REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bremisolan 5 mg comprimate filmate
Bremisolan 10 mg comprimate filmate
Bremisolan 15 mg comprimate filmate
Bremisolan 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Bremisolan 5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine vortioxetină 5 mg sub formă de bromhidrat de vortioxetină.
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză 0,43 mg (sub formă de monohidrat).

Bremisolan 10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine vortioxetină 10 mg sub formă de bromhidrat de vortioxetină.

Bremisolan 15 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine vortioxetină 15 mg sub formă de bromhidrat de vortioxetină.
Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză 1,3 mg (sub formă de monohidrat).

Bremisolan 20 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine vortioxetină 20 mg sub formă de bromhidrat de vortioxetină.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat(comprimat)

Bremisolan 5 mg comprimate filmate
Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare galben închis, cu diametrul de aproximativ 5,5 mm.

Bremisolan 10 mg comprimate filmate
Comprimate filmate biconvexe, rotunde, de culoare roz până la portocaliu, marcate cu „Z” în mijlocul unei fețe, cu diametrul de aproximativ 7 mm.

Bremisolan 15 mg comprimate filmate
Comprimate filmate de forma ovală, de culoare galben închis, cu dimensiuni de aproximativ 11,7 × 5,4 mm.

Bremisolan 20 mg comprimate filmate
Comprimate filmate de formă ovală, de culoare roz până la portocaliu, marcate cu o linie mediană pe

ambele fețe, cu dimensiuni de aproximativ 12,5 × 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Bremisolan este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza inițială și cea recomandată pentru Bremisolan este de 10 mg vortioxetină o dată pe zi la adulții cu vârsta sub 65 de ani.
În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, doza poate fi crescută la maxim 20 mg vortioxetină o dată pe zi sau scăzută la minim 5 mg vortioxetină o dată pe zi.

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

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 vortioxetină.

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici
La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani trebuie administrată ca doză iniţială cea mai mică doză eficace de 5 mg vortioxetină o dată pe zi. Se recomandă precauţie la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani atunci când sunt trataţi cu doze mai mari de 10 mg vortioxetină o dată pe zi, deoarece există date limitate (vezi pct. 4.4).

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

Copii şi adolescenţi
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
Bremisolan se administrează pe cale orală. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Utilizare la copii şi adolescenţi

Vortioxetina nu trebuie administrată la copii și adolescenții cu vârsta de 7 – 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 ideației suicidare în mod special la adolescenți, comparativ cu adulții (vezi pct 4.8 și 5.1). În studiile clinice efectuate la copii şi adolescenţi trataţi cu medicamente antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid şi ideaţie suicidară) şi ostilitatea (predominant agresivitate, comportament de tip opozant, furie) au fost observate mai frecvent la aceşti pacienţi decât la cei la care s-a administrat placebo.

Gânduri suicidare/ideaţie suicidară sau agravare clinică
Depresia este asociată cu un risc crescut privind ideaţia suicidară, auto-vătămare şi suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariţia remisiunii semnificative clinic. Deoarece este posibil ca ameliorarea să nu apară pe parcursul primelor câteva săptămâni sau mai mult de tratament, pacienţii trebuie atent monitorizaţi până când apare această ameliorare. Există o experienţă clinică generală privind faptul că riscul suicidar poate să crească în primele stadii ale recuperării.

Pacienţii cu un istoric de evenimente având legătură cu suicidul sau cei care prezintă un grad semnificativ de mare al ideaţiei suicidare înainte de începerea tratamentului sunt cunoscuţi a avea un risc crescut al ideaţiei suicidare sau al tentativelor de suicid şi trebuie monitorizați clinic atent pe parcursul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienţii adulţi cu tulburări psihice a arătat un risc crescut al comportamentului suicidar la pacienţii trataţi cu antidepresive şi cu vârsta sub 25 de ani, comparativ cu placebo.

Supravegherea atentă a pacienţilor şi, mai ales, a celor cu risc suicidar crescut trebuie să însoţească tratamentul, în special la începutul acestuia şi după modificările de doză. Pacienţii (şi aparţinătorii pacienţilor) trebuie să fie alertaţi asupra nevoii de monitorizare a oricărei agravări clinice, comportament sau ideaţie suicidară, precum şi modificări neobişnuite de comportament şi să solicite asistenţă medicală imediat dacă apar aceste simptome.

