

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Δ Vortiflex 5 mg, film tableta
Δ Vortiflex 10 mg, film tableta
Δ Vortiflex 20 mg, film tableta

INN: vortioksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vortiflex 5 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 5 mg vortioksetina (u obliku vortioksetin hidrobromida).

Vortiflex 10 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 10 mg vortioksetina (u obliku vortioksetin hidrobromida).

Vortiflex 20 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 20 mg vortioksetina (u obliku vortioksetin hidrobromida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Vortiflex 5 mg, film tableta

Roza, ovalna (10,5 mm x 5 mm), bikonveksna film tableta sa utisnutim „5“ na jednoj strani.

A

Vortiflex 10 mg, film tableta

Žuta, ovalna (13,3 mm x 6,2 mm), bikonveksna film tableta sa utisnutim „10“ na jednoj strani.

Vortiflex 20 mg, film tableta

Tamno crvena, ovalna (17 mm x 8 mm), bikonveksna film tableta sa utisnutim „20“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vortioksetin je indikovano za liječenje velikih depresivnih epizoda kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna i preporučena doza lijeka vortioksetin je 10 mg vortioksetina jednom dnevno kod odraslih osoba mlađih od 65 godina.

Zavisno od individualnog odgovora bolesnika, doza se može povećati do maksimalno 20 mg vortioksetina jednom dnevno ili smanjiti na minimalno 5 mg vortioksetina jednom dnevno.

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

Prekid liječenja

Može se razmotriti postepeno smanjenje doze kako bi se izbjegla pojava simptoma prestanka liječenja (vidjeti dio 4.8). Međutim, nema dovoljno podataka za pružanje specifičnih preporuka za raspored postepenog smanjenja doze za bolesnike liječene ovim lijekom.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

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

Inhibitori citokroma P450

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

Induktori citokroma P450

Zavisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagođavanje doze vortiooksetina, ako se liječenju vortiooksetinom doda induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Vortiooksetin se ne smije primjenjivati kod pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) jer nije dokazana efikasnost (vidjeti dio 5.1). Bezbjednost vortiooksetina kod pedijatrijskih bolesnika opisana je u dijelovima 4.4, 4.8 i 5.1.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Vortiflex je namijenjen za peroralnu primjenu.

Film tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane.

Za one bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, na tržištu mogu biti dostupni drugi lijekovi koji sadrže vortiooksetin u prikladnijim farmaceutskim oblicima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena sa neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) ili sa selektivnim MAO-A inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Vortiooksetin se ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata u dobi od 7 do 17 godina sa velikim depresivnim poremećajem (MDD), jer nije dokazana efikasnost (vidjeti dio 5.1). Uopšteno, profil neželjeni efekata vortiooksetina kod adolescenata bio je sličan onome zapaženom kod odraslih, sa izuzetkom veće incidence događaja povezanih sa bolovima u abdomenu i suicidalnih ideja kod adolescenata u poređenju sa odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata češće je zapaženo ponašanje povezano sa samoubistvom (pokušaj samoubistva i suicidalne misli) i netrpeljivost (najviše agresija, opozicijsko ponašanje, bijes) kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima, nego u onih koji su primali placebo.

Samoubistvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i samoubistva (događaji povezani sa samoubistvom). Ovaj rizik traje dok se ne dogodi značajna remisija. S obzirom na to da se poboljšanje možda neće javiti tokom prvih nekoliko nedelja liječenja ili više, bolesnike treba pažljivo nadzirati dok se ne dogodi takvo poboljšanje. Uopšteno, kliničko iskustvo je da se rizik od samoubistva može povećati u ranim stadijima oporavka.

Poznato je da bolesnici sa anamnezom događaja povezanih sa samoubistvom ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja imaju veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva te bi trebali biti pažljivo praćeni tokom liječenja. Meta analiza placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepresiva kod odraslih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja sa antidepresivima u poređenju sa placebom kod bolesnika mlađih od 25 godina.

