsalicilic 150 mg/zi asupra farmacocineticii unor doze repetate de vortioxetină.

Potențialul vortioxetinei de a afecta alte medicamente

Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect semnificativ, comparativ cu placebo, asupra valorilor INR, ale protrombinei sau ale R-/S-warfarinei plasmatice în urma administrării concomitente a unor doze repetate de vortioxetină împreună cu doze stabile de warfarină. De asemenea, la subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect inhibitor semnificativ, comparativ cu placebo, asupra agregării plachetare sau asupra farmacocineticii acidului acetilsalicilic sau acidului salicilic, atunci când după administrarea de doze repetate de vortioxetină a fost adăugat acid acetilsalicilic 150 mg/zi. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție atunci când vortioxetina este administrată concomitent cu anticoagulante orale, medicamente antiagregante plachetare sau medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii (de exemplu, acid acetilsalicilic (AAS) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), din cauza unui risc potențial crescut de sângerare, care poate fi atribuit unei interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale citocromului P450

In vitro, vortioxetina nu a prezentat niciun potențial relevant de inhibiție sau de inducție a izoenzimelor citocromului P450 (vezi pct. 5.2).

La subiecții sănătoși, după administrarea de doze repetate de vortioxetină, nu a fost observat niciun efect inhibitor asupra izoenzimelor citocromului P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamidă, S-warfarină), CYP1A2 (cafeină) sau CYP2D6 (dextrometorfan).

Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Nu a fost observată o afectare semnificativă a funcției cognitive, comparativ cu placebo, în cazul vortioxetinei administrată concomitent cu o doză unică de 10 mg diazepam. Nu au fost observate efecte semnificative, comparativ cu placebo, asupra concentrațiilor de hormoni sexuali în urma administrării concomitente de vortioxetină cu o combinație de contraceptive orale (etinil estradiol 30 µg/levonogestrel 150 µg).

Litiu, triptofan

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic pe parcursul expunerii la litiu la starea de echilibru în urma administrării concomitente de doze repetate de vortioxetină. Cu toate acestea, au existat rapoarte privind efecte crescute, atunci când au fost administrate antidepresive cu efect serotoninergic concomitent cu litiu sau triptofan, motiv pentru care utilizarea concomitentă de vortioxetină cu aceste medicamente trebuie efectuată cu precauție.

Interferența cu testele urinare pentru detectarea drogurilor

La pacienții cărora li s-a administrat vortioxetină s-au raportat rezultate fals pozitive pentru metadonă la imunotestele urinare pe bază de enzime. Se recomandă prudență la interpretarea rezultatelor pozitive la testele urinare de detectare a drogurilor și trebuie luată în considerare confirmarea rezultatului printr-o tehnică analitică alternativă (de exemplu metode cromatografice).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea vortioxetinei la gravide.

Studiile la animale au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuți după utilizarea de către mamă a unui medicament serotoninergic în stadiile avansate ale sarcinii: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii corporale, dificultăți la alimentare, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și somn dificil. Aceste simptome ar

putea fi determinate fie de efectele de întrerupere a tratamentului, fie de excesul activității serotoninergice. În majoritatea cazurilor astfel de complicații au debutat imediat sau la scurt timp (<24 ore) după naștere.

Date epidemiologice sugerează faptul că utilizarea ISRS în sarcină, în mod particular în sarcina avansată, poate să crească riscul hipertensiunii arteriale pulmonare persistente a nou-născutului (HPPN). Cu toate că niciun studiu nu a investigat asocierea dintre HPPN și tratamentul cu vortioxetină, acest risc potențial nu poate fi exclus, luând în considerare mecanismul de acțiune înrudit (creștere a concentrațiilor de serotonină).

Irsamla trebuie administrat la femeile gravide numai dacă beneficiile preconizate depășesc riscul potențial pentru făt.

Datele observaționale au adus dovezi privind un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/ISRN în luna premergătoare nașterii. Deși niciun studiu nu a investigat o posibilă asociere între tratamentul cu vortioxetină și hemoragia postpartum, există un risc potențial, având în vedere mecanismul de acțiune aferent (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Datele disponibile la animale au demonstrat excreția vortioxetinei/metaboliților vortioxetinei în laptele matern. Este de așteptat ca vortioxetina să fie excretată în laptele uman (vezi pct. 5.3).