Convulsii
Convulsiile reprezintă un risc potenţial al medicamentelor antidepresive. Prin urmare, vortioxetina trebuie administrată cu precauţie la pacienţii cu un istoric de convulsii sau la pacienţi cu epilepsie decompensată (vezi pct. 4.5). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul oricărui pacient la care apar convulsii sau la care apare o creştere a frecvenţei 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 SS sau SNM este crescut prin administrarea concomitentă a substanţelor serotoninergic active (inclusiv opioidele și triptanii), medicamente care afectează metabolismul serotoninei (inclusiv IMAO), antipsihotice dar şi alţi antagonişti dopaminergici. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor SS sau SNM (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic includ modificări ale statusului mintal (de exemplu agitaţie, halucinaţii, comă), instabilitate a sistemului nervos autonom (de exemplu tahicardie, labilitate a tensiunii

arteriale, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, incoordonare) şi/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greaţă, vărsături, diaree). Dacă acestea apar, atunci tratamentul cu vortioxetină trebuie întrerupt imediat şi trebuie iniţiat tratament simptomatic.

Manie/hipomanie

Vortioxetina trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu istoric de manie/hipomanie şi trebuie întreruptă administrarea la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

Agresivitate/agitație

Pacienții tratați cu antidepresive, 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 antidepresivelor 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 precauţie la pacienţii la care se administrează anticoagulante şi/sau medicamente cunoscute că afectează funcţia plachetară [de exemplu antipsihotice atipice şi fenotiazine, cele mai multe dintre antidepresivele triciclice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS)] (vezi pct. 4.5), precum şi la pacienţii cunoscuţi a avea predispoziţie sau boli hemoragice.

Hiponatremie

Hiponatremia, probabil din cauza sindromului secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), a fost rar raportată în cazul utilizării antidepresivelor cu efect serotoninergic (ISRS, IRSN). Trebuie luate măsuri de precauţie în cazul pacienţilor cu risc, cum sunt cei vârstnici, pacienţii cu ciroză hepatică sau pacienţii trataţi concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hiponatremie.

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

Glaucom

A fost raportată midriază în asociere cu utilizarea antidepresivelor, 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 de vortioxetină la pacienții vârstnici cu episoade depresive majore. Din acest motiv trebuie luate măsuri de precauţie în cazul pacienţilor cu vârsta ≥65 de ani atunci când sunt trataţi cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2, 4.8 şi 5.2).

Insuficienţă renală sau hepatică

Ținând cont de faptul că subiecții cu insuficiență renală sau hepatică sunt vulnerabili și având în vedere că datele privind utilizarea de vortioxetină la aceste subpopulații sunt limitate, trebuie luate măsuri de precauție când sunt tratați acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Bremisolan conține Sodiu

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

Bremisolan 5 mg comprimate filmate și Bremisolan 15 mg comprimate filmate conțin lactoză.

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Alte medicamente care pot afecta potenţial vortioxetina

IMAO ireversibili neselectivi
Din cauza riscului sindromului serotoninergic, vortioxetina este contraindicată în asociere cu oricare IMAO ireversibil neselectiv. Tratamentul cu vortioxetină nu trebuie iniţiat pentru cel puţin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil neselectiv. Tratamentul cu vortioxetină trebuie întrerupt cu cel puţin 14 zile înainte de iniţierea tratamentului cu un IMAO ireversibil neselectiv (vezi pct. 4.3).

