

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Irsamla 5 mg filmom obalené tablety
Irsamla 10 mg filmom obalené tablety
Irsamla 15 mg filmom obalené tablety
Irsamla 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Irsamla 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje vortioxetínium-bromid, čo zodpovedá 5 mg vortioxetínu.

Irsamla 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje vortioxetínium-bromid, čo zodpovedá 10 mg vortioxetínu.

Irsamla 15 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje vortioxetínium-bromid, čo zodpovedá 15 mg vortioxetínu.

Irsamla 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje vortioxetínium-bromid, čo zodpovedá 20 mg vortioxetínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Irsamla 5 mg filmom obalené tablety

Ružová, oválna (11 mm x 5 mm), obojstranne vypuklá, filmom obalená tableta s vyrazeným „5“ na jednej strane.

Irsamla 10 mg filmom obalené tablety

Žltá, oválna (13 mm x 6 mm), obojstranne vypuklá, filmom obalená tableta s vyrazeným „10“ na jednej strane.

Irsamla 15 mg filmom obalené tablety

Svetlooranžová, oválna (15 mm x 7 mm), obojstranne vypuklá, filmom obalená tableta s vyrazeným „15“ na jednej strane.

Irsamla 20 mg filmom obalené tablety

Tmavočervená, oválna (17 mm x 8 mm), obojstranne vypuklá, filmom obalená tableta s vyrazeným „20“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Irsamla je indikovaná na liečbu veľkých depresívnych epizód u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Začiatočná a odporúčaná dávka Irsamly u dospelých vo veku menej ako 65 rokov je 10 mg vortioxetínu raz denne.

V závislosti od odpovede konkrétneho pacienta je možné zvýšiť dávku vortioxetínu na maximálne 20 mg jedenkrát denne alebo znížiť dávku vortioxetínu na minimálne 5 mg jedenkrát denne.

Po odznení depresívnych symptómov sa odporúča najmenej 6-mesačná liečba na upevnenie antidepresívnej odpovede.

Prerušenie liečby

Možno zvážiť postupné znižovanie dávky s cieľom zabrániť výskytu príznakov z prerušenia liečby (pozri časť 4.8). Nie sú však dostupné dostatočné údaje na poskytnutie osobitných odporúčaní týkajúcich sa plánu znižovania dávky u pacientov liečených týmto liekom.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Pacienti vo veku ≥ 65 rokov majú vždy začať užívať vortioxetín v najnižšej účinnej dávke 5 mg jedenkrát denne. Pre nedostatok údajov sa pri liečbe pacientov vo veku ≥ 65 rokov dávkami vyššími ako 10 mg vortioxetínu jedenkrát denne odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Inhibitory cytochrómu P450

V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa môže zvážiť podávanie nižšej dávky vortioxetínu, ak sa k liečbe vortioxetínom pridá silný inhibítor CYP2D6 (napr. bupropión, chinidín, fluoxetín, paroxetín) (pozri časť 4.5).

Induktory cytochrómu P450

V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa môže zvážiť úprava dávky vortioxetínu, ak sa k liečbe vortioxetínom pridá nešpecifický induktor cytochrómu P450 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín) (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Vortioxetín sa nemá používať u pediatrických pacientov (vo veku do 18 rokov) s veľkou depresívnou poruchou (*Major Depressive Disorder*, MDD), pretože účinnosť nebola preukázaná (pozri časť 5.1). Bezpečnosť vortioxetínu u pediatrických pacientov je popísaná v častiach 4.4, 4.8 a 5.1.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe funkcie obličiek alebo pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Irsamla je určená na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pre tých pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celú tabletu, môžu byť na trhu dostupné iné lieky obsahujúce vortioxetín vo vhodnejšej liekovej forme.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie s neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) alebo selektívnymi inhibítormi MAO-A (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie v pediatrickej populácii

Vortioxetín sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku 7 až 17 rokov s veľkou depresívnou poruchou (MDD), pretože účinnosť nebola preukázaná (pozri časť 5.1). Profil nežiaducich reakcií vortioxetínu u detí a dospievajúcich bol vo všeobecnosti podobný ako u dospelých osôb, s výnimkou vyššej incidence udalostí spojených s bolesťou brucha a vyššej incidence samovražedných myšlienok konkrétne u dospievajúcich v porovnaní s dospelými (pozri časti 4.8 a 5.1). V klinických štúdiách u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami sa častejšie pozoroval výskyt samovražedného správania (pokusov o samovraždu a samovražedných myšlienok) a hostility (hlavne agresivity, opozičného správania, hnevu) ako u tých, ktorým bolo podávané placebo.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie stavu

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Keďže zlepšenie nemusí nastať počas niekoľkých prvých týždňov alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, kým nedôjde k takémuto zlepšeniu. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách uzdravovania.

Pacienti s anamnézou suicidálnych udalostí alebo pacienti, u ktorých sa prejavuje významný stupeň suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní aj počas liečby. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých pacientov s psychickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania pri antidepresívach v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým suicidálnym rizikom, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávky starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a nezvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Záchvaty

Epileptické záchvaty sú potenciálnym rizikom pri liečbe antidepresívami. Vortioxetín sa má preto podávať opatrne pacientom so záchvatmi v anamnéze alebo pacientom s nestabilnou epilepsiou (pozri časť 4.5). Liečba sa musí prerušiť u všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytnú epileptické záchvaty alebo sa ich frekvencia zvýši.

Sérotonínový syndróm (SS) alebo neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Pri liečbe vortioxetínom sa môžu objaviť potenciálne život ohrozujúce stavy – sérotonínový syndróm (SS) alebo neuroleptický malígny syndróm (NMS). Riziko SS alebo NMS sa zvyšuje pri súčasnom užívaní liečiv so sérotonínergickým účinkom (vrátane opioidov a triptánov), liekov, ktoré zhoršujú metabolizmus sérotonínu (vrátane IMAO), antipsychotík a iných antagonistov dopamínu. Pacienti sa majú monitorovať z dôvodu možných prejavov a príznakov SS alebo NMS (pozri časti 4.3 a 4.5). Sérotonínový syndróm zahŕňa zmeny duševného stavu (napr. agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnou nestabilitu (napr. tachykardiu, nestály krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne poruchy (napr. hyperreflexiu, nekoordinovanosť) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzeu, vracanie, hnačku). Ak k tomu dôjde, liečba vortioxetínom sa má okamžite ukončiť a je potrebné podávať symptomatickú liečbu.

Mánia/hypománia

Vortioxetín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou mánie/hypománie, a ak pacient prejde do manickej fázy, liečba sa má ukončiť.