Un risc asupra sugarului nu poate fi exclus.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/renunțarea la tratamentul cu Irsamla, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Studiile de fertilitate efectuate la șobolani masculi și femele au arătat că nu există niciun efect al vortioxetinei asupra fertilității, calității spermei și capacității de împerechere (vezi pct. 5.3).

Rapoartele de cazuri înregistrate la om cu medicamente aparținând clasei farmacologice a antidepresivelor (ISRS) au demonstrat un efect asupra calității spermei, care este reversibil. Până acum nu a fost observat un impact asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli la utilizarea vortioxetinei, pacienții trebuie să ia măsuri de precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în special la începutul tratamentului cu vortioxetină sau la schimbarea dozei.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost greața.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Lista este bazată pe informații provenite din studii clinice și experiența după punerea pe piață.

APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	FRECVENȚĂ	REAȚIE ADVERSĂ
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută*	Reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută*	Hiperprolactinemie, în unele cazuri asociată cu galactoree
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută*	Hiponatremie
Tulburări psihice	Frecvente	Vise anormale
	Cu frecvență necunoscută*	Insomnie
	Cu frecvență necunoscută*	Agitație, agresivitate (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Tremor
	Cu frecvență necunoscută*	Sindrom serotoninergic Cefalee Acatizie Bruxism Trismus Sindromul picioarelor neliniștite
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată
	Rare	Midriază (care poate duce la glaucom cu unghi închis acut – vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hiperemie facială tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută*	Hemoragie (inclusiv contuzii, echimoze, epistaxis, sângerare gastrointestinală sau vaginală)
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, Constipație, Vărsături Dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit, inclusiv prurit generalizat Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne
	Cu frecvență necunoscută*	Angioedem, Urticarie Erupție cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de întrerupere

* Pe baza cazurilor din experiența după punerea pe piață

Descrierea unor reacții adverse selectate

Greața

Greața a fost în general de intensitate ușoară sau moderată și a apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile au fost în general tranzitorii și nu au dus la întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse gastrointestinale, cum este greața, au apărut mai frecvent la femei decât la bărbați.

Pacienți vârstnici

Pentru doze ≥ 10 mg vortioxetină cu administrare o dată pe zi rata de întrerupere a tratamentului rezultată din studii a fost mai mare la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani.

În cazul dozelor de vortioxetină 20 mg cu administrare o dată pe zi incidența grețurilor și a constipației a fost mai mare la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani (42% și respectiv 15%), decât în cazul pacienților cu vârstă < 65 ani (27% și respectiv 4%) (vezi pct. 4.4).

Disfuncția sexuală

În studiile clinice disfuncția sexuală a fost analizată utilizând scala Arizona Sexual Experience Scale (ASEX). Dozele de 5 până la 15 mg nu au demonstrat nicio diferență față de placebo. Cu toate acestea, doza de vortioxetină 20 mg s-a asociat cu o creștere a incidenței disfuncției sexuale (disfuncție sexuală indusă de tratament - treatment-emergent sexual dysfunction TESD) (vezi pct. 5.1). În evaluările după punerea pe piață s-au raportat cazuri de disfuncție sexuală la doze de vortioxetină sub 20 mg.

Efectul de clasă

Studiile epidemiologice, în principal efectuate la pacienți cu vârstă de 50 de ani și peste, au demonstrat un risc crescut pentru fracturi osoase în cazul pacienților la care s-a administrat un medicament aparținând claselor farmacologice ale antidepresivelor (ISRS sau ATC). Mecanismul aferent acestui risc nu este cunoscut și nu se știe dacă acest risc este relevant și pentru vortioxetină.

Copii și adolescenți

Un număr total de 304 copii cu vârstă între 7 și 11 ani și 308 adolescenți cu vârstă între 12 și 17 ani cu tulburare depresivă majoră (TDM) au fost tratați cu vortioxetină în cadrul a două studii în regim dublu-orb, respectiv controlate cu placebo. În general, profilul reacțiilor adverse la vortioxetină la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute raportate la adolescenți față de adulți a reacțiilor adverse legate de durerea abdominală și a unei incidențe crescute a ideății suicidare la adolescenți în mod special, comparativ cu adulții (vezi pct. 5.1).