Inhibitor MAO-A reversibil, selectiv (moclobemidă)
Este contraindicată asocierea vortioxetinei cu un inhibitor MAO-A reversibil şi selectiv, cum este moclobemida (vezi pct. 4.3). Dacă această asociere se dovedeşte a fi necesară, medicamentul adăugat trebuie administrat în doză minimă şi sub monitorizare clinică atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

IMAO reversibil, neselectiv (linezolid)
Este contraindicată asocierea vortioxetinei cu un IMAO neselectiv şi slab reversibil, cum este antibioticul linezolid (vezi pct. 4.3). Dacă asocierea se dovedeşte a fi necesară, medicamentul adăugat trebuie administrat în doză minimă şi 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, asocierea de vortioxetină cu inhibitori MAO-B ireversibili, cum sunt selegilina sau rasagilina, trebuie administrată cu precauţie. În cazul utilizării concomitente, 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) şi triptani (inclusiv sumatriptan) poate determina sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

Sunătoare
Administrarea concomitentă a antidepresivelor cu efect serotoninergic şi a remediilor naturale conţinând sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate determina o incidenţă crescută a reacţiilor adverse, inclusiv sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

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

TEC (terapia electroconvulsivantă)
Nu există experienţă clinică privind utilizarea concomitentă a vortioxetinei şi TEC, prin urmare este recomandată precauţie.

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 subiecţi sănătoşi Administrarea concomitentă a determinat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse atunci când bupropion a fost adăugat tratamentului cu vortioxetină decât atunci când vortioxetina a fost adăugată la tratamentul cu bupropion. În funcţie 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 vortioxetină (vezi pct. 4.2).

Inhibitori CYP3A4 şi CYP2C9 și CYP2C19
La subiecţi sănătoşi a fost observată o creştere de 1,3 ori şi respectiv de 1,5 ori a ASC aferentă vortioxetinei atunci când după 6 zile de tratament cu ketoconazol 400 mg/zi (un inhibitor CYP3A4/5 şi al glicoproteinei P), respectiv după 6 zile de tratament cu fluconazol 200 mg/zi (un inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 şi CYP3A4/5) a fost administrată concomitent vortioxetină. Nu este necesară ajustarea dozelor.

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

Interacţiuni în cazul metabolizatorilor lenţi prin intermediul CYP2D6
Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, conivaptan şi mulţi dintre inhibitorii de protează HIV) şi inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt fluconazol şi amiodaronă) la pacienţii metabolizatori lenţi prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 5.2) nu a fost investigată în mod specific, dar se anticipează faptul că va conduce în cazul acestor pacienţi la o creştere a expunerii la vortioxetină mult mai marcată, comparativ cu efectele moderate descrise mai sus.
În cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6, 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.

Inductori ai citocromului P450
La subiecţi sănătoşi 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 funcţie de răspunsul individual al fiecărui pacient, o ajustare a dozelor poate fi luată în considerare dacă un inductor al citocromului P450 cu profil larg (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină) este adăugat tratamentului cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

Alcool
La subiecţi sănătoşi nu au fost observate efecte asupra farmacocineticii vortioxetinei sau etanolului şi afectare semnificativă a funcţiilor 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 pe perioada tratamentului antidepresiv.

Acid acetilsalicilic
La subiecţi sănătoşi nu s-a observat niciun efect al unor doze repetate de acid acetilsalicilic 150 mg/zi asupra farmacocineticii unor doze repetate de vortioxetină.
<u>Potenţialul vortioxetinei de a afecta alte medicamente</u>

Medicamente anticoagulante şi antiagregante plachetare

La subiecţi sănătoşi 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 cocnomitent cu doze stabile de warfarină. De asemenea, la subiecţi sănătoşi 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 doze repetate de vortioxetină a fost adăugat acid acetilsalicilic 150 mg/zi. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauţie atunci când vortioxetina este utilizată concomitent cu anticoagulante orale, medicamente antiagregante plachetare sau medicamente pentru ameliorarea durerii (de exemplu, acid acetilsalicilic (AAS) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), din cauza unui risc potenţial crescut de sângerare, care poate fi atribuit unei interacţiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale citocromului P450
In vitro, vortioxetina nu a prezentat niciun potenţial relevant de inhibiţie sau de inducţie a izoenzimelor citocromului P450 (vezi pct. 5.2).

La subiecţi sănătoşi nu a fost observat niciun efect inhibitor după doze repetate de vortioxetină 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 interacţiuni farmacodinamice. Nu a fost observată o afectare semnificativă a funcţiei 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 concentraţiilor de hormoni sexuali în urma administrării concomitente de vortioxetină cu o combinaţie de contraceptive orale (etinil estradiol 30 µg/levonogestrel 150 µg).

