

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irsamla 5 mg potahované tablety
Irsamla 10 mg potahované tablety
Irsamla 15 mg potahované tablety
Irsamla 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Irsamla 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetin-hydrobromid ekvivalentní 5 mg vortioxetinu.

Irsamla 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetin-hydrobromid ekvivalentní 10 mg vortioxetinu.

Irsamla 15 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetin-hydrobromid ekvivalentní 15 mg vortioxetinu.

Irsamla 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vortioxetin-hydrobromid ekvivalentní 20 mg vortioxetinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Irsamla 5 mg potahované tablety

Růžová, oválná (11 mm x 5 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „5“ na jedné straně.

Irsamla 10 mg potahované tablety

Žlutá, oválná (13 mm x 6 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „10“ na jedné straně.

Irsamla 15 mg potahované tablety

Světle oranžová, oválná (15 mm x 7 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „15“ na jedné straně.

Irsamla 20 mg potahované tablety

Tmavě červená, oválná (17 mm x 8 mm), bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „20“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Irsamla je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní a doporučená dávka přípravku Irsamla pro dospělé do 65 let je 10 mg vortioxetinu jednou denně.

V závislosti na individuální odpovědi pacienta může být dávka zvýšena na maximálně 20 mg vortioxetinu jednou denně nebo snížena na nejnižší možnou dávku 5 mg vortioxetinu jednou denně.

Po vymizení depresivních symptomů se doporučuje pro upevnění antidepresivní odpovědi pokračovat v léčbě po dobu nejméně 6 měsíců.

Ukončení léčby

Aby se zabránilo výskytu příznaků z vysazení, lze zvážit postupné snižování dávky (viz bod 4.8). Pro specifická doporučení týkající se harmonogramu snižování dávky u pacientů léčených tímto léčivým přípravkem však nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let musí být vždy jako úvodní dávka použita nejnižší účinná dávka 5 mg vortioxetinu jednou denně. Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů ve věku ≥ 65 let dávkami vyššími než 10 mg vortioxetinu jednou denně, pro něž jsou omezené údaje (viz bod 4.4).

Inhibitory cytochromu P450

Pokud je k léčbě vortioxetinem přidán silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin) (viz bod 4.5), má být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvážena nižší dávka vortioxetinu.

Induktory cytochromu P450

Pokud je k léčbě vortioxetinem přidán širokospektrální induktor cytochromu P450 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) (viz bod 4.5), má být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvážena úprava dávkování vortioxetinu.

Pediatriká populace

Vortioxetin se nemá používat u pediatrických pacientů (do 18 let) s depresivní poruchou (MDD, major depressive disorder), protože nebyla prokázána účinnost (viz bod 5.1). Bezpečnost vortioxetinu u pediatrických pacientů je popsána v bodech 4.4, 4.8 a 5.1.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Není zapotřebí upravovat dávku podle funkce ledvin nebo jater (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Irsamla je určen k perorálnímu podání.

Potahované tablety mohou být užívány s jídlem nebo nalačno.

Pro pacienty, kteří nejsou schopni spolknout celou tabletu, může být na trhu dostupný jiný léčivý přípravek obsahující vortioxetin ve vhodnější lékové formě.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné užívání s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (MAO) nebo selektivními MAO-A inhibitory (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pediatrické populace

Vortioxetin se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku 7 až 17 let s depresivní poruchou (MDD), protože nebyla prokázána účinnost (viz bod 5.1). Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých s výjimkou vyššího výskytu stavů souvisejících s bolestí břicha a vyššího výskytu sebevražedných myšlenek konkrétně u dospívajících

oproti dospělým (viz body 4.8 a 5.1). Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a mají být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) musí být upozorněni, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování, a že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty jsou potenciálním rizikem užívání antidepresiv. Léčba vortioxetinem má být zahájena s opatrností u pacientů s epileptickými záchvaty v anamnéze, případně s nestabilní epilepsií (viz bod 4.5). Léčba má být ukončena, pokud se u pacienta objeví epileptické záchvaty nebo se zvýší jejich četnost.

Serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom

Serotoninový syndrom (SS) nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS), potenciálně život ohrožující stavy, se mohou objevit při léčbě vortioxetinem. Riziko SS nebo NMS vzrůstá při současném užívání serotonergních léčivých látek (včetně opioidů a triptanů), přípravků narušujících metabolismus serotoninu (včetně IMAO), antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu. Pacienti musí být sledováni kvůli případným známkám a příznakům SS nebo NMS (viz body 4.3 a 4.5).

Serotoninový syndrom zahrnuje změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), příznaky nestability autonomních funkcí (např. tachykardie, nestabilní krevní tlak, hypertermie), odchylky neuromuskulárních funkcí (např. hyperreflexie, nekoordinované pohyby) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). Pokud se tyto příznaky vyskytnou, léčba vortioxetinem musí být neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Mánie/hypománie

Vortioxetin má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno léčbu tímto přípravkem ukončit.

Agresivita/agitovanost

Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být bedlivě monitorován. Pacienti (a jejich pečovatelé) musí být poučeni, že mají vyhledat lékařskou pomoc, dojde-li k agresivnímu/agitovanému chování či nastane-li jeho zhoršení.

Krvácení

Poruchy krvácení, jako je ekchymóza, purpura a další krvácivé stavy, gastrointestinální nebo gynekologické krvácení, byly při užití antidepresiv se serotonergním účinkem, včetně vortioxetinu, hlášeny vzácně. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení a toto riziko se může potenciálně týkat rovněž vortioxetinu (viz bod 4.6). U pacientů užívajících antikoagulantia a/nebo jiné

přípravky ovlivňující funkci trombocytů [např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA)], (viz bod 4.5) a u pacientů se sklony ke krvácení nebo s poruchami krvácivosti se doporučuje opatrnost.