Au fost efectuate două studii extinse pe termen lung, în regim deschis, cu doze de vortioxetină de 5 până la 20 mg/zi și cu o durată de tratament de 6 luni (N=662) și, respectiv, 18 luni (N=94). În general, profilul de siguranță și tolerabilitate al vortioxetinei la copii și adolescenți în cazul utilizării pe termen lung a fost comparabil cu cel observat în cazul utilizării pe termen scurt.

Simptomele la întreruperea tratamentului cu vortioxetină

În studiile clinice, simptomele de întrerupere au fost evaluate sistematic după oprirea bruscă a tratamentului cu vortioxetină. Nu au existat diferențe relevante clinic față de placebo în ceea ce privește incidența sau tipul simptomelor de întrerupere după tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 5.1). Cazurile care descriu simptomele de întrerupere au fost raportate în cadrul evaluării după punerea pe piață și au inclus simptome cum sunt amețeală, cefalee, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie, senzații de electrocutare), tulburări de somn (inclusiv insomnie), greață și/sau vărsături, anxietate, iritabilitate, agitație, oboseală și tremor. Aceste simptome pot apărea în decursul primei săptămâni după întreruperea administrării vortioxetinei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice ingestia de doze de vortioxetină cuprinse în intervalul de 40 mg – 75 mg a determinat agravarea următoarelor reacții adverse: greață, amețeli posturale, diaree, disconfort abdominal, prurit generalizat, somnolență și hiperemie facială tranzitorie.

Experiența după punerea pe piață implică mai ales ingestia de supradoze de vortioxetină de până la 80 mg. În majoritatea cazurilor, nu s-au raportat deloc simptome sau s-au raportat simptome ușoare. Simptomele cel mai frecvent raportate au fost greața și vărsăturile.

Experiența cu supradoze de vortioxetină de peste 80 mg este limitată. În cazul ingestiei unor doze de câteva ori mai mari decât intervalul de doze terapeutice au fost raportate evenimente de sindrom serotoninergic.

În caz de supradozaj abordarea trebuie să cuprindă tratamentul simptomelor clinice și monitorizare corespunzătoare. Este recomandat ca urmărirea clinică să fie făcută într-un departament specializat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice; Alte antidepresive, Codul ATC: N06AX26.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al vortioxetinei este considerat a avea legătură cu activitatea sa de modulare directă a activității receptorilor serotoninergici și inhibare a transportorului serotoninergic (5-HT). Datele non-clinice indică faptul că vortioxetina este antagonist al receptorilor 5-HT₃, 5-HT₇ și 5-HT_{1D}, agonist parțial al receptorului 5-HT_{1B}, agonist al receptorului 5-HT_{1A} și inhibitor al transportorului 5-HT, determinând modularea neurotransmiterii în câteva sisteme, incluzând în principal sistemul serotoninergic, dar probabil și sistemele noradrenergic, dopaminergic, histaminergic, colinergic, GABA-ergic și glutamatergic. Această activitate multimodală este considerată răspunzătoare pentru efectele de tip antidepresiv și anxiolitic și pentru ameliorările privind funcția cognitivă, învățare și memorie, observate în studiile efectuate la animale cu vortioxetină. Rămâne neclară însă contribuția fiecărui substrat în profilul farmacodinamic observat și trebuie luate măsuri de precauție atunci când datele provenind de la animale sunt extrapolate direct la om.

La om, două studii de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) au fost realizate utilizând liganzi ai transportorului 5-HT (¹¹C-MADAM sau ¹¹C-DASB) pentru a cuantifica gradul de ocupare a transportorilor 5-HT la nivel cerebral la diferite doze. Gradul mediu de ocupare a transportorilor 5-HT în nucleii rafeului a fost de aproximativ 50% la doza de 5 mg/zi, 65% la doza de 10 mg/zi și a crescut la peste 80% la doza de 20 mg/zi.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța vortioxetinei au fost studiate în tulburarea depresivă majoră (TDM) într-un program clinic care a inclus mai mult de 6700 de pacienți, dintre care mai mult de 3700 au fost tratați cu vortioxetină în studii pe termen scurt (≤ 12 săptămâni). Au fost realizate douăsprezece studii dublu-orb, controlate placebo, cu durata de 6/8 săptămâni, cu doză fixă, pentru a investiga eficacitatea vortioxetinei pe termen scurt în TDM la adulți (incluzând vârstnicii). Eficacitatea vortioxetinei a fost demonstrată la o doză terapeutică cel puțin în 9 din

12 studii, demonstrând o diferență de cel puțin 2 puncte a scorurilor totale pe scalele Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sau Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D₂₄), față de placebo. Aceasta a fost susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a celor cu remisiune, precum și prin ameliorările scorurilor pe scalele Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). Eficacitatea vortioxetinei crește cu creșterea dozei.

