

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Varesta[®], 5 mg, film tablete
Varesta[®], 10 mg, film tablete
Varesta[®], 15 mg, film tablete
Varesta[®], 20 mg, film tablete

INN: vortiooksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg vortiooksetina u obliku vortiooksetin-hidrobromida.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Varesta 5 mg film tablete: svetlo sivkastoružičaste, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutim brojem 5 na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 9 mm x 6 mm.

Varesta 10 mg film tablete: svetlo braonkstožute, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutim brojem 10 na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani. Dimenzije tablete: približno 9 mm x 6 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Varesta 15 mg film tablete: svetlo braonkstonarandžaste, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutim brojem 15 na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani. Dimenzije tablete: približno 9 mm x 6 mm. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Varesta 20 mg film tablete: braonkstocrvene, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutim brojem 20 na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani. Dimenzije tablete: približno 9 mm x 6 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Varesta je indikovao za lečenje velikih depresivnih epizoda kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Početna i preporučena doza leka Varesta je 10 mg jedanput dnevno kod odraslih osoba mlađih od 65 godina.

U zavisnosti od individualnog odgovora, doza se može povećati do maksimalne doze od 20 mg vortiooksetina jedanput dnevno ili smanjiti do minimalne doze od 5 mg vortiooksetina jedanput dnevno.

Nakon povlačenja simptoma depresije, neophodna je terapija u trajanju od najmanje 6 meseci za konsolidaciju antidepresivnog odgovora.

Prekid terapije

Bilo bi dobro razmotriti postepeno smanjenje doze kako bi se izbegla pojava simptoma prekida

terapije (videti odeljak 4.8). Međutim, nema dovoljno podataka za preporuku posebnog režima postepenog smanjenja doze kod pacijenata koji se leče vortiooksetinom.

Posebne populacije

Starije osobe

Kao početnu dozu kod pacijenata starosti ≥ 65 godina treba uvek davati najmanju efikasnu dozu od 5 mg vortiooksetina jedanput dnevno. Savetuje se oprez kada se leče pacijenti starosti ≥ 65 godina dozama većim od 10 mg vortiooksetina jednom dnevno, zato što su podaci ograničeni (videti odeljak 4.4).

Inhibitori citohroma P450:

U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, niža doza vortiooksetina može da se uzme u obzir ako se snažni CYP2D6 inhibitor (npr. bupropion, hinidin, fluoksetin, paroksetin) doda u terapiju vortiooksetinom (videti odeljak 4.5).

Induktori citohroma P450:

U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, prilagođavanje doze vortiooksetina može da se uzme u obzir ako se induktor širokog spektra citohroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) doda u terapiju vortiooksetinom (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Vortiooksetin se ne sme koristiti kod pedijatrijskih pacijenata (mlađih od 18 godina) kod velikog depresivnog poremećaja (engl. Major Depressive Disorder, MDD), jer kod njih efikasnost nije potvrđena (videti odeljak 5.1). Bezbednost vortiooksetina kod pedijatrijskih pacijenata opisana je u odeljcima 4.4, 4.8 i 5.1.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od funkcije bubrega ili jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Lek Varesta je namenjen za oralnu upotrebu.

Ove film tablete mogu da se uzimaju bez obzira na obroke.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

Istovremena primena sa neselektivnim inhibitorima monoaminoooksidaze (MAOI) ili selektivnim inhibitorima MAO-A (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija

Vortiooksetin se ne sme koristiti kod dece i adolescenata uzrasta od 7 do 17 godina sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) zato što nije pokazana njegova efikasnost (videti odeljak 5.1). Uopšteno, profil neželjenih reakcija vortiooksetina kod dece i adolescenata bio je sličan profilu primećenom kod odraslih osoba, izuzev događaja povezanih sa bolovima u stomaku i suicidalnih ideja specifičnih za adolescente, koji su zabeleženi sa većom incidencom u poređenju sa odraslim pacijentima. (videti odeljke 4.8 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima kod dece i adolescenata lečenih antidepresivima, ponašanja povezana sa samoubistvom (pokušaji samoubistva i razmišljanja o samoubistvu) i neprijateljski stavovi (pre svega agresija, konfrontacije sa drugima i bes) bili su češće primećeni u odnosu na grupu lečenu placebom.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija se povezuje sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i samoubistva (događaja povezanih sa samoubistvom). Rizik postoji sve dok ne dođe do ozbiljne remisije. Pošto do

poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja terapije ili duže, pacijente treba pažljivo pratiti dok ne dođe do poboljšanja. Postoji opšte kliničko iskustvo da se rizik od samoubistva povećava u ranim stadijumima oporavka.