Hyponatremie

Hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřeným uvolňováním antidiuretického hormonu (SIADH), byla vzácně pozorována při léčbě antidepresivy se serotonergním účinkem (SSRI nebo SNRI). Opatrnosti je třeba u rizikových pacientů, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou jater nebo pacienti, kteří jsou současně léčeni přípravky, o nichž je známo, že způsobují hyponatremii. U pacientů se symptomatickou hyponatremií je zapotřebí zvážit ukončení léčby vortioxetinem a zavést příslušná léčebná opatření.

Glaukom

V souvislosti s užíváním antidepresiv, včetně vortioxetinu, byl hlášen výskyt mydriázy. Tento mydriatický účinek může vést k zúžení komorového úhlu oka a následně zvýšení nitroočního tlaku a glaukomu s uzavřeným úhlem. Při preskripci vortioxetinu pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo pacientům s rizikem akutního glaukomu se zúženým komorovým úhlem se doporučuje postupovat obezřetně.

Starší pacienti

Údaje o užití vortioxetinu u starších pacientů s depresivní epizodou jsou omezené. Proto má být postupováno s opatrností při léčbě pacientů ve věku ≥ 65 let dávkami vyššími než 10 mg vortioxetinu jednou denně (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce ledvin nebo jater

Vzhledem k tomu, že jsou pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater zranitelní a jelikož jsou údaje o použití vortioxetinu u těchto subpopulací omezené, je třeba postupovat při léčbě těchto pacientů s opatrností (viz bod 4.2 a 5.2).

Přípravek Irsamla obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vortioxetin se extenzivně metabolizuje v játrech, primárně oxidací pomocí katalýzy CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 (viz bod 5.2).

Možnost ovlivnění vortioxetinu jinými léčivými přípravky

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

Vzhledem k riziku serotoninového syndromu je vortioxetin kontraindikován v jakékoli kombinaci s ireverzibilními neselektivními IMAO. Léčba vortioxetinem nesmí být zahájena dříve než 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními neselektivními IMAO. Léčba vortioxetinem musí být ukončena nejméně 14 dní před začátkem léčby ireverzibilními neselektivními IMAO (viz bod 4.3).

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

Kombinace vortioxetinu s reverzibilním selektivním inhibitorem MAO-A, jako je moklobemid, je kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, přidaný přípravek má být podáván v minimální dávce a při pečlivém sledování z důvodu možného vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Reverzibilní neselektivní MAO inhibitor (linezolid)

Kombinace vortioxetinu se slabým reverzibilním neselektivním inhibitorem MAO, jako je antibiotikum linezolid, je kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud je však tato kombinace nutná, přidaný přípravek má být podáván v minimální dávce a při pečlivém sledování z důvodu možného vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin, rasagilin)

I když se v případě selektivních inhibitorů MAO-B předpokládá nižší riziko serotoninového syndromu než u inhibitorů MAO-A, kombinace vortioxetinu s ireverzibilním inhibitorem MAO-B selegilinem nebo rasagilinem musí být podávána s opatrností. Pokud je taková kombinace nutná, je zapotřebí pečlivé sledování kvůli možnému vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Serotonergně působící léčivé přípravky

Současné podávání se serotonergně působícími léčivými přípravky, např. s opioidy (včetně tramadolu) a triptany (včetně sumatriptanu) může vést ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Třezalka tečkovaná

Současné užívání antidepresiv se serotonergním účinkem a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést k vyššímu výskytu nežádoucích účinků včetně serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů

Antidepresiva se serotonergním účinkem mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů. Při současném užívání s léčivými přípravky, které také mohou snižovat práh pro vznik záchvatů [např. antidepresiva (tricyklická, SSRI, SNRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol], je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

Nejsou k dispozici klinické zkušenosti se současným podáváním vortioxetinu a ECT, proto je zapotřebí opatrnosti.

Inhibitory CYP2D6

Expozice vortioxetinu se podle hodnoty plochy pod křivkou (AUC) zvýšila 2,3krát při současném podávání vortioxetinu v dávce 10 mg/den s bupropionem (silný inhibitor CYP2D6 v dávce 2krát denně 150 mg) po dobu 14 dnů zdravým dobrovolníkům. Současné podávání vyústilo ve vyšší výskyt nežádoucích účinků, pokud byl bupropion přidán k vortioxetinu, než když byl vortioxetin přidán k bupropionu. Podle individuální odpovědi pacienta je třeba zvážit snížení dávky vortioxetinu, pokud je k terapii vortioxetinem přidán silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin), (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4 a inhibitory CYP2C9 a CYP2C19

Po přidání vortioxetinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl předtím 6 dní podáván ketokonazol (inhibitor CYP3A4/5 a glykoproteinu P) v dávce 400 mg/den nebo 6 dní flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5) v dávce 200 mg/den, bylo pozorováno 1,3násobné nebo 1,5násobné zvýšení hodnoty AUC vortioxetinu. Není zapotřebí upravovat dávku.

U zdravých dobrovolníků nebyl pozorován žádný inhibiční efekt jednotlivé dávky 40 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) na farmakokinetiku vortioxetinu po opakované dávce.

Interakce u osob s pomalým metabolismem CYP2D6

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, konivaptan a mnoho inhibitorů HIV-proteáz) a inhibitorů CYP2C9 (jako je flukonazol a amiodaron) osobám s pomalým metabolismem CYP2D6 (viz bod 5.2) nebylo speciálně zkoumáno, ale předpokládá se, že u těchto pacientů povede ke zvýšené expozici vortioxetinem v porovnání se středně silným účinkem popsáným výše. Pokud je podáván silný inhibitor CYP3A4 nebo CYP2C9 osobám s pomalým metabolismem CYP2D6, může být v závislosti na individuální odezvě pacienta zváženo snížení dávky vortioxetinu.