Efectul observat în studiile individuale a fost susținut de către meta-analiza (MMRM) modificării medii față de debutul studiului a scorului total MADRS în săptămâna 6/8 în studiile pe termen scurt, controlate cu placebo, efectuate la adulți. În cadrul meta-analizei studiilor, în general, diferența medie față de placebo a fost semnificativă statistic: -2,3 puncte ($p = 0,007$), -3,6 puncte ($p < 0,001$) și -4,6 puncte ($p < 0,001$) pentru dozele de 5, 10 respectiv 20 mg/zi; doza de 15 mg/zi nu s-a separat față de placebo în cadrul meta-analizei, dar diferența medie față de placebo a fost de -2,6 puncte. Eficacitatea vortioxetinei este susținută de analiza grupului de respondenți, în care proporția respondenților variază de la 46% la 49% pentru vortioxetină, versus 34% pentru placebo ($p < 0,01$; analiza NRI).

Mai mult, vortioxetina în doze variind între 5-20 mg/zi a demonstrat eficacitate asupra unei game largi de simptome depresive (evaluate prin ameliorarea tuturor scorurilor MADRS aferente fiecărui element).

În plus, la pacienții cu TDM, eficacitatea vortioxetinei administrată în doză de 10 sau 20 mg/zi, cu doză flexibilă a fost demonstrată într-un studiu comparativ de 12 săptămâni, dublu-orb, comparativ cu tratamentul cu agomelatină 25 sau 50 mg/zi. Vortioxetina a fost semnificativ statistic superioară agomelatinei, superioritatea fiind determinată de ameliorarea scorului total MADRS și susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a pacienților cu remisiune, precum și prin ameliorarea CGI-I.

Menținere

Menținerea eficacității antidepresive a fost demonstrată într-un studiu de prevenire a recăderii. Pacienții aflați în remisiune după un tratament inițial cu vortioxetină, cu protocol deschis, efectuat pe o perioadă de 12 săptămâni, au fost randomizați pentru a li se administra conform protocolului dublu-orb vortioxetină în doză de 5 sau 10 mg/zi, sau placebo, pentru o perioadă de cel puțin 24 de săptămâni (24 până la 64 de săptămâni); pacienții au fost analizați din punct de vedere al apariției recăderii. Vortioxetina a fost superioară ($p=0,004$) față de placebo în analiza criteriului principal - timpul până la recădere în TDM, cu un coeficient de risc de 2,0; aceasta înseamnă că riscul de recădere a fost de două ori mai mare în grupul cu administrare de placebo, decât în grupul de tratament cu vortioxetină.

Vârstnici

Într-un studiu dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni, controlat cu placebo, cu doză fixă, efectuat la pacienți vârstnici cu depresie (având vârsta ≥ 65 de ani, $n=452$, la 156 dintre aceștia s-a administrat vortioxetină), vortioxetina 5 mg/zi a fost superioară placebo, determinată prin ameliorarea scorurilor totale pe scalele MADRS și HAM-D₂₄. Efectul observat în cazul vortioxetinei a reprezentat o diferență de 4,7 puncte față de placebo a scorului total MADRS în săptămâna a 8-a (analiza MMRM).

Pacienți cu depresie severă sau cu depresie și simptome intense de anxietate

Vortioxetina a demonstrat de asemenea eficacitate la pacienții cu depresie severă (scor total inițial MADRS ≥ 30) precum și la pacienți cu depresie cu simptome intense de anxietate (scor total inițial HAM-A ≥ 20), în studiile pe termen scurt efectuate la adulți (diferența medie generală față de placebo a scorului total MADRS în săptămâna 6/8 a variat de la 2,8 la 7,3, respectiv de la 3,6 la 7,3 puncte (analiza MMRM)).

În studiul special efectuat la vârstnici, vortioxetina a fost de asemenea eficientă la acești pacienți.