Agresivita/agitácia

U pacientov liečených antidepresívami vrátane vortioxetínu sa môžu vyskytnúť aj pocity agresivity, hnevu, agitácie a podráždenosti. Zdravotný stav a ochorenie pacienta sa musia starostlivo sledovať.

Pacienti (a opatrovatelia pacientov) musia byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objaví alebo zhorší agresívne/agitované správanie.

Hemorágia

Pri užívaní antidepresív so sérotonínergickým účinkom vrátane vortioxetínu boli zriedkavo zaznamenané prejavy krvácania, ako sú ekchymózy, purpura a iné hemoragické príhody, napríklad gastrointestinálne alebo gynekologické krvácanie. Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI)/inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*Serotonin – Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) môžu zvýšiť riziko popôrodného krvácania a toto riziko sa môže potenciálne týkať aj vortioxetínu (pozri časť 4.6). Odporúča sa opatrnosť u pacientov užívajúcich antikoagulanciá a/alebo lieky so známym vplyvom na funkciu trombocytov [napr. atypické antipsychotiká a fenotiazíny, väčšina tricyklických antidepresív, nesteroidné antiflogistiká (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA)] (pozri časť 4.5) a u pacientov so známou náchylnosťou ku krvácaniu/s poruchami zrážanlivosti.

Hyponatriémia

Pri užívaní antidepresív so sérotonínergickým účinkom (SSRI, SNRI) bola zriedkavo hlásená hyponatriémia, pravdepodobne v dôsledku neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Opatrnosť je potrebná u rizikových pacientov, ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou pečene alebo pacienti súbežne liečení liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hyponatriémiu. U pacientov so symptomatickou hyponatriémiou je potrebné zvážiť ukončenie liečby vortioxetínom a zabezpečiť vhodnú lekársku intervenciu.

Glaukóm

V súvislosti s užívaním antidepresív vrátane vortioxetínu bola hlásená mydriáza. Tento mydriatický účinok má potenciál zúžiť uhol oka, čo vedie k zvýšenému vnútroočnému tlaku a glaukómu s uzavretým uhlom. Pri predpisovaní vortioxetínu pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientom s rizikom akútneho glaukómu s úzkym uhlom sa odporúča opatrnosť.

Starší pacienti

U starších pacientov s veľkými depresívnymi epizódami sú údaje o užívaní vortioxetínu obmedzené. Z toho dôvodu je pri liečbe pacientov vo veku ≥ 65 rokov dávkami vyššími ako 10 mg vortioxetínu jedenkrát denne potrebná opatrnosť (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Vzhľadom na to, že pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sú zraniteľní a údaje o používaní vortioxetínu v týchto subpopuláciách sú obmedzené, pri liečbe týchto pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Irsamla obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vortioxetín sa vo významnej miere metabolizuje v pečeni, primárne prostredníctvom oxidácie katalyzovanej izoenzýmom CYP2D6 a v menšom rozsahu izoenzýmami CYP3A4/5 a CYP2C9 (pozri časť 5.2).

Potenciál iných liekov ovplyvňovať vortioxetín

Ireverzibilné neselektívne IMAO

Vzhľadom na riziko sérotonínového syndrómu je vortioxetín kontraindikovaný v akejkoľvek kombinácii s ireverzibilnými neselektívnymi IMAO. Liečba vortioxetínom sa nesmie začať skôr ako 14 dní po ukončení liečby ireverzibilným neselektívnym IMAO. Liečba vortioxetínom sa musí ukončiť minimálne 14 dní pred začatím liečby ireverzibilným neselektívnym IMAO (pozri časť 4.3).

Reverzibilný selektívny inhibítor MAO-A (moklobemid)

Kombinácia vortioxetínu s reverzibilným a selektívnym inhibítorom MAO-A, ako je moklobemid, je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak sa kombinácia preukáže ako nevyhnutná, pridaný liek musí byť podávaný v minimálnej dávke a pod starostlivým klinickým dohľadom z dôvodu možného vzniku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4).

Reverzibilný neselektívny IMAO (linezolid)

Kombinácia vortioxetínu so slabým reverzibilným a neselektívnym IMAO, ako je antibiotikum linezolid, je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak sa kombinácia preukáže ako nevyhnutná, pridaný liek musí byť podávaný v minimálnej dávke a pod starostlivým klinickým dohľadom z dôvodu možného vzniku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4).

Ireverzibilný selektívny inhibítor MAO-B (selegilín, razagilín)

Aj keď sa pri selektívnych inhibítoroch MAO-B predpokladá menšie riziko sérotonínového syndrómu ako pri inhibítoroch MAO-A, kombináciu vortioxetínu s ireverzibilnými inhibítormi MAO-B, ako je selegilín alebo razagilín, je potrebné podávať s opatrnosťou. Pri ich súbežnom užívaní je nevyhnutné dôsledné monitorovanie pacienta z dôvodu možného vzniku sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4).

Sérotonínergické lieky

Súbežné podávanie liekov so sérotonínergickým účinkom napr. opioidov (vrátane tramadolu) a triptánov (vrátane sumatriptánu) môže spôsobiť sérotonínový syndróm (pozri časť 4.4).

Lubovník bodkovaný

Súbežné užívanie antidepresív so sérotonínergickým účinkom a rastlinných liekov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môže spôsobiť vyšší výskyt nežiaducich reakcií, vrátane sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.4).

Lieky znižujúce záchvatový prah

Antidepresíva so sérotonínergickým účinkom môžu znižovať záchvatový prah. Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom užívaní iných liekov schopných znižovať záchvatový prah [napr. antidepresíva (tricyklické, SSRI, SNRI), neuroleptiká (fenotiazíny, tioxantény a butyrofenóny), meflochín, bupropión, tramadol] (pozri časť 4.4).

ECT (elektrokonvulzívna terapia)

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti so súbežným podávaním vortioxetínu a ECT, a preto sa odporúča opatrnosť.

Inhibitory izoenzýmu CYP2D6

Pri súbežnom podávaní vortioxetínu v dávke 10 mg/deň s bupropiónom (silný inhibítor CYP2D6) v dávke 150 mg dvakrát denne počas 14 dní zdravým osobám došlo k 2,3-násobnému zvýšeniu plochy pod krivkou (*Area Under the Curve*, AUC) vortioxetínu. Po pridaní bupropiónu k vortioxetínu viedlo ich súbežné podávanie k vyššiemu výskytu nežiaducich reakcií ako po pridaní vortioxetínu k bupropiónu. Ak sa k liečbe vortioxetínom pridá silný inhibítor CYP2D6 (napr. bupropión, chinidín, fluoxetín, paroxetín), môže sa v závislosti od individuálnej odpovede pacienta zväčšiť podávanie nižšej dávky vortioxetínu (pozri časť 4.2).