Induktory cytochromu P450

Po přidání jednotlivé dávky 20 mg vortioxetinu zdravým dobrovolníkům, kterým byl předtím 10 dní podáván rifampicin (širokospektrální induktor izozymů CYP) v dávce 600 mg/den, bylo pozorováno 72% snížení hodnoty AUC vortioxetinu. Pokud je vortioxetin kombinován s širokospektrálním induktorem cytochromu P450 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin) (viz bod 4.2), může být

v závislosti na individuální odezvě pacienta zvážena úprava dávkování.

Alkohol

Při podání vortioxetinu v jednorázové dávce 20 nebo 40 mg zdravým dobrovolníkům, kterým byl zároveň podán ethanol v jednorázové dávce (0,6 g/kg), nebyl pozorován žádný vliv na farmakokinetiku vortioxetinu nebo ethanolu, ani významné narušení kognitivních funkcí ve srovnání s placebem. Avšak během antidepresivní terapie se nedoporučuje požívat alkohol.

Kyselina acetylsalicylová

Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetiky vortioxetinu podaného opakovaně zdravým dobrovolníkům, kterým byla zároveň podávána opakovaně kyselina acetylsalicylová v dávce 150 mg/den.

Potenciál vortioxetinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Antikoagulancia a antiagregancia

Při současném podávání opakovaných dávek vortioxetinu se stálou dávkou warfarinu nebyly u zdravých dobrovolníků ve srovnání s placebem pozorovány žádné významné účinky na hodnotu INR, protrombinu ani plazmatickou hladinu R-/S-warfarinu. Také při současném podávání opakovaných dávek vortioxetinu s kyselinou acetylsalicylovou v dávce 150 mg/den nebyl ve srovnání s placebem pozorován u zdravých dobrovolníků žádný významný inhibiční účinek na agregaci trombocytů ani na farmakokinetiku kyseliny acetylsalicylové nebo salicylové. Je však zapotřebí opatrnosti v případě kombinace vortioxetinu s perorálními antikoagulancii nebo antiagregancii nebo přípravky používanými k úlevě od bolesti (např. kyselina acetylsalicylová (ASA) nebo NSAID) z důvodu možného zvýšení rizika krvácení vlivem farmakodynamické interakce (viz bod 4.4).

Substráty cytochromu P450

V podmínkách *in vitro* vortioxetin neprokázal žádný relevantní potenciál k inhibici ani indukci izoenzymů cytochromu P450 (viz bod 5.2).

Při opakovaném podávání vortioxetinu nebyl u zdravých dobrovolníků pozorován inhibiční účinek na tyto izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (ethinylestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfarin), CYP1A2 (kofein) a CYP2D6 (dextromethorfan).

Nebyly pozorovány žádné farmakodynamické interakce. Ve srovnání s placebem nebylo pozorováno žádné významné narušení kognitivních funkcí při současném podání vortioxetinu a jednorázové dávky 10 mg diazepamu. Při současném podávání vortioxetinu a kombinované perorální antikoncepce (30 µg ethinylestradiolu/150 µg levonorgestrelu) nebyly ve srovnání s placebem pozorovány žádné významné účinky na hladinu pohlavních hormonů.

Lithium, tryptofan

Při současném podávání lithia v ustáleném stavu a opakovaném podávání vortioxetinu zdravým dobrovolníkům nebyl pozorován klinicky významný účinek. Existují však hlášení o výraznějším účinku, pokud byla podávána antidepresiva se serotonergním účinkem současně s lithiem nebo tryptofanem. Při současném podávání vortioxetinu s těmito léčivými přípravky je tedy zapotřebí opatrnosti.

Interference se screeningovými testy moči na přítomnost návykových látek

U pacientů, kteří užívali vortioxetin, byly hlášeny falešně pozitivní výsledky testů používajících metodu enzymové imunoanalýzy ke stanovení přítomnosti methadonu v moči. Interpretaci pozitivních výsledků screeningových testů na přítomnost návykových látek v moči musí být věnována zvýšená pozornost a musí být zváženo potvrzení jiným analytickým postupem (např. chromatografickými metodami).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vortioxetinu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

U novorozenců, jejichž matky užívaly do pozdních stadií těhotenství přípravky se serotonergním působením, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, neklid, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytly okamžitě nebo brzy (<24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající souvislost mezi PPHN a terapií vortioxetinem, s přihlédnutím k odpovídajícímu mechanismu účinku (zvýšení koncentrací serotoninu), potenciální riziko nemůže být vyloučeno.

Přípravek Irsamla má být podáván těhotným ženám pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Observační údaje poskytly důkazy o zvýšeném riziku (méně než dvojnásobném) poporodního krvácení po expozici SSRI nebo SNRI během posledního měsíce před porodem. Třebaže žádné studie nezkoumaly souvislost mezi léčbou vortioxetinem a poporodním krvácením, existuje vzhledem k souvisejícímu mechanismu účinku potenciální riziko (viz bod 4.4).

Kojení

Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování vortioxetinu a jeho metabolitů do mléka. Očekává se, že se vortioxetin bude vylučovat do lidského mateřského mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Irsamla.

Fertilita

Ve studiích fertility u samců a samic potkanů nebyl zaznamenán vliv vortioxetinu na fertilitu, kvalitu spermií nebo páření (viz bod 5.3).