Poznato je da kod pacijenata sa događajima povezanim sa samoubistvom u anamnezi i kod onih koji su ispoljavali značajan stepen suicidalnih fiksacija pre započinjanja terapije, postoji veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva, te njih stoga treba pažljivo pratiti tokom terapije.

Metaanalize kliničkih ispitivanja kontrolisanih placebom sa antidepresivima, kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazale su povećan rizik od suicidalnog ponašanja sa antidepresivima, u poređenju sa placebom, kod pacijenta mlađih od 25 godina.

Terapija treba da se sprovodi uz pažljivi nadzor pacijenata, pre svega onih sa većim rizikom, naročito na početku terapije i nakon promena doze. Pacijente (i one koji o njima brinu) treba upozoriti na potrebu praćenja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili razmišljanja, kao i neuobičajenih promena u ponašanju, i uputiti ih da traže hitan medicinski savet ako su ti simptomi prisutni.

Konvulzije

Konvulzije predstavljaju potencijalni rizik kod terapije antidepresivima. Zbog toga vortiooksetin treba pažljivo uvoditi kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi ili kod pacijenta sa nestabilnom epilepsijom (videti odeljak 4.5). Terapiju treba prekinuti kod svih pacijenta kod kojih se jave konvulzije ili ako one postanu učestalije.

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

Serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptički maligni sindrom (NMS), stanja koja su potencijalno opasna po život, mogu da se jave sa vortiooksetinom. Rizik od SS ili NMS je povećan kod istovremene primene serotonergičkih aktivnih supstanci (uključujući opioide i triptane), lekova koji sprečavaju metabolizam serotonina (uključujući lekove MAOI grupe), antipsihotika i drugih antagonistima dopamina. Kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma sindroma SS ili NMS (videti odeljak 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, koma), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardija, labilan krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne aberacije (npr. hiperefleksija, slaba koordinacija) i/ili gastrointestinalnih simptoma (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Ako se jave ovi simptomi, terapiju vortiooksetinom treba odmah prekinuti i uvesti simptomatsku terapiju.

Manija/hipomanija

Vortiooksetin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa manijom/hipomanijom u anamnezi i treba je prekinuti ako pacijent ulazi u fazu manije.

Agresivnost/uznemirenost

Kod pacijenta lečenih antidepresivima, uključujući vortiooksetin, mogu da se jave i osećanja agresije, besa, uznemirenosti i razdražljivosti. Stanje i status bolesti kod pacijenata treba pažljivo pratiti.

Pacijente (i osobe koje brinu o njima) treba upozoriti da potraže savet lekara ako se javi agresivno/uznemireno ponašanje ili ako se pogorša.

Hemoragija

Poremećaji krvarenja, kao što su ekhimoza, purpura i drugi hemoragijski događaji, na primer, gastrointestinalno ili ginekološko krvarenje, retko su zabeleženi sa primenom antidepresiva sa serotonergičnim dejstvom, uključujući vortiooksetin. Lekovi SSRI/SNRI grupe mogu da povećaju rizik od krvarenja nakon porođaja, a taj rizik se potencijalno može primeniti i na vortiooksetin (videti odeljak 4.6). Savetuje se oprez kod pacijenata koji uzimaju antikoagulanse i/ili lekove za koje se zna da utiču na funkciju trombocita [npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličnih antidepresiva, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina (ASA)] (videti odeljak 4.5) i kod pacijenata sa poznatom sklonošću ka krvarenju / poremećajima krvarenja.

Hiponatremija

Hiponatremija, verovatno zbog neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), veoma retko je zabeležena sa upotrebom antidepresiva sa serotonergičnim dejstvom (lekovi SSRI, SNRI

grupe). Treba biti oprezan kod pacijenata sa povećanim rizikom, kao što su stariji pacijenti, pacijenti sa cirozom jetre ili pacijenti koji se istovremeno leče lekovima za koje se zna da izazivaju hiponatremiju. Treba razmotriti obustavljanje vortioksetina kod pacijenata sa simptomatskom hiponatremijom i sprovesti odgovarajuću medicinsku intervenciju.

Glaukom

Zabeležena je midrijaza povezana sa primenom antidepresiva, uključujući vortioksetin. Ovo midrijatičko dejstvo ima potencijal za sužavanje ugla oka što dovodi do povećanog intraokularnog pritiska i glaukoma zatvorenog ugla. Savetuje se oprez kada se vortioksetin propisuje pacijentima sa povećanim intraokularnim pritiskom ili onima koji imaju rizik od glaukoma uskog ugla.