Inhibitory CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19

Keď sa po 6 dňoch podávania ketokonazolu v dávke 400 mg/deň (inhibítor CYP3A4/5 a P-glykoproteínu) alebo po 6 dňoch podávania flukonazolu v dávke 200 mg/deň (inhibítor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5) začal zdravým osobám súbežne podávať vortioxetín, pozorovalo sa 1,3- a 1,5-násobné zvýšenie AUC vortioxetínu, v uvedenom poradí. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U zdravých osôb sa nepozoroval žiadny inhibičný účinok jednorazovej 40 mg dávky omeprazolu (inhibítor CYP2C19) na farmakokinetiku vortioxetínu po opakovaných dávkach.

Interakcie u pomalých metabolizérov CYP2D6

Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (ako itraconazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, konivaptan a mnohé ďalšie inhibítory HIV proteázy) a inhibítorov CYP2C9 (ako flukonazol a amiodarón) pomalým metabolizérom CYP2D6 (pozri časť 5.2) nebolo špecificky skúmané, ale predpokladá sa, že by viedlo u týchto pacientov k výrazne zvýšenej expozícii vortioxetínu v porovnaní so stredne silným účinkom popísaným vyššie. V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa môže zväziť podávanie nižšej dávky vortioxetínu, ak sa silný inhibítor CYP3A4 alebo CYP2C9 súbežne podáva pomalým metabolizérom CYP2D6.

Induktory cytochrómu P450

Keď sa po 10 dňoch podávania rifampicínu v dávke 600 mg/deň (nešpecifický induktor izoenzýmov CYP) zdravým osobám súbežne podala jednorazová 20 mg dávka vortioxetínu, pozorovalo sa 72 % zníženie AUC vortioxetínu. Ak sa k liečbe vortioxetínom pridá nešpecifický induktor cytochrómu P450 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín), v závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa môže zväziť úprava dávky vortioxetínu (pozri časť 4.2).

Alkohol

Po súbežnom podaní jednorazovej dávky vortioxetínu 20 mg alebo 40 mg a jednorazovej dávky etanolu (0,6 g/kg) zdravým osobám nebol pozorovaný žiadny vplyv na farmakokinetiku vortioxetínu alebo etanolu ani žiadne významné poškodenie kognitívnych funkcií v porovnaní s placebom. Napriek tomu sa neodporúča požívať alkohol počas antidepresívnej liečby.

Kyselina acetylsalicylová

U zdravých osôb sa nepozoroval žiadny účinok opakovaných dávok kyseliny acetylsalicylovej 150 mg/deň na farmakokinetiku vortioxetínu podávaného opakovane.

Potenciál vortioxetínu ovplyvňovať iné lieky

Antikoagulanciá a antiagreganciá

Pri súbežnom podávaní opakovaných dávok vortioxetínu so stabilnými dávkami warfarínu zdravým osobám sa v porovnaní s placebom nepozorovali žiadne významné účinky na medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalised Ratio*, INR), hladinu protrombínu ani plazmatické hladiny R-/S-warfarínu. Taktiež pri súbežnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej 150 mg/deň a opakovaných dávok vortioxetínu zdravým osobám sa v porovnaní s placebom nepozoroval žiadny významný inhibičný účinok na agregáciu trombocytov alebo na farmakokinetiku kyseliny acetylsalicylovej alebo salicylovej. Opatrnosť je však potrebná pri kombinovaní vortioxetínu s perorálnymi antikoagulanciami alebo antiagreganciami alebo liekmi proti bolesti (napr. kyselina acetylsalicylová (ASA) alebo nesteroidné antiflogistiká (NSA)) z dôvodu potenciálne zvýšeného rizika krvácania v dôsledku ich farmakodynamickej interakcie (pozri časť 4.4).

Substráty cytochrómu P450

Vortioxetín nepreukázal *in vitro* žiadny podstatný potenciál pre inhibíciu alebo indukciu izoenzýmov cytochrómu P450 (pozri časť 5.2).

Po opakovanom podávaní vortioxetínu zdravým osobám sa nepozoroval žiadny inhibičný účinok na izoenzýmy cytochrómu P450 ako je CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinylestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfarín), CYP1A2 (kofeín) alebo CYP2D6 (dextrometorfán).

Nepozorovali sa žiadne farmakodynamické interakcie. Pri súčasnom podaní vortioxetínu a jednorazovej dávky 10 mg diazepamu nebolo pozorované žiadne významné zhoršenie kognitívnych funkcií v porovnaní s placebom. Žiadny významný vplyv, v porovnaní s placebom, nebol pozorovaný na hladinu sexuálnych hormónov pri súbežnom užívaní vortioxetínu a kombinovanej perorálnej antikoncepcie (etinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Lítium, tryptofán

Pri expozícii lítia v rovnovážnom stave sa po súbežnom podávaní opakovaných dávok vortioxetínu zdravým osobám nepozorovali žiadne klinicky významné účinky. Boli však hlásené prípady

zosilnených účinkov pri podávaní antidepresív so sérotonínergickým účinkom spolu s lítiom alebo tryptofanom, a preto sa má vortioxetín podávať spolu s týmito liekmi len s opatrnosťou.

Interferencia s drogovými testami z moču

U pacientov užívajúcich vortioxetín boli hlásené falošne pozitívne výsledky imunologických testov moču na metadón. Pri interpretácii pozitívnych výsledkov drogových testov z moču je potrebné postupovať opatrne a má sa zvážiť potvrdenie výsledkov alternatívnou analytickou technikou (napr. chromatografickými metódami).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití vortioxetínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ak matka užíva v neskorých štádiách gravidity liek so sérotonínergickým účinkom, môžu sa u novorodenca objaviť tieto symptómy: respiračný distress, cyanóza, apnoe, epileptické záchvaty, nestabilná telesná teplota, ťažkosti s kŕmením, vracanie, hypoglykémia, hypertónia, hypotónia, hyperreflexia, tremor, nervozita, podráždenosť, letargia, neustály plač, somnolencia a poruchy spánku. Tieto symptómy môžu byť spôsobené buď náhlým vysadením lieku alebo naopak nadmernou sérotonínergickou aktivitou. Vo väčšine prípadov sa takéto komplikácie vyskytli okamžite alebo skoro (< 24 hodín) po pôrode.

Epidemiologické údaje naznačujú, že používanie SSRI v gravidite, obzvlášť v neskorých štádiách gravidity, môže zvyšovať riziko perzistujúcej pľúcnej hypertenzie u novorodencov (PPHN). Hoci žiadne štúdie neskúmali súvislosť PPHN s liečbou vortioxetínom, toto potenciálne riziko nemožno vylúčiť, ak sa vezme do úvahy podobný mechanizmus účinku (zvýšenie koncentrácií sérotonínu).

Irsamla sa má podávať gravidným ženám len vtedy, ak očakávané prínosy prevyšujú potenciálne riziko pre plod.