Litiu, triptofan
La subiecţi sănătoşi 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 împreună cu litiu sau triptofan, motiv pentru care utilizarea concomitentă de vortioxetină cu aceste medicamente trebuie efectuată cu precauţie.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi 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-născuţi după utilizarea de către mamă a unui medicament serotoninergic în stadiile avansate ale sarcinii: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii corporale, dificultăţi în alimentare, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, mişcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolenţă şi somn dificil. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectele sindromului de întrerupere a tratamentului, fie de exces în activitatea serotoninergică. În majoritatea cazurilor astfel de complicaţii 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 de hipertensiune arterială pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN). Cu toate că niciun studiu nu a investigat asocierea dintre HPPN şi tratamentul cu vortioxetină, acest risc potenţial nu poate fi exclus, luând în considerare mecanismul de acţiune înrudit (creşterea concentraţiilor

de serotonină).
Vortioxetina trebuie administrată 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 publicate limitate arată că vortioxetina se excretă în cantități mici în laptele matern, cu o doză relativă estimată pentru sugari (RID) sub 2%. Nu s-au observat efecte nocive asociate medicamentului la sugari.

Cu toate acestea, datele clinice disponibile sunt limitate și nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abținerea de la tratamentul cu vortioxetină, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
Studiile de fertilitate efectuate la şobolani masculi şi femele au arătat că nu există niciun efect al vortioxetinei asupra fertilităţii, calităţii spermei şi capacităţii de împerechere (vezi pct. 5.3).
Rapoartele de cazuri înregistrate la om cu medicamente aparţinând clasei farmacologice a antidepresivelor (ISRS) au demonstrat un efect asupra calităţii spermei care este reversibil. Până acum nu a fost observat un impact asupra fertilităţii la om.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Bremisolan nu influenţează sau influenţează în mod neglijabil capacitatea de a conduce vehicule sau a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacţii adverse precum ameţeli, pacienţii trebuie să manifeste precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în special la începutul tratamentului cu vortioxetină sau la schimbarea dozei.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Cea mai frecventă reacţie adversă a fost greaţa. Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel
Reacţiile adverse sunt enumerate mai jos utilizându-se următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100); rare (≥1/10 000 şi <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); cu frecvenţă necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Lista este bazată pe informații provenite din studii clinice și experiența după punerea pe piață.

APARATE, SISTEME ŞI ORGANE	FRECVENŢĂ	REACŢIE 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
	Mai puțin frecvente	Halucinații

	Cu frecvență necunoscută *	Insomnie, agitație, agresivitate (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Tremurături
	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 gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree, Constipație, Vărsături, Dispepsie
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Frecvente	Prurit, inclusiv prurit generalizat Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Transpiraţii nocturne
	Cu frecvență necunoscută*	Angioedem, Urticarie Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută*	Sindrom de întrerupere

* Pe baza cazurilor din experiența după punerea pe piață

Descrierea unor reacţii adverse selectate

Greaţă
Reacţiile adverse au fost în general uşoare sau moderate şi au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacţiile au fost în general tranzitorii şi nu au condus la întreruperea tratamentului. Reacţiile adverse gastrointestinale, cum este greaţa, au apărut mai frecvent la femei decât la bărbaţi.

Pacienţi vârstnici
Pentru doze ≥10 mg vortioxetină o dată pe zi rata de întrerupere rezultată din studii a fost mai mare la pacienţii cu vârsta ≥65 ani.

În cazul dozelor de vortioxetină 20 mg o dată pe zi incidenţa greţurilor şi a constipaţiei a fost mai mare la pacienţii cu vârsta ≥65 ani (42% şi respectiv 15%), decât în cazul pacienţilor cu vârsta <65 ani (27% şi, respectiv, 4%) (vezi pct. 4.4).