Případy hlášené u člověka při užívání léčivých přípravků z podobné farmakologické třídy antidepresiv (SSRI) ukázaly, že ovlivnění kvality spermií je reverzibilní. Vliv na fertilitu u člověka nebyl dosud pozorován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Protože však byly hlášeny nežádoucí účinky, jako například závratě, pacienti mají být opatrní, pokud řídí nebo obsluhují nebezpečné stroje, obzvláště při zahájení léčby vortioxetinem nebo při změně dávkování.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nauzea.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže s užitím následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). Seznam je založen na údajích z klinických studií a zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

TŘÍDY ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČETNOST	NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK
Poruchy imunitního systému	Není známo*	Anafylaktická reakce
Poruchy endokrinního systému	Není známo*	Hyperprolaktinemie, v některých případech spojená s galaktoreou
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo*	Hyponatremie
Psychiatrické poruchy	Časté	Abnormální sny
	Méně časté	Halucinace
	Není známo*	Insomnie
	Není známo*	Agitovanost, agresivita (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě
	Méně časté	Tremor
	Není známo*	Serotoninový syndrom, bolest hlavy, akatizie, bruxismus, trismus, syndrom neklidných nohou
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění
	Vzácné	Mydriáza (která může vést k akutnímu glaukomu se zúženým komorovým úhlem – viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Méně časté	Návaly horka
	Není známo*	Krvácení (včetně kontuze, ekchymózy, epistaxe, gastrointestinálního nebo vaginálního krvácení)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Průjem, zácpa, zvracení, dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus, včetně generalizovaného pruritu, hyperhidróza
	Méně časté	Noční pocení
	Není známo*	Angioedém, urtikarie, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo*	Syndrom z vysazení

* Na základě výskytu případů po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nauzea

Nauzea byla zpravidla lehká nebo středně těžká a vyskytla se během prvních dvou týdnů léčby. Účinky byly obvykle přechodné a nevedly obvykle k ukončení terapie. Gastrointestinální nežádoucí účinky, jako například nauzea, se vyskytly častěji u žen než u mužů.

Starší pacienti

U dávek ≥ 10 mg vortioxetinu jednou denně byly příznaky z vysazení ve studiích vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let.

U dávek ≥ 20 mg vortioxetinu jednou denně byla incidence nauzey a zácpy vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let (42 % a 15 % v uvedeném pořadí) než u pacientů mladších 65 let (27 % a 4 % v uvedeném pořadí), (viz bod 4.4).

Sexuální dysfunkce

V klinických studiích byla sexuální dysfunkce hodnocena užitím Arizonské škály sexuálních funkcí (ASEX). Dávky od 5 do 15 mg nevykázaly rozdíly oproti placebo. Avšak dávka 20 mg vortioxetinu byla spojována s nárůstem sexuální dysfunkce (TESD), (viz bod 5.1). Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny případy sexuální dysfunkce při dávkách vortioxetinu nižších než 20 mg.

Skupinový účinek

Epidemiologické studie – především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a starších – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u pacientů, kteří užívají přípravky ze související farmakologické skupiny antidepresiv (SSRI nebo TCA). Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a není známo, zda je toto riziko také relevantní pro vortioxetin.

Pediatrická populace

Celkem bylo vortioxetinem léčeno 304 dětí ve věku 7 až 11 let a 308 dospívajících ve věku 12 až 17 let s depresivní poruchou (MDD) ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, až na vyšší výskyt stavů souvisejících s bolestí břicha a vyšší výskyt sebevražedných myšlenek zejména u dospívajících oproti dospělým (viz bod 5.1).

Byly provedeny dvě dlouhodobé otevřené pokračující studie s dávkami vortioxetinu 5 až 20 mg/den a s délkou léčby 6 měsíců (n=662) a 18 měsíců (n=94). Celkově byl profil bezpečnosti a snášenlivosti vortioxetinu u pediatrické populace po dlouhodobém užívání srovnatelný s výsledky pozorovanými po krátkodobém užívání.

Príznaky po ukončení léčby vortioxetinem

V klinických studiích byly systematicky hodnoceny příznaky z vysazení po náhlém ukončení léčby vortioxetinem. Ve výskytu nebo povaze příznaků z vysazení po léčbě vortioxetinem nebyl zjištěn žádný klinicky relevantní rozdíl oproti placebo (viz bod 5.1). Případy popisující příznaky z vysazení byly hlášeny po uvedení přípravku na trh a zahrnovaly příznaky, jako jsou závratě, bolest hlavy, smyslové poruchy (včetně parestazie, pocitů elektrického šoku), poruchy spánku (včetně insomnie), nauzea a/nebo zvracení, úzkost, podrážděnost, agitovanost, únava a tremor. Tyto příznaky se mohou objevit během prvního týdne po ukončení podávání vortioxetinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Požítí vortioxetinu v klinických studiích v dávkovém rozmezí od 40 mg do 75 mg způsobilo zhoršení následujících nežádoucích účinků: nauzea, posturální závratě, diarea, abdominální diskomfort, generalizovaný pruritus, somnolence a návaly horka.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh se týkají převážně předávkování vortioxetinem do 80 mg. Ve většině případů nebyly hlášeny žádné symptomy nebo byly hlášeny lehké symptomy. Nejčastěji hlášenými symptomy byly nauzea a zvracení.

Zkušenosti s předávkováním vortioxetinem v dávce nad 80 mg jsou omezené. Při dávkách několikrát vyšších, než je terapeutická dávka byly hlášeny případy epileptických záchvatů a serotoninový

syndrom.

Léčba předávkování se má skládat z léčby klinických symptomů a odpovídajícího monitoringu. Doporučuje se sledovat pacienta ve specializovaném prostředí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika; Jiná antidepresiva
ATC kód: N06AX26

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že mechanismus účinku vortioxetinu je ve vztahu k jeho přímé modulaci aktivity serotonergního receptoru a inhibici přenašeče serotoninu (5-HT). Neklinické údaje naznačují, že vortioxetin je antagonist receptorů 5-HT₃, 5-HT₇ a 5-HT_{1D}, parciální agonista receptoru 5-HT_{1B}, agonista receptoru 5-HT_{1A} a inhibitor přenašeče 5-HT, což vede k modulaci neurotransmise v několika systémech včetně především serotoninového, ale pravděpodobně také norepinefrinového, dopaminového, histaminového, acetylcholinového, GABA a glutamátového. Tato multimodální aktivita se považuje za příčinu účinků podobných antidepresivnímu a anxiolytickému, za zlepšení kognitivních funkcí, učení a paměti, které byly pozorovány u vortioxetinu ve studiích na zvířatech. Avšak přesný podíl jednotlivých principů, ze kterých se skládá farmakodynamický profil, není znám. Je zapotřebí opatrnosti při extrapolaci údajů ze studií na zvířatech na člověka.