Starije osobe

Podaci o primeni vortioksetina kod starijih pacijenata sa epizodama depresije major su ograničeni. Zbog toga pacijente starosti ≥ 65 godina treba oprezno lečiti dozama većim od 10 mg vortioksetina jednom dnevno (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre predstavljaju osetljive grupe i kako su podaci o primeni vortioksetina u ovim subpopulacijama ograničeni, potreban je oprez pri njihovom lečenju (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vortioksetin se ekstenzivno metaboliše u jetri, primarno putem metabolizacije koju katalizuje CYP2D6, a u manjoj meri i CYP3A4/5 i CYP2C9 (videti odeljak 5.2).

Potencijal drugih lekova da utiču na vortioksetin

Ireverzibilni neselektivni lekovi MAOI grupe

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, vortioksetin je kontraindikovano u bilo kakvoj kombinaciji sa ireverzibilnim neselektivnim lekovima MAOI grupe. Vortioksetin se ne sme uvoditi najmanje 14 dana nakon ukidanja terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI lekovima. Lečenje vortioksetinom se mora prekinuti najmanje 14 dana pre započinjanja terapije ireverzibilnim neselektivnim MAOI lekovima (videti odeljak 4.3).

Reverzibilni, selektivni inhibitori MAO-A (moklobemid)

Kombinacija vortioksetina sa reverzibilnim i selektivnim MAO-A inhibitorom, kao što je moklobemid, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodati lek treba davati u minimalnim dozama i to pod pažljivim kliničkim praćenjem serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.4).

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

Kombinacija vortioksetina sa slabim reverzibilnim i neselektivnim MAOI lekom, kao što je antibiotik linezolid, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodati lek treba davati u minimalnim dozama i to pod pažljivim kliničkim praćenjem serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.4).

Ireverzibilni, selektivni MAO-B inhibitori (selegilin, rasagilin)

Iako se očekuje manji rizik od serotoninskog sindroma sa selektivnim MAO-B inhibitorima nego sa MAO-A inhibitorima, kombinaciju vortioksetina sa ireverzibilnim MAO-B inhibitorima, kao što su selegilin ili rasagilin, treba oprezno primenjivati. Ako se koriste istovremeno, neophodno je pažljivo praćenje serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.4).

Serotonergični lekovi

Istovremena primena lekova sa serotonergičnim dejstvom, tj. opioda (uključujući tramadol) i triptana (uključujući sumatriptan) može da prouzrokuje serotoniniski sindrom (videti odeljak 4.4).

Kantarion

Istovremena terapija antidepresivima sa serotonergičnim dejstvom i biljnim preparatima koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*) može da dovede povećane incidence neželjenih reakcija, uključujući i serotoniniski sindrom (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji snižavaju prag napada

Antidepresivi sa serotonergičnim dejstvom mogu da snize prag napada. Savetuje se oprez kada se istovremeno koriste drugi lekovi koji mogu da snize prag napada [npr. antidepresivi (triciklični, lekovi SSRI, SNRI grupe), neuroleptici (fenotiazini, tioksanteni i butirofenoni), meflokin, bupropion i tramadol] (videti odeljak 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Nema kliničkog iskustva sa istovremenom primenom vortiooksetina i elektrokonvulzivne terapije i zbog toga se savetuje oprez.

CYP2D6 inhibitori

Izloženost vortiooksetinu je bila povećana 2,3 puta za površinu ispod krive (AUC) kada je vortiooksetin u dozi od 10 mg dnevno primenjivan istovremeno sa bupropionom (snažnim CYP2D6 inhibitorom, 150 mg dva puta dnevno) tokom 14 dana kod zdravih ispitanika. Istovremena primena je dovela do veće incidence neželjenih dejstava kada je bupropion bio dodat vortiooksetinu nego kada je vortiooksetin bio dodat bupropionu.

U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, niža doza vortiooksetina može da se uzme u obzir ako se jaki CYP2D6 inhibitor (npr. bupropion, hinidin, fluoksetin, paroksetin) doda u terapiju vortiooksetinom (videti odeljak 4.2).

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C9 i CYP2C19

Kada je nakon 6 dana primene ketokonazola od 400 mg dnevno (inhibitor CYP3A4/5 i P glikoproteina) ili nakon 6 dana primene flukonazola od 200 mg dnevno (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5), istovremeno primenjen vortiooksetin kod zdravih ispitanika, primećeno je povećanje AUC vortiooksetina od 1,3 puta i 1,5 puta, tim redosledom. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Nije primećeno inhibitorno dejstvo pojedinačne doze od 40 mg omeprazola (inhibitor CYP2C19) na farmakokinetiku vortiooksetina primenjenog u višestrukim dozama kod zdravih ispitanika.