Disfuncţie sexuală

În studiile clinice disfuncţia sexuală a fost analizată utilizând Scala Experienței Sexuale Arizona (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 creştere a disfuncţiei sexuale (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
Studii epidemiologice, în principal efectuate la pacienți cu vârsta de 50 de ani şi peste, au demonstrat un risc crescut pentru fracturi osoase în cazul pacienţilor la care s-a administrat un medicament aparţinând claselor farmacologice ale antidepresivelor (ISRS sau ATC). Mecanismul din spatele acestui risc este necunoscut şi nu este cunoscut dacă acest risc este relevant şi pentru vortioxetină.

Copii și adolescenți
Un număr total de 304 copii cu vârsta între 7 și 11 ani și 308 adolescenți cu vârsta 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 controlat 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 ideației 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 utilizarea pe termen lung a fost comparabil cu cel observat în utilizare 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 natura 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 ca amețeală, cefalee, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie, senzații de electrocutrare), tulburări de somn (inclusiv insomnie), greață și/sau vărsături, anxietate, iritabilitate, agitație, oboseală și tremor. Aceste simptome pot apărea în decursul primei săptămâni de întrerupere a administrării vortioxetinei.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile clinice ingestia de doze de vortioxetină în intervalul de 40 mg – 75 mg a determinat agravarea următoarelor reacţii adverse: greaţă, ameţeli legate de postură, diaree, disconfort abdominal, prurit generalizat, somnolenţă şi hiperemie facială tranzitorie.

Experiența după punerea pe piață implică mai ales 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 urma dozelor 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 şi monitorizare corespunzătoare. Este recomandat ca urmărirea clinică să fie făcută într-un departament specializat.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune
Mecanismul de acţiune al vortioxetinei este considerat a avea legătură cu activitatea sa de modulare directă a activităţii receptorilor serotoninergici şi inhibarea transportorului serotoninergic (5-HT). Date non-clinice indică faptul că vortioxetina este antagonist al receptorilor 5-HT3, 5-HT7 şi 5-HT1D, agonist parţial al receptorului 5-HT1B, agonist al receptorului 5-HT1A şi inhibitor al transportorului 5-HT, determinând modularea neurotransmiterii în câteva sisteme, incluzând predominant sistemul serotoninergic dar probabil şi sistemele noradrenergic, dopaminergic, histaminergic, colinergic, GABA-ergic şi glutamatergic. Această activitate multimodală este considerată răspunzătoare pentru efectele de tip antidepresiv şi anxiolitic şi pentru ameliorările privind funcţia cognitivă, învăţare şi memorie, observate în studiile pe animale efectuate cu vortioxetină. Rămâne neclară însă contribuţia fiecărui substrat în profilul farmacodinamic observat şi trebuie avută precauţie 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 (^{11}C-MADAM sau ^{11}C-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 5 mg/zi, 65% la 10 mg/zi şi a crescut la peste 80% la 20 mg/zi.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Eficacitatea şi siguranţa vortioxetinei a fost studiată în tulburarea depresivă majoră (TDM) într-un program clinic care a inclus mai mult de 6 700 de pacienţi, dintre care mai mult de 3 700 au fost trataţi cu vortioxetină în studii pe termen scurt (≤ 12 săptămâni). Au fost realizate douăsprezece studii dubluorb, controlate placebo, cu durata de 6/8 săptămâni, cu doză fixă, pentru a investiga eficacitatea vortioxetinei pe termen scurt în TDM la adulţi (incluzând vârstnicii). Eficacitatea vortioxetinei a fost demonstrată cel puţin la o doză terapeutică în 9 din 12 studii, demonstrând o diferenţă de cel puţin 2 puncte faţă de placebo a scorurilor totale pe Scala de Evaluare a Depresiei Montgomery şi Åsberg (MADRS) sau Scala Hamilton de Evaluare a Depresiei 24-item (HAM-D24). Aceasta a fost susţinută de relevanţa clinică demonstrată prin proporţia respondenţilor şi a celor cu remisiune, precum şi ameliorările scorurilor pe scalele Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). Eficacitatea vortioxetinei creşte cu creşterea dozei.