Údaje z pozorovaní poskytli dôkaz o zvýšenom riziku (menej ako 2-násobnom) popôrodného krvácania po vystavení SSRI alebo SNRI v priebehu jedného mesiaca pred pôrodom. Hoci žiadne štúdie neskúmali súvislosť medzi liečbou vortioxetínom a popôrodným krvácaním, vzhľadom na podobný mechanizmus účinku existuje potenciálne riziko (pozri časť 4.4).

Laktácia

Dostupné údaje zo štúdií na zvieratách preukázali vylučovanie vortioxetínu/vortioxetínových metabolitov do mlieka. Predpokladá sa, že vortioxetín sa bude vylučovať do ľudského mlieka (pozri časť 5.3).

Nedá sa vylúčiť riziko pre dojčatá.

Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu Irsamlou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie fertility na samcoch a samiciach potkanov nepreukázali žiadny účinok vortioxetínu na fertilitu, kvalitu spermií ani na párenie (pozri časť 5.3).

Prípady hlásené u ľudí pri užívaní liekov z príbuznej farmakologickej skupiny antidepresív (SSRI) preukázali, že účinok na kvalitu spermií je reverzibilný. Vplyv na fertilitu ľudí dosiaľ nebol pozorovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže pri používaní vortioxetínu boli hlásené nežiaduce účinky, ako napríklad závrat, pacienti majú

byť pri vedení vozidiel alebo obsluhu nebezpečných strojov opatrni, a to najmä na začiatku liečby vortioxetínom alebo pri zmene dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšia nežiaduca reakcia bola nauzea.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Zoznam je založený na informáciách z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV	FREKVENCIA	NEŽIADUCA REAKCIA
Poruchy imunitného systému	neznáme*	anafylaktická reakcia
Poruchy endokrinného systému	neznáme*	hyperprolaktinémia, v niektorých prípadoch spojená s galaktoreou
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme*	hyponatriémia
Psychické poruchy	časté	abnormálne sny
	neznáme*	nespavosť
	neznáme*	agitácia, agresivita (pozri časť 4.4)
Poruchy nervového systému	časté	závraty
	menej časté	tremor
	neznáme*	sérotonínový syndróm, bolesť hlavy, akatízia, bruxizmus, trizmus, syndróm nepokojných nôh
Poruchy oka	menej časté	rozmazané videnie
	zriedkavé	mydriáza (ktorá môže viesť k akútnemu glaukómu s úzkym uhlom, pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	menej časté	návaly tepla
	neznáme*	krvácanie (vrátane kontúzie, ekchymózy, epistaxy, gastrointestinálneho alebo vaginálneho krvácania)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	nauzea
	časté	hnačka, zápcha, vracanie, dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	pruritus, vrátane generalizovaného pruritu, hyperhidróza
	menej časté	nočné potenie
	neznáme*	angioedém, urtikária, vyrážka

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	neznáme*	syndróm z vysadenia pri náhlom prerušení liečby
--	----------	---

* Na základe hlásení po uvedení lieku na trh

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nauzea

Nauzea bola zvyčajne mierna alebo stredne závažná a objavovala sa počas prvých dvoch týždňov liečby. Reakcie boli obvykle prechodné a zvyčajne neviedli k ukončeniu liečby. Gastrointestinálne nežiaduce reakcie ako nauzea sa vyskytli častejšie u žien ako u mužov.

Starší pacienti

Podiel predčasného ukončenia liečby počas štúdií bol vyšší u pacientov ≥ 65 rokov pri dávkach ≥ 10 mg vortioxetínu jedenkrát denne.

Pri dávkach 20 mg vortioxetínu jedenkrát denne bol výskyt nauzey a zápchy vyšší u pacientov ≥ 65 rokov (42 % a 15 %, v uvedenom poradí) ako u pacientov < 65 rokov (27 % a 4 %, v uvedenom poradí) (pozri časť 4.4).

Sexuálna dysfunkcia

V klinických štúdiách bola sexuálna dysfunkcia hodnotená použitím Arizonskej škály sexuálnych funkcií (*Arizona Sexual Experience Scale*, ASEX). Pri dávkach 5 až 15 mg sa nepreukázal rozdiel oproti placebo. Pri dávke 20 mg vortioxetínu sa však zvýšil výskyt sexuálnej dysfunkcie (*Treatment-Emergent Sexual Dysfunction*, TESD) (pozri časť 5.1). Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sexuálnej dysfunkcie aj pri dávkach vortioxetínu nižších ako 20 mg.

Skupinový účinok

Epidemiologické štúdie vykonané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a viac poukazujú na zvýšené riziko zlomenín kostí u pacientov, ktorí užívajú liek z príbuznej farmakologickej skupiny antidepresív (SSRI alebo tricyklické antidepresíva). Mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku nie je známy a nie je známe, či sa toto riziko vzťahuje aj na vortioxetín.

Pediatrická populácia

V jednej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii bolo liečených vortioxetínom celkovo 304 detí vo veku 7 až 11 rokov a v druhej 308 dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s veľkou depresívnou poruchou (MDD). Profil nežiaducich reakcií vortioxetínu u detí a dospievajúcich bol vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému u dospelých, s výnimkou vyššej incidence udalostí súvisiacich s bolesťou brucha a vyššej incidence samovražedných myšlienok najmä u dospievajúcich v porovnaní s dospelými (pozri časť 5.1).

Vykonal sa dve dlhodobé nezaslepené predĺženia štúdie s vortioxetínom v dávkach 5 až 20 mg/deň – jedna s dĺžkou liečby 6 mesiacov (N = 662) a druhá 18 mesiacov (N = 94). Celkovo bol profil bezpečnosti a znášanlivosti vortioxetínu v pediatrickej populácii po dlhodobom užívaní porovnateľný s tým, čo sa pozorovalo po krátkodobom užívaní.

Príznaky po prerušení liečby vortioxetínom

V klinických štúdiách sa systematicky hodnotili príznaky z prerušenia liečby po náhlom ukončení liečby vortioxetínom. V porovnaní s placebom sa nezistil žiadny klinicky relevantný rozdiel vo výskyte alebo charaktere príznakov z prerušenia liečby po liečbe vortioxetínom (pozri časť 5.1). Prípady opisujúce príznaky z prerušenia liečby boli hlásené po uvedení lieku na trh a patrili k nim príznaky ako závraty, bolesť hlavy, poruchy zmyslov (vrátane parestézie, pocitov podobných zásahu elektrickým prúdom), poruchy spánku (vrátane nespavosti), nauzea a/alebo vracanie, úzkosť, podráždenosť, agitácia, únava a tremor. Tieto príznaky sa môžu objaviť počas prvého týždňa po prerušení liečby vortioxetínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Užitie vortioxetínu v rámci klinických skúšaní v dávkovom rozmedzí od 40 mg do 75 mg viedlo k zhoršeniu týchto nežiaducich reakcií: nauzea, posturálne závraty, hnačka, brušný dyskomfort, generalizovaný pruritus, somnolencia a návaly tepla.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh sa týkajú najmä predávkovaní vortioxetínom s dávkou do 80 mg. Vo väčšine prípadov neboli hlásené žiadne symptómy alebo len mierne symptómy. Najčastejšie hlásenými symptómami boli nauzea a vracanie.