Byly provedeny dvě klinické studie pozitronové emisní tomografie (PET) s užitím ligandů přenašeče 5-HT (¹¹C-MADAM nebo ¹¹C-DASB), kdy se kvantitativně zjišťovala obsazenost přenašeče 5-HT v mozku při podání různě vysokých dávek. Průměrná míra obsazenosti přenašeče 5-HT v *nucleus raphe* byla 50 % při dávce 5 mg/den, 65 % při dávce 10 mg/den a zvýšila se nad 80 % při dávce 20 mg/den.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost vortioxetinu byla studována v klinickém programu, který zahrnul více než 6700 pacientů, z nichž více než 3700 bylo léčeno vortioxetinem v krátkodobých (≤12týdenních) studiích depresivní poruchy (MDD). Pro zjišťování krátkodobé účinnosti vortioxetinu u depresivní poruchy u dospělých a u starších osob bylo provedeno 12 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, 6 nebo 8týdenních studií s pevně stanovenou dávkou. Účinnost vortioxetinu byla prokázána v nejméně jedné dávkové skupině napříč 9 z 12 studií, kde byl vykázan nejméně 2bodový rozdíl oproti placebo podle stupnice MADRS (Stupnice Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese) nebo podle celkového skóru 24položkové stupnice HAM-D₂₄ (Hamiltonova stupnice pro posuzování deprese). Tato zjištění byla též potvrzena klinickou významností poměru respondérů a remitérů, dále též zlepšením skóru CGI-I (Globální klinický dojem – globální zlepšení). Účinnost vortioxetinu se zvyšovala se zvyšující se dávkou.

Účinnost v jednotlivých studiích byla potvrzena metaanalýzou (MMRM) průměrné změny oproti výchozí hodnotě u celkového skóru MADRS v týdnu 6 nebo 8 u krátkodobých, placebem kontrolovaných studií u dospělých. V metaanalýze celkový průměrný rozdíl oproti placebo byl statisticky signifikantní: -2,3 bodů (p = 0,007), -3,6 bodů (p <0,001) a -4,6 bodů (p <0,001) u dávek 5, 10, a 20 mg/den v uvedeném pořadí; dávka 15 mg/den nebyla v metaanalýze oddělena od placebo, ale průměrný rozdíl oproti placebo byl -2,6 bodů. Účinnost vortioxetinu je potvrzena souhrnnou analýzou respondérů, ve které je podíl respondérů v rozmezí od 46 % do 49 % u vortioxetinu oproti 34 % u placebo (p <0,01; NRI analýza).

Vortioxetin dále ještě prokázal účinnost v rozmezí dávek 5-20 mg/den v širokém spektru depresivních příznaků (hodnoceno zlepšením skóru všech jednotlivých položek stupnice MADRS).

Účinnost vortioxetinu v dávce 10 nebo 20 mg/den byla dále prokázána ve 12týdenní, dvojité zaslepené

studii s flexibilní dávkou v porovnání s agomelatinem v dávce 25 nebo 50 mg/den u pacientů s depresivní poruchou. Vortioxetin byl statisticky signifikantně lepší než agomelatin, jak bylo zjištěno zlepšením celkového skóru MADRS a potvrzeno klinickou významností, což bylo demonstrováno podílem respondérů a remitérů dle CGI-I.

Udržovací léčba

Přetrvávání antidepresivního účinku bylo prokázáno ve studii prevence relapsu. Pacienti v remisi po úvodním 12týdenním otevřeném období léčby vortioxetinem byli randomizováni do skupin s 5 nebo 10 mg vortioxetinu/den nebo s placebem. Byli sledováni kvůli relapsu ve dvojitě zaslepeném období, nejméně po dobu 24 týdnů (v rozmezí 24 až 64 týdnů). Vortioxetin byl lepší než placebo ($p=0,004$) podle primárního měřítka účinnosti, což byla doba do relapsu depresivní poruchy. Zjištěný poměr rizika 2,0 znamená, že riziko relapsu bylo dvakrát vyšší ve skupině s placebem než ve skupině s vortioxetinem.

Starší osoby

V 8týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s pevně stanovenou dávkou u starších pacientů s depresí (ve věku 65 let a více, $n=451$, z nichž bylo 156 léčeno vortioxetinem) byl vortioxetin v dávce 5 mg/den lepší než placebo podle zlepšení zjištěného celkovými skóry škál MADRS a HAM-D24. Účinek pozorovaný po vortioxetinu dosáhl rozdílu 4,7 bodů proti placebo v celkovém skóru MADRS v týdnu 8 (analýza MMRM).

Pacienti s těžkou depresí nebo s depresí a vysokou úrovní úzkostných příznaků

U dospělých těžce depresivních pacientů (úvodní celkový skór MADRS ≥ 30) a u depresivních pacientů s vysokou úrovní úzkostných příznaků (úvodní celkový skór HAM-A ≥ 20) byla prokázána účinnost vortioxetinu v krátkodobých studiích u dospělých (celkový průměrný rozdíl proti placebo v celkovém skóru MADRS v týdnu 6 nebo 8 se pohyboval v rozmezí 2,8 až 7,3 bodů a 3,6 až 7,3 bodů dle uvedeného pořadí (analýza MMRM)). Vortioxetin byl též účinný u takových pacientů ve studii zaměřené na starší osoby.

Přetrvávání antidepresivního účinku bylo též prokázáno u této populace pacientů v dlouhodobé studii prevence relapsu.