Efectul observat în studiile individuale a fost susţinut de către meta-analiza (MMRM) modificării medii faţă de debutul studiului a scorului total MADRS în săptămâna 6/8 în studiile pe termen scurt, controlate placebo, efectuate la adulţi. În cadrul meta-analizei, în general în studii diferenţa medie faţă de placebo a fost semnificativă statistic: -2,3 puncte ($p = 0,007$), -3,6 puncte ($p < 0,001$) şi -4,6 puncte ($p < 0,001$) pentru dozele de 5, 10 respectiv 20 mg/zi; doza de 15 mg/zi nu s-a separat faţă de placebo în cadrul meta-analizei, dar diferenţa medie faţă de placebo a fost de -2,6 puncte. Eficacitatea vortioxetinei este susţinută de analiza grupului de respondenţi, în care proporţia respondenţilor 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).

Eficacitatea vortioxetinei 10 sau 20 mg/zi a fost în plus demonstrată într-un studiu comparativ de 12 săptămâni, dublu-orb, în doză flexibilă, versus agomelatină 25 sau 50 mg/zi la pacienţi cu TDM.

Vortioxetina a fost semnificativ statistic superioară agomelatinei, determinată prin ameliorarea scorului total MADRS şi susţinută de relevanţa clinică demonstrată prin proporţia respondenţilor şi a pacienţilor cu remisiune, precum şi prin ameliorarea CGI-I.

Menţinere
Menţinerea eficacităţii antidepresive a fost demonstrată într-un studiu de prevenire a recăderii. Pacienţii aflaţi în remisiune după un tratament iniţial cu vortioxetină, cu protocol deschis, efectuat pe o perioadă de 12 săptămâni, au fost randomizaţi pentru a primi protocol dublu-orb vortioxetină 5 sau 10 mg/zi, sau placebo, pentru o perioadă de cel puţin 24 de săptămâni (24 până la 64 de săptămâni) fiind analizaţi din punct de vedere al apariţiei recăderii. Vortioxetina a fost superioară (p=0,004) faţă de placebo în analiza rezultatului primar, 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 placebo decât în grupul cu vortioxetină.

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

Pacienţi cu depresie severă sau cu depresie şi simptome intense de anxietate
Vortioxetina a demonstrat de asemenea eficacitate la pacienţi cu depresie severă (scor total iniţial MADRS ≥ 30) precum şi la pacienţi depresivi cu simptome intense de anxietate (scor total iniţial HAM-A ≥ 20), în studiile pe termen scurt efectuate la adulţi (diferenţa medie generală faţă de placebo a scorului total MADRS la săptămâna 6/8 a variat de la 2,8 la 7,3 puncte, respectiv de la 3,6 la 7,3 puncte (analiza MMRM)). În studiul special efectuat asupra vârstnicilor vortioxetina a fost de asemenea eficientă la aceşti pacienţi.

Menţinerea eficacităţii antidepresive a fost de asemenea demonstrată în această populaţie de pacienţi 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 placebo.

Vortioxetina a avut un efect semnificativ statistic comparativ cu placebo în testul Digit Symbol Substitution Test (DSST), variația fiind de la Δ = 1,75 (p = 0,019) până la 4,26 (p <0,0001) în cele 2 studii la adulți și Δ = 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 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 dimensiune 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 placebo cu 5,1 puncte (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

-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).

Siguranţa şi tolerabilitatea
Siguranţa şi tolerabilitatea vortioxetinei au fost stabilite în studiile pe termen scurt şi lung pentru intervalul de doze de la 5 la 20 mg/zi. Pentru informaţii privind reacțiile adverse vezi pct. 4.8.

Vortioxetina nu creşte incidenţa insomniei sau somnolenţei, comparativ cu placebo.