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

Epileptični napadi

Epileptični napadi su potencijalni rizik sa antidepresivima. Stoga liječenje vortiksetinom treba započeti oprezno kod bolesnika sa anamnezom epileptičnih napada ili kod bolesnika sa nestabilnom epilepsijom (vidjeti dio 4.5).

Liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji razvije epileptične napade ili kod koga se poveća učestalost epileptičnih napada.

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

Sa vortiksetinom se mogu javiti serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptični maligni sindrom (NMS), stanja koja su potencijalno životno ugrožavajuća. Rizik od SS-a ili NMS-a se povećava sa istovremenom primjenom serotonergičkih aktivnih supstanci (uključujući opioide i triptane), lijekova koji sprječavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI-e), antipsihotika i drugih antagonista dopamina. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma SS-a ili NMS-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

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

Manija/hipomanija

Vortiksetin treba primjenjivati sa oprezom kod bolesnika sa anamnezom manije/hipomanije te liječenje treba prekinuti kod svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Agresija/agitacija

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

Krvarenje

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

Hiponatremija

Rijetko je prijavljena hiponatremija sa primjenom antidepresiva sa serotonergičkim efektom (SSRI-i, SNRI-i), vjerovatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Potreban je oprez kod rizičnih bolesnika, kao što su stariji, bolesnici sa cirozom jetre ili bolesnici istovremeno liječeni lijekovima za koje je poznato da prouzrokuju hiponatremiju.

Treba razmotriti prekid liječenja vortiksetinom kod bolesnika sa simptomatskom hiponatremijom te započeti odgovarajuću medicinsku intervenciju.

Glaukom

Midrijaza je prijavljena u vezi sa upotrebom antidepresiva, uključujući vortiksetin. Taj midrijatički efekat može suziti očni ugao dovodeći do povećanja intraokularnog pritiska i glaukoma zatvorenog ugla. Savjetuje se oprez pri propisivanju vortiksetina bolesnicima sa povišenim intraokularnim pritiskom ili onima sa rizikom od akutnog glaukoma uskog ugla.

Stariji

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

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

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

Lijek sadrži natrijum

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

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Vortiooksetin se opširno metabolizuje u jetri primarno oksidacijom, katalizovanom sa CYP2D6 i u manjem opsegu sa CYP3A4/5 i CYP2C9 (vidjeti dio 5.2).

Mogućnost da drugi lijekovi utiču na vortiooksetin

Ireverzibilni neselektivni MAOI-i

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

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

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

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

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

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

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

Serotonergički lijekovi

Istovremena primjena lijekova sa serotonergičkim efektom npr. opioda (uključujući tramadol) i triptana (uključujući sumatriptan) može dovesti do serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Kantarion

Istovremena primjena antidepresiva sa serotonergičkim efektom i biljnih preparata koji sadržavaju kantarion (*Hypericum perforatum*) može rezultovati većom incidencom neželjeni efekata, uključujući serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji snižavaju prag epileptičkih napada

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

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ne postoji kliničko iskustvo sa istovremenom primjenom vortiooksetina i EKT-a, stoga se savjetuje oprez.

Inhibitori CYP2D6

Izloženost vortiooksetinu povećala je površinu ispod krivulje (AUC) 2,3 puta kada je vortiooksetin 10 mg/dan bio istovremeno primijenjen sa bupropionom (snažnim inhibitorom CYP2D6) 150 mg dvaput dnevno tokom 14 dana u zdravih ispitanika. Istovremena primjena rezultovala je većom incidencijom neželjeni efekata kada se bupropion dodao vortiooksetinu nego kad se vortiooksetin dodao bupropionu. Zavisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortiooksetina ako će se snažni inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) dodati liječenju vortiooksetinom (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C9 i CYP2C19

Kada je vortiooksetin istovremeno primijenjen nakon 6 dana primjene ketokonazola 400 mg/dan (inhibitor CYP3A4/5 i P-glikoproteina) ili nakon 6 dana flukonazola 200 mg/dan (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5) kod zdravih ispitanika, zapaženo je povećanje od 1,3 odnosno 1,5 puta u AUC-u vortiooksetina. Nije potrebna prilagođavanje doze.