Interakcije kod slabih metabolizera CYP2D6

Istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4 (kao što su itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, konivaptan i mnogi inhibitori HIV proteaze) i inhibitora CYP2C9 (kao što su flukonazol i amiodaron) kod osoba koji su slabi metabolizeri CYP2D6 (videti odeljak 5.2) nije posebno ispitivana, ali se pretpostavlja da će dovesti do izraženije izloženosti vortiooksetinu kod ovih pacijenata u poređenju sa umerenim dejstvom koje je opisano iznad.

U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, može se razmotriti niža doza vortiooksetina ako se snažni inhibitor CYP3A4 ili CYP2C9 istovremeno primenjuje kod slabih metabolizera CYP2D6.

Induktori citohroma P450:

Kada je pojedinačna doza od 20 mg vortiooksetina bila istovremeno primenjena nakon 10 dana primene rifampicina od 600 mg dnevno (induktor širokog spektra izoenzima CYP) kod zdravih ispitanika, primećeno je smanjenje od 72% vrednosti AUC za vortiooksetin. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, može se razmotriti prilagođavanje doze ako se induktor širokog spektra citohroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) doda u terapiju vortiooksetinom (videti odeljak 4.2).

Alkohol

Nije primećeno dejstvo na farmakokinetiku vortiooksetina ni etanola, niti značajnije pogoršanje kognitivnih funkcija, u odnosu na placebo, kada je pojedinačna doza od 20 mg ili 40 mg bila

istovremeno primenjena sa pojedinačnom dozom etanola (0,6 g/kg) kod zdravih ispitanika. Ipak, konzumacija alkohola se ne savetuje tokom terapije antidepresivima.

Acetilsalicilna kiselina

Kod zdravih dobrovoljaca nije primećeno dejstvo višestrukih doza acetilsalicilne kiseline u dozama od 150 mg dnevno na farmakokinetiku višestrukih doza vortiooksetina.

Potencijal vortiooksetina da utiče na druge lekove

Antikoagulansi i lekovi sa antitrombocitnim dejstvom

Nisu zabeleženi značajniji efekti, u odnosu na placebo, na protrombinsko vreme (INR), protrombin ni vrednosti R-/S- varfarina u plazmi nakon istovremene primene višestrukih doza vortiooksetina sa stabilnim dozama varfarina kod zdravih dobrovoljaca. Takođe, nije zabeleženo značajno inhibitorno dejstvo, u odnosu na placebo, na agregaciju trombocita ni farmakokinetiku acetilsalicilne kiseline ili salicilne kiseline kada je acetilsalicilna kiselina u dozama od 150 mg dnevno bila istovremeno primenjivana nakon primene višestrukih doza vortiooksetina kod zdravih ispitanika. Ipak, vortiooksetin treba oprezno kombinovati sa oralnim antikoagulansima ili lekovima sa antitrombocitnim dejstvom ili lekovima koji se koriste za ublažavanje bola (npr. acetilsalicilna kiselina (ASA) ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAIL), zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja koje se može pripisati farmakodinamskoj interakciji (videti odeljak 4.4).

Supstrati citohroma P450

U *in vitro* uslovima vortiooksetin nije pokazao relevantan potencijal za inhibiciju ili indukciju izoenzima citohroma P450 (videti odeljak 5.2).

Nakon višestrukih doza vortiooksetina, nije primećeno inhibitorno dejstvo izoenzima CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S varfarin), CYP1A2 (kafein) ili CYP2D6 (dekstrometorfan) citohroma P450 kod zdravih ispitanika. Nisu zabeležene farmakodinamske interakcije.

Nisu primećena značajnija pogoršanja kognitivnih funkcija, u odnosu na placebo, za vortiooksetin, kada je primenjen istovremeno sa pojedinačnom dozom diazepama od 10 mg. Nisu primećena značajnija dejstva na koncentraciju polnih hormona, u odnosu na placebo, nakon istovremene primene vortiooksetina u kombinaciji sa oralnim kontraceptivom (etinil estradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Litijum, triptofan

Nije zabeleženo klinički značajno dejstvo nakon istovremene primene višestrukih doza vortiooksetina tokom izloženosti litijumu u stanju ravnoteže kod zdravih ispitanika. Međutim, bila su zabeležena pojačana dejstva kada su antidepresivi sa serotonergičnim dejstvom davani zajedno sa litijumom ili triptofanom. Zbog toga istovremenu primenu vortiooksetina sa ovim lekovima treba sprovesti uz oprez.