În studiile clinice de lungă sau scurtă durată controlate placebo, potenţialele simptome de întrerupere au fost în mod sistematic evaluate după întreruperea bruscă a tratamentului cu vortioxetină. Nu au existat diferenţe clinic relevante faţă de placebo cu privire la incidenţa sau natura simptomelor de 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 şi lungă durată efectuate cu vortioxetină, incidenţa reacţiilor adverse de natură sexuală raportate de către pacient a fost scăzută şi similară cu placebo. În studiile în care s-a utilizat Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), incidenţa disfuncţiilor sexuale secundare tratamentului (treatment-emergent sexual dysfunction – TESD) şi scorul total ASEX au demonstrat că nu există diferenţă clinic relevantă faţă de placebo cu privire la simptomele disfuncţiei sexuale la dozele de vortioxetină de 5 până la 15 mg/zi. Pentru doza de 20 mg/zi a fost observată o creştere a TESD comparativ cu placebo (o diferenţă a incidenţei de 14,2%, 95% IÎ [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) în raport cu escitalopram la pacienții tratați pentru 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 10-20 mg/zi a avut o TESD seminificativ statistic mai mică decât escitalopram 10-20 mg/zi, măsurat 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 vortioxetină (162 (74,7%)) în comparație cu grupul escitalopram (137 (66,2%)) în săptămâna 8 (OR 1,5 p = 0,057). Efectul antidepresiv a fost menținut în ambele grupuri de tratament.

În studiile clinice de scurtă şi de lungă durată vortioxetina nu are efect, comparativ cu placebo, asupra greutăţii corporale, frecvenţei cardiace sau tensiunii arteriale.

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

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

Copii şi adolescenţi
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, în studiul pentru adolescenți N=777) și au fost randomizați doar pacienții non - responder 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 ale vortioxetină 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 pentru fluoxetină. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în grupurile de tratament cu vortioxetină au fost greață, cefalee, vărsături, amețeli și dureri abdominale. Incidența grețurilor, a vărsăturilor și a durerilor abdominale a fost mai mare în grupurile de vortioxetină decât în grupul placebo. Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate ca reacții adverse în timpul perioadei introductive 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%]). Ideația suicidară și comportamentul suicidar 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 placebo-ului 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. Ideația și comportamentul suicidar au fost raportate ca evenimente adverse atât pe durata perioadei introductive 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%]). Ideația 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).

Agenţia Europeană a Medicamentelor a renunțat la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor în tulburarea depresivă majoră cu medicamentul de referință care conține vortioxetină la copiii cu vârsta mai mică de 7 ani (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrare orală vortioxetina este lent dar bine absorbită, iar concentraţia plasmatică maximă este atinsă între 7 şi 11 ore. După 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).

Distribuţie
Volumul mediu de distribuţie (V_{se}) este de 2 600 l, indicând o distribuţie extravasculară extensivă. Vortioxetina este legată în proporţie mare de proteinele plasmatice (98 până la 99%), iar legarea pare a fi independentă de concentraţiile plasmatice ale acesteia.

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

În studiile de interacţiune 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 şi inhibitor pentru P-gp. Metabolitul major al vortioxetinei este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare mediu şi clearance-ul oral sunt de 66 ore şi, respectiv, de 33 l/oră. Aproximativ 2/3 din metabolitul inactiv al vortioxetinei este excretat pe cale urinară şi aproximativ 1/3 în materiile fecale. Vortioxetina este excretată în materiile fecale în cantităţi neglijabile. Concentraţia plasmatică de echilibru este atinsă în aproximativ 2 săptămâni.

Liniaritate/Non-liniaritate
Farmacocineticile sunt liniare şi independente de timp în intervalul de doză studiat (de la 2,5 la 60 mg/zi).În concordanţă cu timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare, indexul de acumulare este de 5 până la 6, pe baza $ASC_{0\text{-}24\ ore}$, după doze repetate de la 5 la 20 mg/zi.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
La subiecţi vârstnici sănătoşi (cu vârsta ≥ 65 de ani; n=20), expunerea la vortioxetină creşte cu până la 27% (C_{max} și ASC) comparativ cu subiecţii, de control, tineri sănătoşi (cu vârsta ≤ 45 de ani), după doze repetate de 10 mg/zi. La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani trebuie întotdeauna utilizată ca doză de iniţiere cea mai mică doză eficientă de 5 mg vortioxetină o dată pe zi. (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, trebuie avută precauţie atunci când se prescrie la pacienţii vârstnici, la doze mai mari de 10 mg vortioxetină o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă renală
După o singură doză de vortioxetină 10 mg, insuficienţa renală estimată utilizând formula Cockcroft-Gault (uşoară, moderată sau severă; n=8 per grup) a determinat creşteri modeste ale expunerii (de până la 30%) comparativ cu corespondenţii sănătoşi de control. La pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, doar o fracţiune mică a vortioxetinei s-a pierdut pe parcursul dializei (ASC şi C_{max} au fost cu 13% şi, respectiv, 27% mai mici; n=8) după o singură doză de vortioxetină 10 mg. Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