Nije zapažen inhibitoryni efekat jedne doze od 40 mg omeprazola (inibitor CYP2C19) na farmakokinetiku višekratnih doza vortiooksetina kod zdravih ispitanika.

Interakcije kod slabih metabolizatora CYP2D6

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

Induktori citokroma P450

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

Alkohol

Nije bio zapažen efekat na farmakokinetiku vortiooksetina ili etanola kao ni značajno pogoršanje kognitivne funkcije u poređnju placebom, kada su pojedinačne doze vortiooksetina od 20 mg ili 40 mg bile istovremeno primijenjene sa pojedinačnom dozom etanola (0,6 g/kg) kod zdravih ispitanika. Međutim, unos alkohola se ne savjetuje tokom liječenja antidepresivima.

Acetilsalicilatna kiselina

Nije zapažen efekat višekratnih doza acetilsalicilatne kiseline od 150 mg/dan na farmakokinetiku višekratnih doza vortiooksetina kod zdravih ispitanika.

Mogućnost da vortiooksetin utiče na druge lijekove

Antikoagulansi i antitrombotični lijekovi

Nisu zapaženi značajni efekti u odnosu na placebo na INR, vrijednosti protrombina ili R-/S-varfarina u plazmi nakon istovremene primjene višekratnih doza vortiooksetina i stabilnih doza varfarina kod zdravih ispitanika. Takođe, nije zapažen značajni inhibitoryni efekat u odnosu na placebo na agregaciju trombocita ili farmakokinetiku acetilsalicilatne ili salicilatne kiseline, kada je acetilsalicilatna kiselina 150 mg/dan istovremeno primijenjena nakon višestrukih doza vortiooksetina kod zdravih ispitanika. Međutim, treba biti oprezan kada se vortiooksetin primjenjuje u kombinaciji sa oralnim antikoagulantima ili antitrombotičnim lijekovima ili lijekovima koji se koriste za ublažavanje bolova (npr. acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili nesteroidni protivupalni lijekovi (NSAID)) zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, što se može pripisati farmakodinamičkoj interakciji (vidjeti dio 4.4).

Supstrati citokroma P450

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

Nakon primjene višekratnih doza vortiooksetina kod zdravih ispitanika nije zapažen inhibitoryni efekat za izoenzime CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kofein) ili CYP2D6 (dekstrometorfan) citokroma P450.

Nisu zapažene farmakodinamičke interakcije. Nije bilo zapaženo značajno pogoršanje kognitivne funkcije u poređenju sa placebom, nakon istovremene primjene vortiooksetina i jedne doze od 10 mg diazepama. Nisu bili zapaženi značajni efekti na nivo polnih hormona u poređenju sa placebom, nakon istovremene primjene vortiooksetina i kombinacije oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Litijum, triptofan

Nije zapažen klinički relevantan efekat tokom izloženosti litijumu u stanju dinamičke ravnoteže nakon istovremene primjene sa višekratnim dozama vortiooksetina kod zdravih ispitanika. Međutim, bilo je slučajeva

pojačanih efekata kada su se antidepresivi sa serotonergičkim efektom davali zajedno sa litijumom ili triptofanom; stoga se istovremena primjena vortiooksetina sa ovim lijekovima treba provoditi sa oprezom.

Interferencija sa pregledom urina na droge

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni vortiooksetina kod trudnica.

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

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

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

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

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

Dojenje

Dostupni podaci kod životinja pokazuju da se vortiooksetin/metaboliti vortiooksetina izlučuju u mlijeko.