Interferencija kod testiranja za prisustvo droga u urinu

Zabeleženi su slučajevi lažno pozitivnih rezultata na imunoenzimskim testovima urina za metadon kod pacijenata koji su uzimali vortiooksetin. Pozitivne rezultate testiranja urina na prisustvo droga treba oprezno tumačiti i treba razmotriti potvrdu alternativnom analitičkom tehnikom (npr. hromatografskim metodama).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o upotrebi vortiooksetina kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Sledeći simptomi mogu da se jave kod novorođenčeta ako je majka uzimala serotonergične lekove u kasnijim stadijumima trudnoće: respiratorni distress, cijanoza, apneja, napadi, nestabilnost temperature, otežano hranjenje, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, trzanje,

razdražljivost, letargija, neprestani plač, pospanost i problemi sa spavanjem. Ovi simptomi mogu biti prouzrokovani ili apstinencijalnim efektima ili prekomernom serotonergičnom aktivnošću. U većini slučajeva ove komplikacije su se javile odmah ili neposredno posle porođaja (<24 sata).

Epidemiološki podaci ukazuju na to da upotreba lekova SSRI grupe u trudnoći, naročito u kasnoj trudnoći, može da dovede do povećanja rizika od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčeta (PPHN). Iako nije bilo ispitivanja koja su istraživala povezanost PPHN sa terapijom vortiksetinom, ne može se isključiti potencijalni rizik, uzimajući u obzir povezani mehanizam delovanja (povećanje koncentracije serotonina).

Vortiksetin se kod trudnica sme primenjivati samo ako očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik po fetus.

Opservacijski podaci su pružili dokaze o povećanom riziku (manje od 2 puta) od postporođajne hemoragije nakon izloženosti lekovima SSRI ili SNRI grupe u periodu od mesec dana pre porođaja. Iako nisu sprovedena ispitivanja u kojima bi se istražila povezanost terapije vortiksetinom i postporođajne hemoragije, postoji mogući rizik kada se uzme u obzir povezani mehanizam dejstva (videti odeljak 4.4).

Laktacija

Dostupni podaci kod životinja su pokazali izlučivanje vortiksetina / metabolita vortiksetina u mleko. Očekuje se da će se vortiksetin izlučivati u mleko majke kod ljudi (videti odeljak 5.3).

Ne može se isključiti rizik za odojče.

Mora se doneti odluka da li će se prekinuti dojenje ili će se prekinuti terapija vortiksetinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

Fertilitet

Ispitivanja fertiliteta kod mužjaka i ženki pacova su pokazala da vortiksetin ne utiče na fertilitet, kvalitet sperme ni učinak pri parenju (videti odeljak 5.3).

U slučajevima iz prakse kod ljudi pokazao se uticaj lekova iz srodne farmakološke klase antidepresiva (SSRI) na kvalitet sperme koji je bio reverzibilan. Uticaj na fertilitet kod ljudi nije primećen do sada.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vortiksetin nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost za upravljanje motornim vozilima ili rukovanje mašinama.

Ipak, pošto su prijavljene neželjene reakcije kao što su vrtoglavica, pacijenti moraju biti oprezni kada upravljaju vozilom ili rukuju opasnim mašinama, naročito prilikom započinjanja terapije vortiksetinom ili prilikom promene doze.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena reakcija bila je mučnina.

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa vortiksetinom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma retko ($< 1/10.000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

Klasifikacija po sistemima organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji imunskog sistema	nepoznato*	anafilaktične reakcije
Endokrini poremećaji	nepoznato*	hiperprolaktinemija, u nekim slučajevima udružena sa galaktorejom
Poremećaji metabolizma i ishrane	nepoznato*	hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	često	čudni snovi
	povremeno	halucinacije
	nepoznato*	nesanica
	nepoznato*	uznemirenost, agresija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	često	vrtohlavica,
	povremeno	tremor
	nepoznato*	serotoninski sindrom, glavobolja, akatizija, bruksizam, trizmus, sindrom nemirnih nogu
Poremećaji oka	povremeno	zamagljen vid
	retko	midrijaza (koja može da dovede do akutnog glaukoma uskog ugla – videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji	povremeno	nastupi rumenila
	nepoznato*	hemoragija (uključujući modrice, ekhimozu, epistaksu, gastrointestinalno ili vaginalno krvarenje)
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	mučnina
	često	dijareja, opstipacija, povraćanje, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	svrab, uključujući opšti svrab, hiperhidroza
	povremeno	noćno prenožavanje
	nepoznato*	angioedem, urtikarija, osip
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	nepoznato*	sindrom obustave

* na osnovu slučajeva iz postmarketinškog perioda.