Efekt vortioxetinu na DSST (Digit Symbol Substitution Test), UPSA (the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (objektivní měřítka) a PDQ (the Perceived Deficits Questionnaire) a CPFQ (the Cognitive and Physical Functioning Questionnaire) (subjektivní měřítka) skóry

Účinnost vortioxetinu (5-20 mg/den) u pacientů s depresivní poruchou (MDD) byla zjišťována ve 2 krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích u dospělých a 1 studii u starších osob.

Vortioxetin měl statisticky významný efekt v testu substituce číselných symbolů (DSST) oproti placebo, rozsah se pohyboval od $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) do 4,26 ($p<0,0001$) v případě 2 studií u dospělých a $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) v případě studie u starších osob. V metaanalýze (ANCOVA, LOCF) průměrné změny z výchozího počtu správných symbolů DSST se vortioxetin ve všech třech studiích odlišoval od placeba ($p<0,05$) se standardizovanou velikostí účinku 0,35. Po přizpůsobení pro změnu v MADRS celkový skór metaanalýzy těchto tří studií ukázal, že se vortioxetin odlišoval od placeba ($p<0,05$) se standardizovanou velikostí účinku 0,24.

V jedné studii byl pomocí UPSA hodnocen účinek vortioxetinu na funkční kapacitu. Vortioxetin se statisticky lišil od placeba, s výsledkem 8,0 u vortioxetinu oproti 5,1 bodu u placeba ($p=0,0003$).

V jedné studii, kde bylo k posouzení použito PDQ, vykazoval vortioxetin superioritu oproti placebo, s výsledkem -14,6 u vortioxetinu a -10,5 u placeba ($p=0,002$). Při vyhodnocení pomocí CPFQ se vortioxetin neodlišoval od placeba v subjektivních měřítkách, s výsledkem -8,1 u vortioxetinu oproti -6,9 u placeba ($p=0,086$).

Snášitelnost a bezpečnost

Bezpečnost a snášitelnost vortioxetinu byla stanovena v krátkodobých i dlouhodobých studiích v rozmezí dávek 5 až 20 mg/den. Údaje o nežádoucích účincích – viz bod 4.8.

Výskyt insomnie a somnolence nebyl vyšší u vortioxetinu ve srovnání s placebem.

V klinických krátkodobých i dlouhodobých placebem kontrolovaných studiích byly systematicky vyhodnocovány případné příznaky z vysazení po náhlém přerušení léčby vortioxetinem. V porovnání s placebem nebyl zjištěn klinicky významný rozdíl ve výskytu nebo v povaze příznaků z vysazení po krátkodobé léčbě (6-12 týdnů) ani po dlouhodobé léčbě (24-64 týdnů) vortioxetinem.

Výskyt spontánně hlášených sexuálních reakcí byl v krátkodobých i dlouhodobých klinických studiích s vortioxetinem nízký a podobný jako při podávání placeba. Ve studiích hodnocených Arizonskou škálou sexuálních funkcí (ASEX) nebyl podle celkového skóru této škály a výskytu sexuálních dysfunkcí vzniklých při léčbě (treatment-emergent sexual dysfunction, TESD) vortioxetinem v dávce 5 až 15 mg/den prokázán klinicky významný rozdíl ve výskytu symptomů sexuálních dysfunkcí v porovnání s placebem. Při dávce 20 mg/den byl pozorován vzestup TESD proti placebo (rozdíl výskytu 14,2 %, 95% CI [1,4; 27,0]).

Účinek vortioxetinu na sexuální funkce byl dále hodnocen v 8týdenní dvojitě zaslepené srovnávací studii s flexibilní dávkou (n=424) oproti escitalopramu u pacientů léčených nejméně 6 týdnů pomocí SSRI (citalopram, paroxetin nebo sertralin) s nízkou úrovní depresivních příznaků (výchozí hodnota CGI-S ≤ 3) a s TESD způsobenými předchozí léčbou SSRI. Vortioxetin měl v dávce 10-20 mg/den statisticky významně nižší výskyt TESD než escitalopram v dávce 10-20 mg/den, jak bylo změřeno pomocí změny celkového skóru CSFQ-14 (2,2 bodu, $p=0,013$) v 8. týdnu. Podíl respondérů v 8. týdnu se ve skupině, které byl podáván vortioxetin (162 (74,7 %)), významně nelišil oproti skupině, které byl podáván escitalopram (137 (66,2 %)), (OR 1,5, $p=0,057$). Antidepresivní účinek se udržel v obou léčebných skupinách.

V krátkodobých a dlouhodobých klinických studiích neměl vortioxetin ve srovnání s placebem žádný účinek na tělesnou hmotnost, srdeční frekvenci nebo krevní tlak.

V klinických studiích nebyly pozorovány klinicky významné změny funkce jater nebo ledvin.

Vortioxetin neprokázal klinicky významný účinek na parametry EKG, včetně intervalů QT, QTc, PR a QRS u pacientů s depresivní poruchou. V důkladné studii QTc u zdravých subjektů nebylo při dávkách až do výše 40 mg/den pozorováno prodloužení intervalu QTc.

Pediatrická populace

Byly provedeny dvě krátkodobé, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie účinnosti a bezpečnosti s pevně stanovenou dávkou (vortioxetin 10 mg/den a 20 mg/den) a s aktivní referenční látkou (fluoxetin); jedna studie u dětí ve věku 7 až 11 let s MDD a jedna studie u dospívajících ve věku 12 až 17 let s MDD. Studie zahrnovaly 4týdenní, jednoduše zaslepené zaváděcí období s podáváním placebo se standardizovanou psychosociální intervencí (léčení pacienti v dětské studii n=677 a ve studii dospívajících n=777) a randomizování byli pouze nereagující pacienti ze zaváděcího období studie (v dětské studii n=540, ve studii dospívajících n=616).