Očekivano je da će se vortiooksetin izlučiti u majčino mlijeko kod ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

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

Plodnost

Ispitivanja plodnosti kod muških i ženskih štakora nisu pokazale efekte vortiooksetina na plodnost, kvalitet sperme ili sposobnost parenja (vidjeti dio 5.3)

Prikazi slučajeva kod ljudi o lijekovima iz srodne farmakološke grupe antidepresiva (SSRI-i) su pokazali reverzibilni efekat na kvalitet sperme. Uticaj na plodnost kod ljudi do sada nije zapažen.

4.7 Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Ovaj lijek ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Međutim, kako su prijavljeni neželjeni efekti sa primjenom vortiooksetina kao što je vrtoglavica, bolesnici bi trebali biti oprezni pri upravljanju vozilima ili opasnim mašinama, posebno pri početku liječenja vortiooksetinom ili pri promjeni doze.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešći neželjeni efekat bila je mučnina.

Tablični popis neželjeni efekata

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

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SISTEMA	UČESTALOST	NEŽELJENI EFEKAT
Poremećaji imunološkog sistema	Nepoznato*	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato*	Hiperprolaktinemija, u nekim slučajevima povezana sa galaktorejom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato*	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Neuobičajeni snovi
	Nepoznato*	Nesanica
	Nepoznato*	Agitacija, agresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Često	Omaglica
	Manje često	Tremor
	Nepoznato*	Serotoninski sindrom, glavobolja, akatizija, bruksizam, trizmus, sindrom nemirnih nogu
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid
	Rijetko	Midrijaza (koja može dovesti do akutnog glaukoma uskog ugla - vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvnih sudova	Manje često	Navale crvenila
	Nepoznato*	Krvarenje (uključujući kontuziju, ekhimozu, epistaksu, gastrointestinalno ili vaginalno krvarenje)
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proliv, konstipacija, povraćanje, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pruritus, uključujući generalizirani pruritus, hiperhidroza
	Manje često	Noćno znojenje
	Nepoznato*	Angioedem, urtikarija, osip
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato*	Sindrom povlačenja

* Na osnovu slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih neželjenih efekata

Mučnina

Neželjeni efekti su bili obično blagi ili umjereni te su se javili unutar prve dvije nedelje liječenja. Reakcije su obično bile prolazne te uopšteno nisu vodile do prekida terapije. Gastrointestinalni neželjeni efekti kao što je mučnina pojavljivali su se češće kod žena nego kod muškaraca.

Stariji bolesnici

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

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

Polna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima je polna disfunkcija bila ocjenjena Arizona ljestvicom polnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX)). Pokazano je da nema razlike u poređenju sa placebom za doze od 5 do 15 mg. Međutim, doza od 20 mg vortiksetina je bila povezana sa povećanjem polne disfunkcije (vidjeti dio

5.1). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi polne disfunkcije sa dozama vortioksetina ispod 20 mg.

Efekat grupe

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

Pedijatrijska populacija

Ukupno 304 djece u dobi od 7 do 11 godina i 308 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) liječeno je vortioksetinom u dva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja. Uopšteno, profil neželjeni efekata vortioksetina kod djece i adolescenata bio je sličan onome zapaženome kod odraslih, sa iznimkom veće incidence događaja povezanih sa bolovima u abdomenu i veće incidence suicidalnih ideja posebno kod adolescenata, u poređenju sa odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.1).

Provedena su dva dugoročna, otvorena proširena ispitivanja sa dozama vortioksetina od 5 do 20 mg/dan i sa trajanjem liječenja od 6 mjeseci (N=662) odnosno 18 mjeseci (N=94). Sveukupno, profil bezbjednosti i podnošljivosti vortioksetina u pedijatrijskoj populaciji nakon dugoročne primjene bio je usporediv sa onim što je uočeno nakon kratkoročne primjene.