Dodatne informacije

Mučnina

Mučnina je obično bila blaga ili umerena i javljala se u prve dve nedelje terapije. Reakcije su obično bile prolazne i obično nisu dovodile do obustavljanja terapije. Gastrointestinalna neželjena dejstva, kao što je mučnina, češće su se javljala kod žena nego kod muškaraca.

Stariji pacijenti

Stopa povlačenja leka u ispitivanjima je bila viša za doze ≥ 10 mg vortiooksetina jednom dnevno kod pacijenata starosti ≥ 65 godina.

Kod doza od 20 mg vortioksetina jednom dnevno, incidence mučnine i opstipacije bile su više kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (42% i 15%, tim redosledom) nego kod pacijenata starosti < 65 godina (27% i 4%, tim redosledom) (videti odeljak 4.4).

Seksualna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima seksualna disfunkcija je procenjavana na skali ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Kod doza od 5 do 15 mg nisu primećene nikakve razlike u odnosu na placebo. Međutim, doza od 20 mg vortioksetina je bila povezana sa povećanjem seksualne disfunkcije (TESD) (videti odeljak 5.1). U postmarketinškoj fazi prijavljeni su slučajevi seksualne disfunkcije i pri dozama vortioksetina manjim od 20 mg.

Dejstva klase lekova

Epidemiološka ispitivanja, koja su uglavnom sprovedena na pacijentima od 50 godina i starijim, pokazala su povećan rizik od frakture kostiju kod pacijenata koji dobijaju lekove iz srodnih farmakoloških klasa antidepresiva (lekovi SSRI grupe i TCA grupe). Mehanizam po kojem dolazi do ovog rizika nije poznat, a zna se da je rizik relevantan i za vortioksetin.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 304 dece uzrasta od 7 do 11 godina i 308 adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina sa velikim depresivnim poremećajem (engl. Major Depressive Disorder, MDD) bilo je lečeno vortioksetinom u dve dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije, tim redosledom. Uopšteno, profil neželjenih reakcija vortioksetina kod dece i adolescenata bio je sličan profilu primećenom kod odraslih osoba, izuzev događaja povezanih sa abdominalnim bolom i suicidalnih ideja specifičnih za adolescente, koji su zabeleženi sa većom incidencom u poređenju sa odraslim pacijentima (videte odeljak 5.1).

Dve dugoročne open-label extension studije sprovedene su sa dozama vortioksetina od 5 do 20 mg/dan, uz trajanje lečenja od 6 meseci (N = 662) i 18 meseci (N = 94), tim redosledom. Sveukupno gledano, profil bezbednosti i podnošljivosti vortioksetina u pedijatrijskoj populaciji nakon dugotrajne primene bio je uporediv sa onim što je primećeno nakon kratkotrajne primene.

Simptomi nakon prekida lečenja vortioksetinom

U kliničkim studijama, simptomi prekida terapije sistematski su procenjivani nakon naglog prekida lečenja vortioksetinom. Nije uočena klinički značajna razlika u odnosu na placebo u učestalosti ili prirodi simptoma prekida nakon lečenja vortioksetinom (videti odeljak 5.1). Slučajevi koji opisuju simptome prekida terapije prijavljeni su i u postmarketinškoj fazi, a uključivali su simptome kao što su vrtoglavica, glavobolja, senzorne smetnje (uključujući parestezije, osećaj električnog šoka), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu), mučninu i/ili povraćanje, anksioznost, razdražljivost, agitaciju, umor i tremor. Ovi simptomi mogu nastupiti u toku prve nedelje nakon prekida lečenja vortioksetinom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

U kliničkim ispitivanjima unos vortioksetina u opsegu doza od 40 mg do 75 mg je prouzrokovao pogoršanje sledećih neželjenih dejstava: mučnina, posturalna vrtoglavica, dijareja, nelagodnost u abdomenu, opšti svrab, pospanost i naleti rumenila.

U postmarketinškom periodu uglavnom su se javljala predoziranja sa dozama do 80 mg. U većini slučajeva nisu zabeleženi nikakvi simptomi ili su zabeleženi blagi simptomi. Najčešće zabeleženi simptomi su bili mučnina i povraćanje.