La metabolizatorii ultra-rapizi prin intermediul CYP2D6 concentraţia plasmatică a vortioxetinei 10 mg/zi a fost între valorile obţinute în cazul metabolizatorilor rapizi, la doze de 5 mg/zi şi 10 mg/zi. În funcţie 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 siguranţă

Administrarea de vortioxetină în studii de toxicologie generală la şoareci, şobolani şi câini a fost în principal asociată cu semne clinice legate de SNC. Acestea au inclus salivaţie (şobolan şi câine), dilataţie pupilară (câine) şi două cazuri de convulsii la câini în programul de studiu privind toxicitatea generală. A fost stabilit un nivel fără efect convulsiv, cu o marjă de siguranţă corespunzătoare de 5, considerând doza terapeutică maxim recomandată de 20 mg/zi. Toxicitatea organică a fost restricţionată la rinichi (şobolani) şi ficat (şoareci şi şobolani). Au fost observate modificări renale la şobolan (glomerulonefrită, obstrucţie tubulară renală, depuneri de material cristalin în tubulii renali) şi hepatice la şoareci şi şobolani (hipertrofie hepatocelulară, necroză hepatocitară, hiperplazie a ductelor biliare, depuneri de material cristalin în ductele biliare) la expuneri de 10 ori mai mari (şoareci) şi de 2 ori mai mari (şobolani) decât expunerile la om la doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Aceste observaţii au fost în principal atribuite obstrucţiei tubulilor renali şi, respectiv, a ductelor biliare, prin depunerea unui material cristalin specific la rozătoare, înrudit cu vortioxetina, şi considerat cu risc scăzut la om.

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

Vortioxetina nu este considerată cu risc carcinogen la om în baza rezultatelor unor studii convenţionale de 2 ani efectuate la şoareci sau şobolani.

Vortioxetina nu are efect la şobolan asupra asupra fertilităţii, capacităţii de împerechere, organelor de reproducere sau morfologiei şi motilităţii spermei. Vortioxetina nu a avut efect teratogen la şobolani sau iepuri, dar a fost observată toxicitate asupra funcţiei de reproducere în termeni de efecte asupra greutăţii fetale şi întârziere a osificării la şobolani, 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 la şobolani pre şi postnatale, vortioxetina s-a asociat cu o creştere a mortalităţii în rândul puilor, reducerea creşterii masei corporale şi întârzieri ale dezvoltării puilor, la doze care nu au determinat toxicitate maternă şi cu o expunere aferentă similară cu cea obţinută la om în urma administrării de vortioxetină 20 mg/zi (vezi pct. 4.6).

Un material derivat din vortioxetină s-a distribuit în laptele şobolanilor care alăptau (vezi pct. 4.6). În studii de toxicitate juvenilă la şobolani toate observaţiile legate de 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 pacienților cărora li se recomandă utilizarea de vortioxetină, prezintă un risc neglijabil pentru mediul acvatic și terestru (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Manitol (E421)
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză

Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu (E470b)
Acid ascorbic
Acid citric

Bremisolan 5 mg comprimate filmate
Film Opadry TF 266F220001 Yellow
Hipromeloză
Macrogol 6000
Talc
Lactoză monohidrat
Oxid galben de fer (E172)

Bremisolan 10 mg comprimate filmate
Film TF 265F240078 Pink
Hipromeloză
Macrogol 6000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)

Bremisolan 15 mg comprimate filmate
Film TF 266F220001 Yellow
Hipromeloză
Macrogol 6000
Talc
Lactoză monohidrat
Oxid galben de fer (E172)

Bremisolan 20 mg comprimate filmate
Film Opadry TF 265F240078 Pink
Hipromeloză
Macrogol 6000
Talc
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al: 14, 28, 56 și 98 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
Lannach, Styria 8502
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

17003/2026/01-04
17004/2026/01-04
17005/2026/01-04
17006/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026