Simptomi nakon prestanka liječenja vortioksetinom

U kliničkim ispitivanjima simptomi prestanka liječenja sistemski su procjenjivani nakon naglog prekida liječenja vortioksetinom. Nije bilo klinički značajne razlike u odnosu na placebo u incidenciji ili prirodi simptoma prestanka liječenja vortioksetinom (vidjeti dio 5.1). Slučajevi koji opisuju simptome prestanka liječenja prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet i uključivali su simptome kao što su omaglica, glavobolja, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju, osjećaje poput električnog udara), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu), mučnina i/ili povraćanje, anksioznost, razdražljivost, agitacija, umor i tremor. Ovi se simptomi mogu pojaviti unutar prve nedelje nakon prekida uzimanja vortioksetina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Primjena vortioksetina u kliničkim ispitivanjima u rasponu doze od 40 mg do 75 mg prouzrokovala je pogoršanje sljedećih neželjenih efekata: mučnine, posturalne omaglice, proliva, abdominalne nelagode, generaliziranog pruritusa, somnolencije i navale crvenila.

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

Iskustvo sa predoziranjem vortioksetinom iznad 80 mg je ograničeno. Nakon doza nekoliko puta većih od raspona terapijske doze, prijavljeni su događaji epileptičnih napada i serotoniniskog sindroma.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

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

Mehanizam djelovanja

Smatra se da je mehanizam djelovanja vortiooksetina povezan sa direktnom modulacijom aktivnosti serotonergičkih receptora i inhibicijom transportera serotonina (5-HT). Neklinički podaci upućuju na to da je vortiooksetin antagonist receptora 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, djelimični agonist receptora 5-HT_{1B}, agonist receptora 5-HT_{1A} i inhibitor transportera 5-HT, što vodi do modulacije neurotransmisije u nekoliko sistema, uključujući pretežno serotoninski ali vjerojatno takođe noradrenergički, dopaminski, histaminski, acetilkolinški, GABAergički i glutamatni sistem. Smatra se da je ova multimodalna aktivnost odgovorna za efekte slične antidepresivnim i anksiolitičkim efektima i za poboljšanje kognitivne funkcije, učenja i pamćenja što je zapaženo sa vortiooksetinom u ispitivanjima na životinjama. Međutim, tačan doprinos efekta na pojedinačne ciljne receptore u zapaženom farmakodinamičkom profilu ostaje nejasan i oprez je potreban kada se ekstrapoliraju podaci sa životinja na čovjeka.

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

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

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

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

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

Održavanje

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

Starije osobe

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

Bolesnici sa teškom depresijom ili sa depresijom i visokim nivoima simptoma anksioznosti

Kod teško depresivnih bolesnika (početna vrijednost MADRS ukupni rezultat ≥ 30) te kod depresivnih bolesnika sa visokim nivoom simptoma anksioznosti (početna vrijednost HAM-A ukupni rezultat ≥ 20) vortiooksetin je, takođe, pokazao efikasnost u kratkoročnim ispitivanjima kod odraslih (ukupna srednja razlika od placeba u ukupnom rezultatu na MADRS u 6/8 nedelji se kretala od 2,8 do 7,3 boda, odnosno 3,6 do 7,3 boda (MMRM analiza)). U ispitivanju posvećenim starijim je vortiooksetin također bio efikasan u ovih bolesnika.

Održavanje antidepressivne efikasnosti je bilo pokazano u ovoj grupi bolesnika u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa.

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

Efikasnost vortiooksetina (5-20 mg/dan) kod bolesnika sa MDD-om je ispitivana u 2 kratkoročna placebo kontrolisana ispitivanja kod odraslih i 1 kratkoročnom placebo kontrolisanom ispitivanju kod starijih osoba.

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

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

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

Podnošljivost i bezbjednost

Bezbjednost i podnošljivost vortiooksetina ustanovljene su u kratkoročnim i dugoročnim ispitivanjima kroz raspon doza od 5 do 20 mg/dan. Za informacije o neželjenim efektima, vidjeti dio 4.8. Vortiooksetin nije povećao incidencu nesanice ili somnolencije, u odnosu na placebo.