Iskustvo sa predoziranjem vortioksetinom sa dozama preko 80 mg je ograničeno. Nakon unosa doza koje su bile nekoliko puta veće od terapijskog opsega doza, zabeleženi su događaji pojave konvulzija i serotoniniskog sindroma.

Terapija

Terapija u slučaju predoziranja treba da se sastoji od lečenja kliničkih simptoma i odgovarajućeg praćenja. Savetuje se medicinsko praćenje u specijalizovanom okruženju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: psihoanaleptici, ostali antidepresivi

ATC šifra: N06AX26

Mehanizam dejstva:

Smatra se da je mehanizam dejstva vortioksetina povezan sa njegovom direktnom modulacijom aktivnosti serotoninergičnih receptora i inhibicijom transportera serotonina (5-HT). Preklinički podaci pokazuju da je vortioksetin antagonist receptora 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, parcijalni agonist receptora 5-HT_{1B}, agonist receptora 5-HT_{1A} i inhibitor transportera 5-HT, što dovodi do modulacije neurotransmisije u nekoliko sistema, uključujući prevashodno sistem serotonina, ali verovatno i sisteme norepinefrina, dopamina, histamina, acetilholina, GABA i glutamata. Ova multimodalna aktivnost se smatra odgovornom za antidepresivno dejstvo i dejstva nalik anksiolitičnim te za poboljšanje kognitivnih funkcija, učenja i pamćenja, koje su primećene sa vortioksetinom u ispitivanjima na životinjama. Međutim, tačan doprinos pojedinačnih ciljeva na zabeleženi farmakodinamski profil ostaje nejasan i treba oprezno ekstrapolirati podatke od životinja direktno na ljude.

Kod ljudi su sprovedena dva ispitivanja sa pozitronskom emisionom tomografijom (PET) uz korišćenje liganda transportera 5-HT (¹¹C-MADAM ili ¹¹C-DASB) da bi se izmerilo vezivanje transportera 5-HT u mozgu, u različitim nivoima doze. Prosečno vezivanje transportera 5-HT u jedrima retikularne formacije bilo je približno 50% sa 5 mg dnevno, 65% sa 10 mg dnevno i povećavalo se na preko 80% sa 20 mg dnevno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost vortioksetina su ispitivane u kliničkom programu koji je uključivao više od 6.700 pacijenta, od kojih je više od 3.700 lečeno vortioksetinom u kratkotrajnim ispitivanjima (≤12 nedelja) velikog depresivnog poremećaja (MDD). Sprovedeno je dvanaest dvostruko slepih ispitivanja sa fiksnim dozama, kontrolisanih placebom u trajanju 6/8 nedelja radi istraživanja kratkotrajne efikasnosti vortioksetina kod MDD-a kod odraslih osoba (uključujući starije). Efikasnost vortioksetina je pokazana u najmanje jednoj grupi doziranja u 9 od 12 ispitivanja, sa razlikom od najmanje 2 poena u odnosu na placebo u ukupnom rezultatu na skalama MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ili HAM-D₂₄ (Hamilton Depression Rating Scale 24-item). Ovi rezultati su podržani kliničkom relevantnošću koja je pokazana udelom pacijenata koji su odgovorili na terapiju u odnosu na one koji nisu te poboljšanju rezultata na skali CGI-I (Clinical Global Impression – Global Improvement). Efikasnost vortioksetina je rasla sa povećavanjem doze.

Ovajefekat u pojedinačnim studijama podržavaju i metaanalize (MMRM) prosečne promene u odnosu na početne vrednosti ukupnog rezultata na skali MADRS u 6/8. nedelji u kratkotrajnim ispitivanjima kontrolisanim placebo kod odraslih. Ukupna prosečna razlika u odnosu na placebo u metaanalizi svih ispitivanja bila je statistički značajna: -2,3 poena ($p = 0,007$), -3,6 poena ($p < 0,001$) i -4,6 poena ($p < 0,001$) za doze od 5, 10 i 20 mg dnevno, tim redosledom. Doza od 15 mg dnevno se u metaanalizi nije izdvojila od placeba, ali je prosečna razlika u odnosu na placebo bila -2,6 poena. Efikasnost vortiooksetina je podržana i zbirnom analizom pacijenata koji su odgovorili na terapiju, u kojoj se njihov udeo kretao od 46% do 49% za vortiooksetin naspram 34% za placebo ($p < 0,01$; analiza NRI).