Ve studii u dětí ve věku 7 až 11 let se v 8. týdnu průměrný účinek dvou dávek vortioxetinu 10 a 20 mg/den statisticky významně nelišil od placebo na základě celkového skóru revidované hodnotící škály dětské deprese (*Children's Depression Rating Scale-Revised*; CDRS-R), stejně jako aktivní referenční látka (fluoxetin v dávce 20 mg/den) ani jednotlivé dávky vortioxetinu (10 a 20 mg/den) nevykazovaly nominálně významný rozdíl od placebo. Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dětí podobný jako u dospělých, až na vyšší výskyt bolesti břicha hlášený u dětí. Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků činilo 2,0 % u pacientů léčených vortioxetinem v dávce 20 mg/den, 1,3 % u pacientů léčených vortioxetinem v dávce 10 mg/den, 0,7 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, a žádné přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků nenastalo u pacientů, kterým byl podáván fluoxetin. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve skupinách léčených vortioxetinem byly nauzea, bolest hlavy, zvracení, závratě a bolest břicha. Výskyt nauzey, zvracení a bolesti břicha byl vyšší ve skupinách s vortioxetinem než ve skupině s placebem. Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny jako nežádoucí účinky během 4týdenního jednoduše zaslepeného zaváděcího období (placebo 2/677 [0,3 %]) a během 8týdenního období léčby (vortioxetin 10 mg/den 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Kromě toho byla u 5 pacientů během 8týdenního období léčby

(vortioxetin 20 mg/den 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] a fluoxetin 3/82 [3,7 %]) podle C-SSRS hlášena událost „nespecifické aktivní sebevražedné myšlenky“. Sebevražedné myšlenky a chování měřené podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) byly obdobné u všech léčených skupin.

Podle celkového skóru revidované hodnoticí škály dětské deprese (*Children's Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) nemělo ve studii u dospívajících ve věku 12 až 17 let podání vortioxetinu v dávce 10 mg/den ani 20 mg/den statisticky významně lepší výsledky oproti placebo. Aktivní referenční látka (fluoxetin v dávce 20 mg/den) se podle celkového skóru CDRS-R od placeba statisticky odlišovala. Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, až na vyšší výskyt bolesti břicha a sebevražedných myšlenek u dospívajících oproti dospělým. Prerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků (většinou z důvodu sebevražedných myšlenek, nauzey a zvracení) bylo vyšší u pacientů léčených vortioxetinem v dávce 20 mg/den (5,6 %) oproti vortioxetinu v dávce 10 mg/den (2,7 %), fluoxetinu (3,3 %) a placebo (1,3 %). Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky u skupin léčených vortioxetinem byly nauzea, zvracení a bolest hlavy. Sebevražedné myšlenky a chování byly uváděny jako nežádoucí účinky během 4týdenního jednoduše zaslepeného zaváděcího období (placebo 13/777 [1,7 %]) i během 8týdenního období léčby (vortioxetin v dávce 10 mg/den 2/147 [1,4 %], vortioxetin v dávce 20 mg/den 6/161 [3,7 %], fluoxetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Sebevražedné myšlenky a chování měřené podle C-SSRS byly obdobné u všech léčených skupin.

Vortioxetin se nemá používat u pediatrických pacientů (do 18 let) s depresivní poruchou (viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím vortioxetin u depresivní poruchy u dětí do 7 let (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vortioxetin je pomalu a dobře absorbován po perorálním užití, plazmatická hladina dosahuje vrcholu během 7 až 11 hodin. Při opakovaných dávkách 5, 10 nebo 20 mg/den byly zjištěny průměrné hodnoty C_{max} v rozmezí 9-33 ng/ml. Absolutní biologická dostupnost je 75 %. Farmakokinetika nebyla ovlivněna příjmem potravy (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu (V_{ss}) je 2600 l, což znamená extenzivní extravaskulární distribuci. Vortioxetin se na plazmatické bílkoviny váže ve vysoké míře (98 až 99 %) a vazba je nezávislá na plazmatické koncentraci.

Biotransformace

Vortioxetin je extenzivně metabolizován v játrech, primárně oxidací pomocí katalýzy CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 a následnou konjugací s kyselinou glukuronovou.

Nebyl pozorován inhibiční ani indukční efekt vortioxetinu ve studiích lékových interakcí na tyto izoenzymy CYP: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4/5 (viz bod 4.5). Vortioxetin je slabý substrát a inhibitor glykoproteinu P.

Hlavní metabolit vortioxetinu není farmakologicky aktivní.

Eliminace

Průměrná hodnota eliminačního poločasu je 66 hodin a perorální clearance 33 l/h. Přibližně 2/3 neaktivních metabolitů vortioxetinu se vylučují močí a 1/3 stolicí. Pouze zanedbatelné množství samotného vortioxetinu se vylučuje stolicí. Ustáleného stavu plazmatické koncentrace se dosáhne přibližně za 2 týdny.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika je lineární a nezávislá na čase ve sledovaném dávkovém rozmezí 2,5 až 60 mg/den.