U kliničkim kratkoročnim i dugoročnim placebo kontrolisanim ispitivanjima, mogući simptomi prestanka liječenja bili su sistemno procjenjivani nakon naglog prekida liječenja vortiooksetinom. Nije bilo klinički relevantne razlike u poređenju sa placebo u incidenciji ili prirodi simptoma prestanka liječenja, bilo nakon kratkoročnog (6-12 nedelja) ili dugoročnog (24-64 nedelje) liječenja vortiooksetinom.

Incidenca samoprijavljenih polnih neželjenih efekata bila je niska te slična onoj sa placebo u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima sa vortiooksetinom. U ispitivanjima koja su se koristila Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale*, (ASEX)), incidenca polne disfunkcije koja se javila tokom liječenja (engl. *treatment-emergent sexual dysfunction*, TESD) te ukupni rezultat ASEX-a, nisu pokazali klinički relevantne razlike u odnosu na placebo po pitanju simptoma polne disfunkcije pri dozama vortiooksetina od 15 mg/dan. Zapaženo je povećanje polne disfunkcije koja se javila tokom liječenja u poređenju sa placebo (razlika u incidenciji od 14,2%, 95% CI [1,4, 27,0]) za doze od 20 mg/dan.

Efekat vortiooksetina na polnu funkciju dodatno je procijenjen u 8-nedjeljnom, dvostruko slijepom, poredbenom ispitivanju fleksibilnih doza (n=424) naspram escitaloprama kod bolesnika liječenih SSRI-jem (citalopram, paroksetin ili sertralin) tokom najmanje šest nedjelja, sa niskim nivoom depresivnih simptoma (početne vrijednosti CGI-S ≤ 3) i TESD-om izazvanim prethodnim liječenjem SSRI-jem. Vortiooksetin od 10 do 20 mg dnevno imao je značajno manje TESD-a nego escitalopram od 10 do 20 mg dnevno, mjereno promjenom ukupnog rezultata na upitniku o promjenama polne funkcije (engl. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* - CSFQ-14) (2,2 boda, $p=0,013$) u 8. nedjelji. Udio ispitanika sa odgovorom nije se značajno razlikovao između grupe koja je primala vortiooksetin (162 (74,7%)) i one koja je primala escitalopram (137 (66,2%)) u 8. nedjelji (OR 1,5 ($p=0,057$)). U obje grupe održan je antidepresivni efekat.

Vortiooksetin nije imao efekat u odnosu na placebo na tjelesnu težinu, brzinu rada srca ili krvni pritisak u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima.

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

Vortiooksetin nije pokazao nikakav klinički značajan efekat na parametre EKG-a, uključujući QT, QTc, PR i QRS intervale kod bolesnika sa MDD. U temeljnom ispitivanju QTc-a kod zdravih ispitanika pri dozama do 40 mg dnevno, nije zapažen potencijal za produženje QTc intervala.

Pedijatrijska populacija

Provedena su dva kratkoročna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja efikasnost i bezbjednosti, fiksnih doza (vortiooksetin 10 mg/dan i 20 mg/dan) sa aktivnim referentnim komparatorom (fluoksetin), jedno kod djece u dobi od 7 do 11 godina sa MDD-om i jedno kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina sa MDD-om. Ispitivanja su uključivala 4-nedjeljno jednostruko slijepo uvodno placebo razdoblje sa standardiziranom psihosocijalnom intervencijom (u ispitivanju na djeci liječeno je N = 677 bolesnika, a u ispitivanju na adolescentima N = 777), a samo bolesnici koji nisu imali odgovor u uvodnom razdoblju bili su randomizirani (u ispitivanju na djeci N = 540, u ispitivanju na adolescentima N = 616).

U ispitivanju na djeci u dobi od 7 do 11 godina, prosječni efekat dviju doza vortiooksetina od 10 i 20 mg/dan nije statistički značajno razlikovao od placeba, prema ukupnom broju bodova na Revidiranoj ljestvici za ocjenu depresije kod djece (engl. *Children's Depression Rating Scale-Revised* - CDRS-R) u 8. nedjelji, niti je aktivna referentna vrijednost (fluoksetin 20 mg/dan), niti su pojedinačne doze vortiooksetina (10 i 20 mg/dan) pokazale nominalno značajnu razliku u odnosu na placebo. Uopšteno, profil neželjenih efekata vortiooksetina kod djece bio je sličan onom zapaženome kod odraslih, osim veće incidence bolova u abdomenu zabilježenih kod djece.