De asemenea, menținerea eficacității antidepresive a fost demonstrată la această populație de pacienți în studiul de prevenire a recăderii pe termen lung.

Efectul vortioxetinei asupra scorurilor înregistrate în testele Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (evaluări obiective), precum și Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) și Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (evaluări subiective)
Eficacitatea vortioxetinei (5-20 mg/zi) la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) a fost investigată în 2 studii efectuate la adulți și 1 studiu efectuat la vârstnici, studii de scurtă durată controlate cu placebo.

Vortioxetina a avut un efect semnificativ statistic comparativ cu placebo în testul Digit Symbol Substitution Test (DSST), variația fiind de la $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) până la $4,26$ ($p < 0,0001$) în cele 2 studii la adulți și $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) în studiul efectuat la vârstnici. În meta-analizele (ANCOVA, LOCF) modificării medii față de momentul inițial în numărul corect de simboluri în cadrul testului DSST în toate cele 3 studii, vortioxetina s-a diferențiat de placebo ($p < 0,05$), cu o mărime a efectului standardizat de 0,35. Atunci când se face ajustarea pentru variația scorului MADRS, scorul total în meta-analiza studiilor similare arată că vortioxetina se diferențiază de placebo ($p < 0,05$), cu o mărime a efectului standardizat de 0,24.

Un studiu a evaluat efectul vortioxetinei asupra capacității funcționale, utilizând testul University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetina s-a diferențiat din punct de vedere statistic de placebo, cu un scor pentru vortioxetină de 8,0 puncte, comparativ cu 5,1 puncte pentru placebo ($p = 0,0003$).

Într-un studiu, vortioxetina a fost superioară față de placebo din punct de vedere al evaluărilor subiective, realizate utilizând testul Perceived Deficits Questionnaire, cu un rezultat de -14,6 pentru vortioxetină și de -10,5 pentru placebo ($p = 0,002$). Vortioxetina nu s-a diferențiat față de placebo din punct de vedere al evaluărilor subiective, atunci când a fost folosit Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, cu un rezultat de -8,1 pentru vortioxetină, versus -6,9 pentru placebo ($p = 0,086$).

Siguranța și tolerabilitatea

Siguranța și tolerabilitatea vortioxetinei au fost stabilite în studiile pe termen scurt și lung pentru intervalul de doze de la 5 la 20 mg/zi. Pentru informații privind reacțiile adverse vezi pct. 4.8.
Vortioxetina nu crește incidența insomniei sau somnolenței, comparativ cu placebo.

În studiile clinice de lungă sau scurtă durată controlate cu placebo, potențialele simptome de întrerupere au fost evaluate în mod sistematic după oprirea bruscă a tratamentului cu vortioxetină. Nu au existat diferențe clinic relevante față de placebo cu privire la incidența sau tipul simptomelor de întrerupere după tratamentul cu vortioxetină de scurtă durată (6-12 săptămâni) sau de lungă durată (24-64 de săptămâni).

În studiile clinice de scurtă și lungă durată efectuate cu vortioxetină, incidența reacțiilor adverse de natură sexuală raportate de către pacient a fost scăzută și similară cu placebo. În studiile în care s-a utilizat Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), incidența disfuncțiilor sexuale induse de tratament (treatment-emergent sexual dysfunction – TESD) și scorul total ASEX au demonstrat că nu există diferență clinic relevantă față de placebo cu privire la simptomele de disfuncție sexuală la dozele de vortioxetină de 5 până la 15 mg/zi. Pentru doza de 20 mg/zi a fost observată o creștere a TESD, comparativ cu placebo (o diferență a incidenței de 14,2%, 95% ÎI [1,4, 27,0]).

Efectul vortioxetinei asupra funcției sexuale a fost evaluat suplimentar într-un studiu comparativ, cu doză flexibilă, dublu orb, de 8 săptămâni ($n = 424$), comparativ cu terapia cu escitalopram, la pacienții tratați timp de cel puțin 6 săptămâni cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (citalopram, paroxetină sau sertralină), cu un nivel scăzut de simptome depresive (valoarea inițială a Impresiei clinice globale-severitate (CGI-S) ≤ 3) și TESD indusă de tratamentul anterior cu ISRS. Vortioxetina în doză de 10-20 mg/zi a determinat o TESD semnificativ statistic mai mică, comparativ cu escitalopram în doze de 10-20 mg/zi, măsurată prin modificarea scorului total CSFQ-14 (2,2 puncte, $p = 0,013$) în săptămâna 8. Procentul de pacienți cu răspuns nu a fost diferit semnificativ în grupul de tratament cu vortioxetină (162 (74,7%)), în comparație cu grupul de

tratament cu escitalopram (137 (66,2%)) în săptămâna 8 (OR 1,5 p = 0,057). Efectul antidepressiv a fost menținut în ambele grupuri de tratament.