Ve shodě s poločasem dosahuje akumulární index hodnoty 5 až 6 v závislosti na AUC_{0-24h} po opakovaných dávkách v rozmezí 5 až 20 mg/den.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších zdravých subjektů (věk ≥ 65 let; n=20) se zvýšila expozice vortioxetinem až o 27 % (C_{\max} a AUC) ve srovnání s mladými zdravými kontrolními subjekty (věk ≤ 45 let) po opakovaných dávkách 10 mg/den. Nejnižší účinná dávka 5 mg vortioxetinu jednou denně má vždy být užívána jako úvodní dávka u pacientů ve věku ≥ 65 let (viz bod 4.2). Avšak opatrnost má být dodržována při předepisování starším pacientům při dávkách vyšších než 10 mg vortioxetinu denně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové dávce 10 mg vortioxetinu způsobila porucha funkce ledvin odhadovaná s použitím vzorce podle Cockcrofta a Gaulta (lehká, středně těžká a těžká porucha, n=8 v každé skupině) mírné zvýšení expozice (do 30 %) ve srovnání se zdravými odpovídajícími kontrolami. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin byl dialýzou odstraněn pouze malý podíl vortioxetinu (AUC byla nižší o 13 % a C_{\max} nižší o 27 %; n=8) po jednorázové dávce 10 mg vortioxetinu. Dávku není zapotřebí upravovat podle funkce ledvin (viz bod 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

U subjektů (n=6–8) s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (kritéria A, B, resp. C podle klasifikace Childa a Pugh) byla farmakokinetika porovnána se zdravými dobrovolníky. U subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater byly změny AUC o méně než 10 % nižší a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater byly o 10 % vyšší. Změny hodnoty C_{\max} byly u všech skupin nižší o méně než 25 %. Dávku není zapotřebí upravovat podle funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

CYP2D6 genotyp

Plazmatická koncentrace vortioxetinu byla přibližně dvakrát vyšší u slabých metabolizátorů CYP2D6 než u extenzivních. Současné podání silných inhibitorů CYP3A4/2C9 osobám s pomalým metabolismem CYP2D6 může potenciálně vést k vyšší expozici (viz bod 4.5).

U osob s velmi rychlým metabolismem CYP2D6 dosahovala plazmatická koncentrace vortioxetinu v dávce 10 mg/den hodnot dosažených u osob s extenzivním metabolismem při dávce v rozmezí 5 mg/den a 10 mg/den. V závislosti na individuální odezvě pacienta se má zvážit úprava dávkování (viz bod 4.2).

Pediatriká populace

Farmakokinetika vortioxetinu u pediatrických pacientů s depresivní poruchou po perorálním podání 5 až 20 mg jednou denně byla charakterizována s použitím analýz populačního modelování na základě dat z farmakokinetické studie (7-17 let) a dvou studií účinnosti a bezpečnosti (7-17 let).

Farmakokinetika vortioxetinu u pediatrických pacientů byla obdobná jako farmakokinetika pozorovaná u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Podávání vortioxetinu v rámci studií obecné toxicity u myši, potkanů a psů bylo spojeno hlavně s klinickými známkami z oblasti CNS. Tyto známky zahrnovaly salivaci (potkan a pes), mydriázu (pes) a dva případy konvulzí u psů zařazených do studijního programu všeobecné toxicity. Byla stanovena bezpečnostní hranice 5, kdy se neobjevily záchvaty, což odpovídá maximální dávce 20 mg/den. Cílová orgánová toxicita se omezila na ledviny (potkani) a játra (myši a potkani). Změny v ledvinách potkanů (glomerulonefritida, obstrukce renálních tubulů, krystalická látka v renálních tubulech) a v játrech myši a potkanů (hepatocelulární hypertrofie, nekróza hepatocytů, hyperplazie žlučovodů, krystalická látka ve žlučovodech) byly pozorovány při expozicích u myši převyšujících 10x a u potkanů 2x expozice u člověka při maximální doporučené terapeutické dávce 20 mg/den. Tyto nálezy byly hlavně přičítány obstrukci renálních tubulů a žlučovodů krystalickou látkou, která byla ve

vztahu k vortioxetinu a specificky nalezená u hlodavců, zatímco pro člověka představují nízké riziko.

Podle standardní sady testů *in vitro* a *in vivo* nebyl vortioxetin genotoxický.

Na základě výsledků konvenčních dvouletých studií kancerogenity u myši nebo potkanů se vortioxetin nepovažuje za kancerogenní pro člověka.

Vortioxetin neměl vliv na fertilitu u potkanů, páření, na reprodukční orgány, na morfologii a motilitu spermií. Vortioxetin nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale byla pozorována reprodukční toxicita ve smyslu vlivu na hmotnost plodu a opožděné osifikace u potkanů při expozicích převyšujících 10x expozice u člověka při maximální doporučené terapeutické dávce 20 mg/den. Podobné účinky byly pozorovány u králíků při subterapeutické expozici.

V pre- a postnatálních studiích u potkanů byl vortioxetin spojován se zvýšenou mortalitou mlád'at, sníženým nárůstem tělesné hmotnosti a opožděným vývojem mlád'at při dávkách, které nebyly toxické pro samice a které odpovídaly expozicím dosaženým po užití vortioxetinu v dávce 20 mg/den u člověka (viz bod 4.6).

U potkanů v laktaci došlo k distribuci látky příbuzné vortioxetinu do mléka (viz bod 4.6). Všechny nálezy vztahující se k podávání vortioxetinu v rámci studií toxicity u mladých potkanů odpovídaly nálezům zjištěným u dospělých jedinců.

Studie hodnotící environmentální rizika prokázaly, že vortioxetin má potenciál být perzistentní, bioakumulativní a toxický pro životní prostředí (rizikový pro ryby). Nicméně při doporučeném použití představuje vortioxetin zanedbatelné riziko jak pro vodní, tak pro suchozemské prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety [všechny síly]

Mannitol (E 421)
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolosa
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Irsamla 5 mg potahované tablety
Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

Irsamla 10 mg potahované tablety

Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Irsamla 15 mg potahované tablety

Hypromelosa
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Irsamla 20 mg potahované tablety

Hypromelosa

Makrogol

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička obsahující průhledné PVC/PVdC//Al blistry.

Velikost balení: 28 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může být nebezpečný pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČISLA

Irsamla 5 mg potahované tablety: 30/540/22-C

Irsamla 10 mg potahované tablety: 30/541/22-C

Irsamla 15 mg potahované tablety: 30/542/22-C

Irsamla 20 mg potahované tablety: 30/543/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 3. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 8. 2025