S predávkovaním vortioxetínom s dávkou nad 80 mg sú len obmedzené skúsenosti. Po dávkach niekoľkonásobne vyšších, ako je rozmedzie terapeutickkej dávky, boli hlásené prípady epileptických záchvatov a sérotonínového syndrómu.

Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických príznakov a náležitého monitorovania. Odporúča sa sledovanie pacienta na špecializovanom zdravotníckom pracovisku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká; Iné antidepresíva, ATC kód: N06AX26

Mechanizmus účinku

Predpokladá sa, že mechanizmus účinku vortioxetínu súvisí s jeho priamou moduláciou sérotonínergickej aktivity receptorov a inhibíciou sérotonínového (5-HT) transportéra. Predklinické údaje poukazujú na to, že vortioxetín je antagonist receptorov 5-HT₃, 5-HT₇ a 5-HT_{1D}, parciálny agonista 5-HT_{1B} receptora, agonista 5-HT_{1A} receptora a inhibítor 5-HT transportéra, čo vedie k modulácii neurotransmisie v niekoľkých systémoch, vrátane prevažne sérotonínového, ale pravdepodobne taktiež noradrenalinového, dopamínového, histamínového, acetylcholinového, GABA a glutamátového systému. Táto multimodálna aktivita sa považuje za zodpovednú za antidepresívny účinok, za účinok podobný anxiolytickému a za zlepšenie kognitívnych funkcií, učenia a pamäti, ktoré boli pozorované pri vortioxetíne v štúdiách na zvieratách. Napriek tomu presný podiel, ktorým jednotlivé mechanizmy prispievajú k pozorovanému farmakodynamickému profilu, je stále nejasný a je potrebná opatrnosť pri extrapolácii údajov zo zvierat priamo na človeka.

U ľudí sa vykonali dve štúdie pozitronovej emisnej tomografie (PET) s ligandami 5-HT transportéra (¹¹C-MADAM alebo ¹¹C-DASB) s cieľom kvantifikovať obsadenosť 5-HT transportéra v mozgu pri rôzne vysokých dávkach. Priemerná obsadenosť 5-HT transportérov v *raphe nuclei* bola približne 50 % pri 5 mg/deň, 65 % pri 10 mg/deň a pri 20 mg/deň sa zvýšila nad 80 %.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť vortioxetínu bola skúmaná v klinickom programe, ktorý zahŕňal viac ako 6 700 pacientov, z ktorých bolo viac ako 3 700 liečených vortioxetínom v krátkodobých (≤ 12 týždňov) štúdiách veľkej depresívnej poruchy (MDD). Vykonalo sa dvanásť dvojito zaslepených placebo kontrolovaných 6/8-týždňových štúdií krátkodobej účinnosti fixnej dávky vortioxetínu pri MDD u dospelých (vrátane starších ľudí). Účinnosť vortioxetínu bola preukázaná minimálne v jednej dávkovej skupine v 9 z 12 štúdií preukázaním minimálne dvojbodového rozdielu v porovnaní s placebo na škále hodnotenia depresie podľa Montgomeryho a Åsbergovej (*Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS) alebo celkového skóre 24-položkovej Hamiltonovej škály depresie (*Hamilton Depression Rating Scale 24-item*, HAM-D₂₄). Toto bolo podporené preukázaním klinicky významných výsledkov v podobe dosiahnutého podielu respondérov (reagujúcich pacientov) a remitórov (pacientov s remisiou) a zlepšenia skóre na škále celkového klinického dojmu – celkové zlepšenie (*Clinical Global Impression – Global Improvement*, CGI-I). S rastúcou dávkou sa účinnosť vortioxetínu zvyšovala.

Účinok jednotlivých štúdií bol podporený metaanalýzou (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote celkového skóre MADRS v 6./8. týždni v krátkodobých placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých. Podľa metaanalýzy bol celkový priemerný rozdiel v porovnaní s placebom naprieč štúdiami štatisticky významný: -2,3 bodov ($p = 0,007$), -3,6 bodov ($p < 0,001$) a -4,6 bodov ($p < 0,001$) pri dávkach 5, 10 a 20 mg/deň, v uvedenom poradí; dávka 15 mg/deň sa nelíšila od placeba v rámci metaanalýzy, ale priemerný rozdiel v porovnaní s placebom bol -2,6 bodov. Účinnosť vortioxetínu je podporená súhrnnou analýzou respondérov, v ktorej podiel respondérov užívajúcich vortioxetín bol v rozsahu 46 % až 49 % v porovnaní s 34 % pri placebe ($p < 0,01$; NRI analýza).

Vortioxetín v dávkovom rozmedzí 5 – 20 mg/deň okrem toho preukázal účinnosť na široké spektrum príznakov depresie (hodnotených prostredníctvom zlepšenia skóre všetkých jednotlivých položiek škály MADRS).

Účinnosť vortioxetínu 10 alebo 20 mg/deň bola okrem toho preukázaná v 12-týždňovej dvojito zaslepenej štúdii porovnávajúcej podávanie flexibilnej dávky vortioxetínu oproti agomelatínu 25 alebo 50 mg/deň u pacientov s MDD. Vortioxetín bol štatisticky významne lepší ako agomelatín na základe hodnotenia zlepšenia celkového skóre MADRS a preukázaním klinicky významných výsledkov v podobe dosiahnutého podielu respondérov a remitérov a zlepšenia skóre CGI-I.

Udržiavacia liečba

Udržanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v dlhodobej štúdii prevencie relapsov. Pacienti v remisii boli po počiatkovej 12-týždňovej otvorenej fáze liečby vortioxetínom randomizovaní na užívanie vortioxetínu v dávke 5 alebo 10 mg/deň alebo placeba a počas dvojito zaslepenej fázy trvajúcej minimálne 24 týždňov (24 až 64 týždňov) boli sledovaní s cieľom odhaliť relaps ochorenia. Vortioxetín bol v primárnom výslednom kritériu, čas do relapsu MDD, nadradený ($p = 0,004$) placebo s pomerom rizík 2,0; to znamená, že riziko relapsu bolo v skupine užívajúcej placebo dvakrát vyššie ako v skupine užívajúcej vortioxetín.