În studiile clinice de scurtă și de lungă durată vortioxetina nu are efect, comparativ cu placebo, asupra greutateii corporale, frecvenței cardiace sau tensiunii arteriale.

În studiile clinice nu au fost observate modificări semnificative clinic cu privire la evaluările hepatice sau renale.

La pacienții cu TDM, vortioxetina nu a prezentat niciun efect semnificativ clinic asupra parametrilor ECG, incluzând intervalele QT, QTc, PR și QRS. Într-un studiu asupra intervalului QTc efectuat la subiecți sănătoși utilizându-se doze de până la 40 mg/zi, nu a fost observat niciun potențial de prelungire al intervalului QTc.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate două studii de eficacitate și siguranță pe termen scurt, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe (vortioxetină 10 mg/zi și 20 mg/zi), cu referință activă (fluoxetină); unul la copii cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani cu TDM și unul la adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu TDM. Studiile au inclus o perioadă de introducere de 4 săptămâni, în regim simplu orb, controlate cu placebo, cu o intervenție psihosocială standardizată (pacienți tratați în studiul pentru copii N=677, studiul pentru adolescenți N=777) și au fost randomizați doar pacienții non - respondenți în perioada de introducere (studiul pentru copii N=540, studiul pentru adolescenți N=616).

În studiul efectuat la copii cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani, efectul mediu al celor două doze de vortioxetină 10 și 20 mg/zi nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic diferit față de placebo, pe baza scorului total conform scalei revizuite de evaluare a depresiei la copii (Children's Depression Rating Scale Revised, CDRS-R) în săptămâna 8, la fel ca și referința activă (fluoxetină 20 mg/zi) și nici dozele individuale de vortioxetină (10 și 20 mg/zi) nu au prezentat o diferență nominal semnificativă față de placebo. În general, profilul reacțiilor adverse al vortioxetine la copii a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute a durerilor abdominale raportate la copii.

Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 2,0% la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi, 1,3% pentru vortioxetină 10 mg/zi, 0,7% pentru placebo și nicio întrerupere la pacienții tratați cu fluoxetină. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în grupurile de tratament cu vortioxetină au fost greață, cefalee, vărsături, amețeli și dureri abdominale. Incidența grețurilor, vărsăturilor și durerilor abdominale a fost mai mare în grupurile de tratament cu vortioxetină, decât în grupul cu administrare de placebo. Ideeația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate ca reacții adverse în timpul perioadei de introducere în regim simplu orb, controlate cu placebo, de 4 săptămâni (placebo 2/677 [0,3%]), și în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 1/149 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). În plus, reacția adversă „ideație suicidară activă nespecifică” a fost raportată în C-SSRS la 5 pacienți în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 20 mg/zi 1/153 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%] și fluoxetină 3/82 [3,7%]). Ideeația și comportamentele suicidare măsurate conform scalei Columbia de evaluare a severității suicidare (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) au fost similare între grupurile de tratament.

În studiul efectuat la adolescenții cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, nici doza de 10 mg/zi, nici cea de 20 mg/zi de vortioxetină nu au fost superioare față de placebo în mod statistic semnificativ, pe baza scorului total conform scalei Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R – Scala revizuită de evaluare a depresiei la copii). Referința activă (fluoxetină, 20 mg/zi) s-a separat statistic de placebo la scorul total pe scala CDRS-R. În general, profilul reacțiilor adverse la vortioxetină la adolescenți a fost similar cu cel constatat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute la adolescenți, comparativ cu adulții, a durerilor abdominale și ideației suicidare. Întreruperea cauzată de evenimentele adverse (în principal din cauza ideației suicidare, grețurilor și vărsăturilor) a fost cea mai frecventă la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi (5,6%), comparativ cu vortioxetină 10 mg/zi (2,7%), fluoxetină (3,3%) și placebo (1,3%). Evenimentele adverse cele mai frecvente raportate la grupurile de tratament cu vortioxetină au fost grețurile, vărsăturile și cefaleea. Ideeația și comportamentul suicidar au fost raportate ca evenimente adverse atât pe durata perioadei de introducere de 4 săptămâni, simplu orb (placebo