Prekid liječenja zbog štetnih događaja bio je 2% kod bolesnika liječenih vortiooksetinom od 20 mg/dan, 1,3% za vortiooksetin od 10 mg/dan i 0,7% za placebo te nije bilo prekida za fluoksetin. Najčešće prijavljivani štetni događaji u grupama koje su liječene vortiooksetinom bile su mučnina, glavobolja, povraćanje, vrtoglavica i bol u abdomenu. Incidencija mučnine, povraćanja i abdominalne boli bila je veća u grupama koje su primale vortiooksetin od one koja je primala placebo. Suicidne ideje i ponašanje prijavljivi su kao neželjeni efekti tokom 4-nedjeljnog jednostruko slijepog uvodnog razdoblja (placebo 2/677 [0,3 %]) i tokom 8-nedjeljnog razdoblja liječenja (vortiooksetin 10 mg/dan 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Osim toga, događaj „nespecifične aktivne suicidalne misli“ prijavljen je u C-SSRS-u kod 5 pacijenata tokom 8-nedjeljnog razdoblja liječenja (vortiooksetin 20 mg/dan 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %], fluoksetin 3/82 [3,7 %]). Suicidne ideje i ponašanje mjereni C-SSRS ljestvicom bili su slični u svim liječenim grupama.

U ispitivanju na adolescentima u dobi od 12 do 17 godina niti vortiooksetin 10 mg/dan niti 20 mg/dan nije bio statistički značajno superiorniji od placeba prema ukupnom broju bodova na Revidiranoj ljestvici ocjene depresije kod djece (engl. *Children's Depression Rating Scale-Revised* - CDRS-R). Aktivna referentna vrijednost (fluoksetin 20 mg/dan) statistički se razlikovala od placeba prema ukupnom broju bodova na CDRS-R. Uopšteno, profil neželjenih efekata vortiooksetina kod adolescenata bio je sličan onome zapaženome kod odraslih, sa iznimkom veće incidence bola u abdomenu i suicidalnih ideja kod adolescenata nego kod odraslih bolesnika. Prekid liječenja zbog štetnih događaja (većinom zbog suicidalnih ideja, mučnine i povraćanja) bio je najveći kod bolesnika liječenih vortiooksetinom od 20 mg/dan (5,6%) u poređenju sa vortiooksetinom od 10 mg/dan (2,7%), fluoksetinom (3,3%) i placebo (1,3%). Najčešće prijavljeni neželjeni efekti u grupama liječenim vortiooksetinom bile su mučnina, povraćanje i glavobolja. Suicidne ideje i ponašanje prijavljivi su kao neželjeni efekti i tokom 4-nedjeljnog jednostrukog slijepog uvodnog razdoblja (placebo 13/777 [1,7%]) i tokom 8-nedjeljnog razdoblja liječenja (vortiooksetin 10 mg/dan 2/147 [1,4 %], vortiooksetin 20 mg/dan 6/161 [3,7 %], fluoksetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Suicidne ideje i ponašanje mjereni C-SSRS ljestvicom bili su slični u svim liječenim grupama.

Vortioksetin ne smije se koristiti kod pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) sa velikim depresivnim poremećajem (vidjeti dio 4.2).

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

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

5.2 Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Vortioksetin se ekstenzivno metabolizuje u jetri, primarno kroz oksidaciju katalizovanu sa CYP2D6 i u manjem opsegu sa CYP3A4/5 i CYP2C9 i posljedično kroz konjugaciju glukuronske kiseline.

Nije zapažen inhibirajući ili induktorni efekat vortioksetina u ispitivanjima interakcije na CYP izoenzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5). Vortioksetin je slab P-gp supstrat i inhibitor.