Starší pacienti

V 8-týždňovej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii skúmajúcej podávanie fixnej dávky starším pacientom s depresiou (vo veku ≥ 65 rokov, $n = 452$, z ktorých 156 bol podávaný vortioxetín) bol vortioxetín v dávke 5 mg/deň nadradený placebo, čo sa preukázalo zlepšením celkových skóre MADRS a HAM-D₂₄. Rozdiel v účinnosti oproti placebo, hodnotený podľa celkového skóre MADRS, bol 4,7 bodov v prospech vortioxetínu v 8. týždni (MMRM analýza).

Pacienti s ťažkou depresiou alebo s depresiou s vysokým podielom úzkostných symptómov

U pacientov s ťažkou depresiou (východiskové celkové skóre MADRS ≥ 30) a u pacientov s vysokým podielom príznakov úzkosti (východiskové celkové skóre HAM-A ≥ 20) sa taktiež preukázala účinnosť vortioxetínu v krátkodobých štúdiách u dospelých (celkový priemerný rozdiel celkového skóre MADRS oproti placebo v 6. týždni bol v rozmedzí od 2,8 do 7,3 bodov a 8. týždni od 3,6 do 7,3 bodov (MMRM analýza)). V definovanej štúdii u starších ľudí bol vortioxetín taktiež účinný u týchto pacientov.

Udržanie antidepresívnej účinnosti bolo taktiež preukázané v tejto populácii pacientov v dlhodobej štúdii prevencie relapsov.

Účinky vortioxetínu podľa Testu nahrádzania číslic symbolmi (Digit Symbol Substitution Test, DSST), Hodnotenia výkonnosti a zručností testom kalifornskej univerzity v San Diegu (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA, objektívne hodnotenie) a Dotazníka vnímaných deficitov (Perceived Deficits Questionnaire, PDQ) a Dotazníka kognitívneho a telesného fungovania (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ, subjektívne hodnotenie)

Účinnosť vortioxetínu (5 – 20 mg/deň) u pacientov s MDD sa skúmala v krátkodobých, placebom kontrolovaných štúdiách – v 2 štúdiách u dospelých pacientov a v 1 štúdii u starších pacientov.

Vortioxetín mal oproti placebo štatisticky významný účinok v hodnotení testu nahrádzania číslíc symbolmi (DSST), v rozsahu od $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) do $4,26$ ($p < 0,0001$) v 2 štúdiách u dospelých a $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) v štúdiu u starších pacientov. V metaanalýze (ANCOVA, LOCF) skúmajúcej priemernú zmenu od východiskového počtu správnych symbolov DSST vo všetkých troch štúdiách sa vortioxetín líšil od placebo ($p < 0,05$) so štandardizovanou veľkosťou účinku $0,35$. Po korekcii na zmenu v MADRS celkové skóre v metaanalýze rovnakých štúdií preukázalo, že vortioxetín sa líšil od placebo ($p < 0,05$) so štandardizovanou veľkosťou účinku $0,24$.

Pomocou hodnotenia výkonnosti a zručností testom kalifornskej univerzity v San Diegu (UPSA) bola spracovaná jedna štúdia hodnotiaca vplyv vortioxetínu na funkčnú kapacitu. Vortioxetín sa líšil od placebo na základe štatisticky významných výsledkov: $8,0$ bodov pre vortioxetín oproti $5,1$ bodov pre placebo ($p = 0,0003$).

V jednej štúdií použitím Dotazníka vnímaných deficitov na základe subjektívneho hodnotenia pacienta bol vortioxetín nadradený k placebo s výsledkami $-14,6$ pre vortioxetín a $-10,5$ pre placebo ($p = 0,002$). Použitím Dotazníka kognitívneho a telesného fungovania na základe subjektívneho hodnotenia pacienta sa vortioxetín nelíšil od placebo s výsledkami $-8,1$ pre vortioxetín oproti $-6,9$ pre placebo ($p = 0,086$).

Znášanlivosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a znášanlivosť vortioxetínu bola stanovená v krátko- a dlhotrvajúcich štúdiách v rozsahu dávok od 5 do 20 mg/deň. Informácie o nežiaducich účinkoch sú uvedené v časti 4.8.

Vortioxetín nezvyšoval výskyt insomnie alebo somnolencie v porovnaní s placebom.

V krátko- a dlhotrvajúcich placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa systematicky hodnotili možné symptómy z vysadenia po náhlom prerušení liečby vortioxetínom. V porovnaní s placebom sa nezistil žiadny podstatný rozdiel vo výskyte alebo charaktere príznakov z vysadenia lieku po krátkodobej ($6 - 12$ týždňov) alebo dlhodobej ($24 - 64$ týždňov) liečbe vortioxetínom.

V krátkodobých a dlhodobých štúdiách s vortioxetínom bol výskyt nežiaducich sexuálnych reakcií hlásených pacientmi nízky a podobný ako pri užívaní placebo. V štúdiách, kde sa použila Arizonská škála sexuálnych funkcií (ASEX) sa pri dávke vortioxetínu 5 až 15 mg/deň nepreukázal žiadny klinicky významný rozdiel vo výskyte sexuálnej dysfunkcie vzniknutej pri liečbe (TESD) a v celkovom skóre ASEX v porovnaní s placebom. Pri dávkach 20 mg/deň sa v porovnaní s placebom zvýšil vznik TSED (rozdiel incidencie $14,2$ %, 95 % IS [$1,4$; $27,0$]).

Účinok vortioxetínu na sexuálnu funkciu sa ďalej hodnotil v 8-týždňovej, dvojito zaslepenej, porovnávacej štúdií s flexibilnou dávkou ($n = 424$) v porovnaní s escitalopramom u pacientov liečených najmenej 6 týždňov SSRI (citalopram, paroxetín alebo sertralín) s nízkou úrovňou depresívnych symptómov (východisková hodnota CGI-S ≤ 3) a TSED spôsobených predchádzajúcou liečbou SSRI. Vortioxetín v dávke 10 až 20 mg/deň mal štatisticky významne nižší výskyt TSED ako escitalopram v dávke 10 až 20 mg/deň, merané zmenou celkového skóre CSFQ-14 ($2,2$ bodov, $p = 0,013$) v 8 . týždni. Podiel respondérov v skupine s vortioxetínom (162 ($74,7$ %)) sa významne nelíšil od skupiny s escitalopramom (137 ($66,2$ %)) v 8 . týždni (OR $1,5$; $p = 0,057$). Antidepresívny účinok sa zachoval v oboch liečebných skupinách.

V krátkodobých a dlhodobých štúdiách nemal vortioxetín v porovnaní s placebom žiadny vplyv na telesnú hmotnosť, srdcovú frekvenciu ani krvný tlak.

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny v hepatálnych alebo renálnych parametroch.