13/777 [1,7%]), cât și pe perioada de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 2/147 [1,4%], vortioxetină 20 mg/zi 6/161 [3,7%], fluoxetină 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Ideea și comportamentul suicidar măsurate conform scalei C-SSRS au fost similare la toate grupele de tratament.

Vortioxetina nu trebuie administrată la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu vortioxetină la copii cu vârsta sub 7 ani cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2 cu informații asupra utilizării la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală vortioxetina este lent, dar bine absorbită, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă între 7 și 11 ore. După administrarea de doze repetate de 5, 10 sau 20 mg/zi au fost observate valori medii ale C_{max} de 9 până la 33 ng/ml. Biodisponibilitatea absolută este de 75%. Nu a fost observat un efect al alimentelor asupra farmacocineticii (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție (V_{se}) este de 2600 l, indicând o distribuție extravasculară extensivă. Vortioxetina este legată în proporție mare de proteinele plasmatică (98 până la 99%), iar legarea pare a fi independentă de concentrațiile plasmatică ale acesteia.

Metabolizare

Vortioxetina este metabolizată extensiv la nivel hepatic, în principal prin oxidare catalizată de CYP2D6 și într-o măsură mai mică de CYP3A4-5 și CYP2C9 și prin conjugare ulterioară cu acid glucuronic.

În studiile de interacțiune medicamentoasă nu a fost observat niciun efect inhibitor sau de inducere al vortioxetinei asupra izoenzimelor CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5). Vortioxetina este un slab substrat și inhibitor pentru P-gp.

Metabolitul major al vortioxetinei este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu și clearance-ul oral sunt de 66 ore și, respectiv, de 33 l/oră. Aproximativ 2/3 din metabolitul inactiv al vortioxetinei este excretat pe cale urinară și aproximativ 1/3 în materiile fecale. Vortioxetina este excretată în materiile fecale în cantități neglijabile. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în aproximativ 2 săptămâni.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocineticele sunt liniare și independente de timp în intervalul de doză studiat (de la 2,5 la 60 mg/zi).

În concordanță cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, indexul de acumulare este de 5 până la 6 în baza $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ după administrarea de doze repetate de la 5 la 20 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La subiecții vârstnici sănătoși (cu vârste ≥ 65 de ani; $n=20$), expunerea la vortioxetină crește cu până la 27% (C_{max} și ASC), comparativ cu subiecții din grupul de control, tineri sănătoși (cu vârsta ≤ 45 de ani), după administrarea de doze repetate de 10 mg/zi. La pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani trebuie întotdeauna utilizată ca

doză de inițiere cea mai mică doză eficientă de 5 mg vortioxetină o dată pe zi (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se prescrie la pacienții vârstnici, la doze mai mari de 10 mg vortioxetină o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

După administrarea unei doze unice de vortioxetină 10 mg, insuficiența renală estimată utilizând formula Cockcroft-Gault (ușoară, moderată sau severă; n=8 per grup) a determinat creșteri modeste ale expunerii (de până la 30%), comparativ cu corespondenții sănătoși din grupul de control. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, doar o fracțiune mică a vortioxetinei s-a pierdut pe parcursul dializei (ASC și $C_{\max}$ au fost cu 13% și respectiv 27% mai mici; n=8) după administrarea unei doze unice de vortioxetină 10 mg. Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica la subiecți (N = 6-8) cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (criteriile Child-Pugh A, B sau C) a fost comparată cu voluntarii sănătoși. Modificările ASC au fost cu mai puțin de 10% mai mici la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și cu 10% mai mari la cei cu insuficiență hepatică severă. Modificările $C_{\max}$ au fost cu mai puțin de 25% mai mici pentru toate grupurile. Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Genotipuri CYP2D6

Concentrația plasmatică a vortioxetinei a fost aproximativ de două ori mai mare la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6, decât la metabolizatorii rapizi. Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici CYP3A4/2C9 la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6, poate, în mod potențial, să determine o expunere mai mare (vezi pct. 4.5).