Većina metabolita vortioksetina je farmakološki neaktivna.

Eliminacija

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

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna i nezavisna o vremenu u ispitivanom rasponu doza (2,5 do 60 mg/dan). Shodno tome poluvremenu, indeks nakupljanja je 5 do 6 na temelju AUC_{0-24h} nakon višekratnih doza od 5 do 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačne doze od 10 mg vortioksetina, oštećenje funkcije bubrega procijenjeno pomoću Cockcroft-Gault formule (blago, umjereno ili teško; $n=8$ po grupi) prouzrokovalo je skromna povećanja izloženosti (do 30%), u poređenju sa zdravim podudarnim kontrolama. Kod bolesnika sa završnim stadijumom bolesti bubrega, samo je mali udio vortioksetina bio izgubljen tokom dijalize (AUC i C_{max} bili su 13% odnosno 27% niži; $n=8$) nakon primjene pojedinačne doze vortioksetina od 10 mg. Nije potrebno prilagođavanje doze na temelju funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Poređena je farmakokinetika kod ispitanika (n=6-8) sa blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh kriterijumi A, B odnosno C) sa zdravim dobrovoljcima. Promjene u AUC-u bile su za manje od 10% niže kod ispitanika sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre te za 10% više u onih sa teškim oštećenjem jetre. Promjene u Cmax bile su za manje od 25% niže u svim grupama. Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

CYP2D6 genotipi

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

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

Može se razmotriti prilagođavanje doze zavisno o individualnom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika vortiksetina kod pedijatrijskih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem nakon peroralne primjene doza od 5 do 20 mg jedanput na dan okarakterisana je pomoću analiza populacijskih modela na temelju podataka iz jednog farmakokinetičkog ispitivanja (7 - 17 godina) te dva ispitivanja efikasnosti i bezbjednosti (7 - 17 godina). Farmakokinetika vortiksetina kod pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj zapaženoj kod odraslih bolesnika.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti lijeka

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

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

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

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

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

Supstance povezane sa vortiksetinom distribuirane su u mlijeko štakora u laktaciji (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti kod štakora sva otkrića povezana sa liječenjem vortiksetinom bila su konzistentna sa onim zapaženim kod odraslih životinja.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

manitol,
celuloza mikrokristalna,
hidroksipropilceluloza,
natrijum skroboglikolat (tip A),
magnezijum stearat

Vortiflex 5 mg, film tableta

Omotač tablete:

hipromeloza,
titanijev dioksid (E171),
makrogol,
gvožđe oksid, crveni (E172).

Vortiflex 10 mg, film tableta

Omotač tablete:

hipromeloza,
titanijum dioksid (E171),
makrogol,
gvožđe oksid, žuti (E172).

Vortiflex 20 mg, film tableta

Omotač tablete:

hipromeloza,
titanijum dioksid (E171),
makrogol,
gvožđe oksid, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3 Rok upotrebe

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Aluminijum blister. Jedan blister sadrži 7 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18, 61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)
Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000,
Malta

Adalvo Limited

Malta Life Sciences Park,
Building 1, Level 4, Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann, SGN 3000
Malta

Clonmel Healthcare Ltd.

Waterford Road
Clonmel, Co. Tipperary E91 D768
Irska

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 - 18, 61118 Bad Vilbel,
Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o., Banja Luka
Novakovići b.b., Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

VORTIFLEX, film tableta, 5 mg/1 tableta, 28 film tableta, (4 PVC/PVdC/aluminijumska blistera sa 7 film tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-11267/24 od 27.05.2025. god.

VORTIFLEX, film tableta, 10 mg/1 tableta, 28 film tableta, (4 PVC/PVdC/aluminijumska blistera sa 7 film tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-11268/24 od 27.05.2025. god.

VORTIFLEX, film tableta, 20 mg/1 tableta, 28 film tableta, (4 PVC/PVdC/aluminijumska blistera sa 7 film tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-11269/24 od 27.05.2025. god.