Vortioxetín nepreukázal u pacientov s MDD žiadny klinicky významný vplyv na parametre EKG, vrátane QT, QTc, PR intervalu a QRS komplexu. Počas dôkladnej štúdie QTc intervalu u zdravých osôb pri dávkach do 40 mg denne sa nepozoroval žiadny potenciál na predĺženie QTc intervalu.

Pediatrická populácia

Vykonal sa dve krátkodobé, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie účinnosti a bezpečnosti s fixnou dávkou (vortioxetín 10 mg/deň a 20 mg/deň) s aktívnou kontrolou (fluoxetín); jedna u detí vo veku 7 až 11 rokov s MDD a jedna u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov s MDD. Štúdie zahŕňali 4-týždňové jednoducho zaslepené úvodné obdobie s placebom a štandardizovanou psychosociálnou intervenciou (počet liečených pacientov v štúdii u detí N = 677, v štúdii u dospievajúcich N = 777) a randomizovaní boli len nereagujúci účastníci z úvodného obdobia (v štúdii u detí N = 540, v štúdii u dospievajúcich N = 616).

V štúdii u detí vo veku 7 až 11 rokov sa priemerný účinok dvoch dávok vortioxetínu 10 a 20 mg/deň štatisticky významne nelíšil od placeba na základe celkového skóre na škále Revidovaného hodnotenia stupňa depresie u detí (*Children's Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) v 8. týždni, ani od aktívnej kontroly (fluoxetín 20 mg/deň). Ani jednotlivé dávky vortioxetínu (10 a 20 mg/deň) nevykazovali nominálne významný rozdiel oproti placebu. Vo všeobecnosti bol profil nežiaducich udalostí vortioxetínu u detí podobný ako u dospelých, s výnimkou vyššej incidencie bolesti brucha hlásenej u detí.

Miera prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola 2,0 % u pacientov liečených vortioxetínom 20 mg/deň, 1,3 % pri vortioxetíne 10 mg/deň, 0,7 % pri placebe; pri liečbe fluoxetínom nebolo žiadne prerušenie. Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti v skupinách liečených vortioxetínom boli nevoľnosť, bolesť hlavy, vracanie, závraty a bolesť brucha. Incidencia nevoľnosti, vracania a bolesti brucha bola vyššia v skupinách s vortioxetínom ako v skupine s placebom. Samovražedné myšlienky a správanie boli hlásené ako nežiaduce udalosti počas 4-týždňového jednoducho zaslepeného úvodného obdobia (placebo 2/677 [0,3 %]) a počas 8-týždňového obdobia liečby (vortioxetín 10 mg/deň 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Okrem toho bola v C-SSRS u 5 pacientov hlásená udalosť „nešpecifické aktívne samovražedné myšlienky“ počas 8-týždňového obdobia liečby (vortioxetín 20 mg/deň 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] a fluoxetín 3/82 [3,7 %]). Samovražedné myšlienky a správanie merané na škále C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) boli vo všetkých liečebných skupinách podobné.

V štúdii u dospievajúcich vo veku 12 až 17 rokov nebol vortioxetín v dávke 10 mg/deň, ani v dávke 20 mg/deň štatisticky významne lepší ako placebo na základe celkového skóre podľa Revidovaného hodnotenia stupňa depresie u detí (CDRS-R). Aktívna kontrola (fluoxetín v dávke 20 mg/deň) sa štatisticky odlišovala od placeba pri celkovom skóre CDRS-R. Profil nežiaducich reakcií na vortioxetín u dospievajúcich bol vo všeobecnosti podobný profilu nežiaducich reakcií pozorovaných u dospelých, s výnimkou vyššej incidencie hlásenej u dospievajúcich ako u dospelých pre bolesť brucha a samovražedné myšlienky. Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich udalostí (väčšinou z dôvodu samovražedných myšlienok, nevoľnosti a vracania) bolo najvyššie u pacientov liečených vortioxetínom v dávke 20 mg/deň (5,6 %) v porovnaní s vortioxetínom v dávke 10 mg/deň (2,7 %), fluoxetínom (3,3 %) a placebom (1,3 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti v skupinách liečených vortioxetínom boli nevoľnosť, vracanie a bolesť hlavy. Samovražedné myšlienky a správanie boli hlásené ako nežiaduce udalosti počas 4-týždňového jednoducho zaslepeného úvodného obdobia (placebo 13/777 [1,7 %]), ako aj počas 8-týždňového liečebného obdobia (vortioxetín v dávke 10 mg/deň 2/147 [1,4 %], vortioxetín 20 mg/deň 6/161 [3,7 %], fluoxetín 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Samovražedné myšlienky a správanie merané pomocou škály C-SSRS boli podobné vo všetkých liečebných skupinách.

Vortioxetín sa nemá používať u pediatrických pacientov (vo veku do 18 rokov) s veľkou depresívnou poruchou (pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim vortioxetín pri veľkej depresívnej poruche u detí vo veku menej ako 7 rokov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Vortioxetín sa po perorálnom podaní absorbuje pomaly, ale dobre a maximálne koncentrácie v plazme dosahuje do 7 až 11 hodín. Po opakovaných dávkach 5, 10 alebo 20 mg/deň boli pozorované

priemerné hodnoty $C_{\max}$ 9 až 33 ng/ml. Absolútna biologická dostupnosť je 75 %. Nepozoroval sa žiadny vplyv potravy na farmakokinetiku lieku (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Priemerný distribučný objem (V_{ss}) je 2 600 l, čo poukazuje na rozsiahlu extravaskulárnu distribúciu. Vortioxetín sa silne viaže na plazmatické proteíny (98 až 99 %) a zdá sa, že väzba nezávisí od plazmatických koncentrácií vortioxetínu.

Biotransformácia

Vortioxetín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni primárne prostredníctvom oxidácie katalyzovanej izoenzýmom CYP2D6 a v menšom rozsahu CYP3A4/5 a CYP2C9, a následnej konjugácie s kyselinou glukurónovou.

V štúdií skúmajúcej liekové (liek-liek) interakcie sa nepozoroval žiadny inhibičný ani indukčný účinok vortioxetínu na CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4/5 izoenzýmy CYP (pozri časť 4.5). Vortioxetín je slabý substrát a inhibítor P-gp.

Hlavný metabolit vortioxetínu je farmakologicky neúčinný.

Eliminácia

Priemerný eliminačný polčas je 66 hodín a perorálny klírens je 33 l/h. Približne 2/3 neaktívneho metabolitu vortioxetínu sa vylučujú močom a približne 1/3 stolicou. Stolicou sa vylučujú iba zanedbateľné množstvá vortioxetínu. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahnu približne po 2 týždňoch.

Linearita/nelinearita

V skúšanom rozmedzí (2,5 až 60 mg/deň) je farmakokinetika lineárna a časovo nezávislá.