La metabolizatorii ultra-rapizi prin intermediul CYP2D6 concentrația plasmatică a vortioxetinei 10 mg/zi a fost situată între valorile obținute în cazul metabolizatorilor rapizi cărora li s-au administrat doze de 5 mg/zi și 10 mg/zi.

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, trebuie luată în considerare o ajustare a dozelor (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica vortioxetinei la pacienții pediatrici cu tulburare depresivă majoră după administrarea o dată pe zi a unei doze zilnice de 5 – 20 mg a fost caracterizată folosind analize de modelare populaționale bazate pe date dintr-un studiu de farmacocinetică (7 – 17 ani) și două studii de eficacitate și siguranță (7 – 17 ani).

Farmacocinetica vortioxetinei la pacienții pediatrici a fost similară cu cea constatată la pacienții adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de vortioxetină în studii de toxicologie generală la șoareci, șobolani și câini a fost în principal asociată cu semne clinice legate de SNC. Acestea au inclus salivă (șobolan și câine), dilatație pupilară (câine) și două cazuri de convulsii la câini în programul de studiu privind toxicitatea generală. A fost stabilită o valoare a dozei fără efect convulsiv, cu o marjă de siguranță corespunzătoare de 5, considerând doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Toxicitatea organică a fost restricționată la rinichi (șobolani) și ficat (șoareci și șobolani). Au fost observate modificări renale la șobolan (glomerulonefrită, obstrucție tubulară renală, depuneri de material cristalin în tubulii renali) și hepatice la șoareci și șobolani (hipertrofie hepatocelulară, necroză hepatocitară, hiperplazie a ductelor biliare, depuneri de material cristalin în ductele biliare) la expuneri de 10 ori mai mari (șoareci) și de 2 ori mai mari (șobolani) decât expunerile la om la doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Aceste observații au fost în principal atribuite obstrucției tubulilor renali și respectiv a ductelor biliare prin depunerea unui material cristalin specific la rozătoare, înrudit cu vortioxetina, și considerat cu risc scăzut la om.

Vortioxetina nu a fost genotoxică într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Vortioxetina nu este considerată cu risc carcinogen la om, în baza rezultatelor unor studii convenționale de 2 ani efectuate la șoareci sau șobolani.

Vortioxetina nu are efect la șobolan asupra fertilității, capacității de împerechere, organelor aparatului reproducător sau morfologiei și motilității spermei. Vortioxetina nu a avut efect teratogen la șobolani sau iepuri, dar a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere în termeni de efecte asupra greutateii fetale și întârziere a osificării la șobolani, în cazul expunerii de mai mult de 10 ori decât expunerea la om la doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Efecte similare au fost observate la iepuri, la o expunere sub-terapeutică.

În studii pre și postnatale efectuate la șobolani, vortioxetina s-a asociat cu o creștere a mortalității puilor, reducere a creșterii masei corporale și întârzieri ale dezvoltării puilor, la doze care nu au determinat toxicitate maternă și la o expunere aferentă similară cu cea obținută la om în urma administrării de vortioxetină 20 mg/zi (vezi pct. 4.6).

Un material derivat din vortioxetină s-a distribuit în laptele femelelor de șobolan care alăptau (vezi pct. 4.6). În studii de toxicitate juvenilă la șobolani toate observațiile legate de tratamentul cu vortioxetină au fost concordante cu cele făcute la animalele adulte.

În urma unor studii de evaluare a riscurilor asupra mediului s-a observat că vortioxetina are potențial de a fi persistentă, bioacumulativă și toxică pentru mediu (risc pentru pești). Cu toate acestea, în cazul utilizării schemelor terapeutice recomandate pacienților, vortioxetina prezintă un risc neglijabil pentru mediul acvatic și terestru (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului (toate concentrațiile)

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză

Amidon glicolat de sodiu

Stearat de magneziu

Film

Irsamla 5 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Irsamla 10 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Irsamla 15 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Irsamla 20 mg comprimate filmate

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton care conține blistere din PVC-PVdC/Al.

Mărimi de ambalaj – cutie cu 28 sau 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3)

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,

Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15552/2024/01-02

15553/2024/01-02

15554/2024/01-02

15555/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024