Na základe AUC_{0-24h} po opakovaných dávkach 5 až 20 mg/deň je akumulčný index 5 až 6 v súlade s polčasom rozpadu.

Osobitné populácie

Starší ľudia

V porovnaní s mladými zdravými kontrolnými osobami (vo veku ≤ 45 rokov) sa expozícia vortioxetínu po opakovaných dávkach 10 mg/deň u starších zdravých osôb (vo veku ≥ 65 rokov; $n = 20$) zvýšila až na 27 % ($C_{\max}$ a AUC). Pacienti vo veku ≥ 65 rokov majú vždy začať užívať vortioxetín najnižšou účinnou dávkou 5 mg vortioxetínu jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Pri predpisovaní dávok vyšších ako 10 mg vortioxetínu jedenkrát denne starším pacientom je však potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 10 mg dávky vortioxetínu spôsobilo zhoršenie funkcie obličiek podľa Cockcroftovho-Gaultovho vzorca (mierne, stredne ťažké alebo ťažké; $n = 8$ na skupinu) mierne zvýšenie expozície (do 30 %) v porovnaní so zdravými porovnateľnými kontrolnými osobami. Po podaní jednorazovej 10 mg dávky vortioxetínu sa u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu odstránil pri dialýze iba malý podiel vortioxetínu (AUC a $C_{\max}$ boli nižšie o 13 % a 27 %, v uvedenom poradí; $n = 8$). Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika u pacientov ($N = 6 - 8$) s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A, B alebo C Childovho-Pughovho skóre) sa porovnala so zdravými dobrovoľníkmi. Zmeny AUC boli o menej ako 10 % nižšie u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a o 10 % vyššie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Zmeny $C_{\max}$ boli

o menej ako 25 % nižšie vo všetkých skupinách. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

CYP2D6 genotypy

U pomalých metabolizérov CYP2D6 boli plazmatické koncentrácie vortioxetínu približne dvakrát vyššie ako u extenzívnych metabolizérov. Súbežné podanie silných inhibítorov CYP3A4/2C9 pomalým metabolizérom CYP2D6 môže potenciálne viesť k vyššej expozícii (pozri časť 4.5).

U veľmi rýchlych metabolizérov CYP2D6 dosiahla plazmatická koncentrácia vortioxetínu 10 mg/deň hodnoty dosiahnuté u rýchlych metabolizérov pri 5 mg/deň a 10 mg/deň.

Môže sa zvažovať úprava dávky v závislosti od individuálnej odpovede pacienta (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika vortioxetínu u pediatrických pacientov s veľkou depresívnou poruchou po perorálnom podaní dávky 5 až 20 mg jedenkrát denne bola charakterizovaná pomocou analýz populačného modelovania na základe údajov z farmakokinetickej štúdie (7 – 17 rokov) a dvoch štúdií účinnosti a bezpečnosti (7 – 17 rokov). Farmakokinetika vortioxetínu u pediatrických pacientov bola podobná ako u dospelých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Podávanie vortioxetínu v štúdiách celkovej toxicity na myšiach, potkanoch a psoch bolo spojené predovšetkým s klinickými prejavmi z oblasti CNS. Patrilo k nim slinenie (potkan a pes), dilatácia zreníc (pes) a dva prípady konvulzií u psov v rámci študijného programu celkovej toxicity. Vzhľadom na maximálnu odporúčanú terapeutickú dávku 20 mg/deň sa stanovila hladina bez vplyvu na výskyt záchvatov s príslušnou bezpečnostnou hranicou 5. Toxicita pre cieľové orgány bola obmedzená na obličky (potkany) a pečeň (myši a potkany). Zmeny na obličkách u potkanov (glomerulonefritída, renálna tubulárna obštrukcia, kryštalický materiál v renálnych tubuloch) a na pečeni u myši a potkanov (hepatocelulárna hypertrofia, nekróza hepatocytov, hyperplázia žľčovodov, kryštalický materiál v žľčovodoch) boli pozorované pri expozíciách 10-násobne (u myši) a 2-násobne (u potkanov) vyšších ako je expozícia u ľudí pri maximálnej odporúčanej terapeutickú dávke 20 mg/deň. Tieto zistenia boli hlavne pripisované s vortioxetínom súvisiacej obštrukcii renálnych tubulov a žľčovodov kryštalickým materiálom špecifickej u hlodavcov a považuje sa za nízke riziko pre ľudí.

V štandardnej skupine testov *in vitro* a *in vivo* nebol vortioxetín genotoxický.

Na základe výsledkov bežných 2-ročných štúdií karcinogenity u myši alebo potkanov sa vortioxetín nepovažuje za karcinogénny u ľudí.

Vortioxetín nemal žiadny vplyv na fertilitu, párenie, reprodukčné orgány ani morfológiu a pohyblivosť spermií u potkanov. Vortioxetín nebol teratogénny u potkanov ani králikov, ale pozorovala sa reprodukčná toxicita v zmysle účinkov na hmotnosť plodu a oneskorenie osifikácie u potkanov pri expozíciách 10-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí pri maximálnej odporúčanej terapeutickú dávke 20 mg/deň.

Podobné účinky boli pozorované na králikoch pri subterapeutickej expozícii.

V pre- a postnatálnych štúdiách na potkanoch bol vortioxetín spojený so zvýšenou mortalitou mláďat, znížením hmotnostného prírastku a oneskorením vývoja mláďat pri dávkach, ktoré neboli toxické pre matky a pri podobných expozíciách, ktoré sa dosahovali u ľudí po podávaní 20 mg vortioxetínu/deň (pozri časť 4.6).

Látky súvisiace s vortioxetínom sa vylučovali do mlieka laktujúcich potkanov (pozri časť 4.6).

V štúdiách juvenilnej toxicity u potkanov boli všetky nálezy súvisiace s liečbou vortioxetínom zhodné so zisteniami pozorovanými u dospelých zvierat.

Štúdie na posúdenie environmentálneho rizika preukázali, že vortioxetín má potenciál byť perzistentný, bioakumulatívny a toxický pre životné prostredie (predstavuje riziko pre ryby). V dávkach odporúčaných pre pacientov však vortioxetín predstavuje zanedbateľné riziko pre vodné a suchozemské životné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

manitol (E 421)
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

Irsamla 5 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

Irsamla 10 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)

Irsamla 15 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

Irsamla 20 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľka obsahujúca priehľadné PVC/PVdC//Al blistre.

Veľkosti balenia: 28 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Irsamla 5 mg filmom obalené tablety: 30/0211/24-S
Irsamla 10 mg filmom obalené tablety: 30/0212/24-S
Irsamla 15 mg filmom obalené tablety: 30/0213/24-S
Irsamla 20 mg filmom obalené tablety: 30/0214/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. marca 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025