Osim toga, vortiooksetin je u opsegu doza 5–20 mg dnevno pokazao efikasnost na širokom spektru simptoma depresije (procenjeno na osnovu poboljšanja na svim rezultatima pojedinačnih stavki skale MADRS).

Efikasnost vortiooksetina od 10 ili 20 mg je nadalje pokazana u 12 nedelja dugom, dvostruko slepom, komparativnom ispitivanju sa fleksibilnim dozama i komparatorom agomelatinom od 25 ili 50 mg dnevno kod pacijenata sa poremećajem MDD. Prednost vortiooksetina je bila statistički značajna u odnosu na agomelatin, kako je izmereno poboljšanjem ukupnog rezultata na skali MADRS, a to je podržano i kliničkom relevantnošću koja je pokazana udelom pacijenata koji su odgovorili na terapiju u odnosu na one koji nisu te poboljšanju rezultata na skali CGI-I.

Održavanje

Održavanje efikasnosti antidepressiva je pokazano u ispitivanju sprečavanja relapsa. Pacijenti u remisiji nakon početnih 12 nedelja otvorene terapije vortiooksetinom su slučajnim uzorkom raspoređeni da primaju vortiooksetin od 5 ili 10 mg dnevno ili placebo. Praćena je pojava relapsa tokom dvostruko slepog perioda od najmanje 24 nedelje (24 do 64 nedelje). Vortiooksetin je bio superioran ($p = 0,004$) u odnosu na placebo kada je u pitanju merenje primarnog ishoda, vreme do relapsa MDD-a, sa odnosom rizika od 2,0; tj. rizik od relapsa je bio dva puta veći u grupi koja je dobijala placebo nego u grupi sa vortiooksetinom.

Starije osobe

U 8 nedelja dugom, dvostruko slepom ispitivanju, kontrolisanom placebo, sa fiksnim dozama kod starijih pacijenata sa depresijom (starosti ≥ 65 godina, $n = 452$, od kojih je 156 dobijalo vortiooksetin), vortiooksetin od 5 mg dnevno bio je superioran u odnosu na placebo, kako je izmereno poboljšanjem ukupnog rezultata na skalama MADRS i HAM-D₂₄. Dejstvo koje je primećeno sa vortiooksetinom jeste razlika od 4,7 poena u ukupnom rezultatu na skali MADRS u 8. nedelji (analiza MMRM) u odnosu na placebo.

Pacijenti sa teškom depresijom ili sa depresijom i visokim nivoom simptoma anksioznosti

Pokazalo se da je vortiooksetin efikasan i kod pacijenta sa teškom depresijom (početan ukupan rezultat na skali MADRS ≥ 30) i kod depresivnih pacijenata sa visokim nivoom simptoma anksioznosti (početan ukupan rezultat na skali HAM-A ≥ 20) u kratkotrajnim ispitivanjima sa odraslim osobama (ukupna srednja razlika u odnosu na placebo na ukupnom rezultatu skale MADRS u nedeljama 6/8, kretala se od 2,8 do 7,3 poena i od 3,6 do 7,3 poena, tim redosledom (analiza MMRM)). U namenskom ispitivanju za starije osobe, pokazalo se da je vortiooksetin efikasan i u ovoj populaciji pacijenata.

Održavanje efikasnosti antidepressiva dokazano je i u ovoj starosnoj grupi u dugotrajnom istraživanju sprečavanja relapsa.

Dejstvo vortiooksetina na rezultatima testovima DSST (Digit Symbol Substitution Test), UPSA (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (merenje ciljeva) i PDQ (Perceived Deficits Questionnaire) i CPFQ (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire) (subjektivne mere)

Efikasnost vortiooksetina (5–20 mg dnevno) kod pacijenata sa MDD-om je ispitivana u dva kratkotrajna ispitivanja kontrolisana placebo sa odraslim osobama i jednim sa starijim osobama.

Vortioksetin je imao statistički značajno dejstvo u odnosu na placebo na testu DSST (Digit Symbol Substitution Test), u rasponu od $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) do $4,26$ ($p < 0,0001$) u dva ispitivanja sa odraslim osobama i $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) u ispitivanju sa starijim osobama. U metaanalizi (ANCOVA, LOCF) srednja promena u odnosu na početne vrednosti kada je u pitanju broj tačnih simbola na testu DSST u sva 3 ispitivanja, izdvojila je vortioksetin od placeba ($p < 0,05$) sa standardizovanom veličinom dejstva od $0,35$. U prilagođavanju prema promeni za ukupan rezultat na skali MADRS u metaanalizi istih ispitivanja, pokazalo se da se vortioksetin izdvojio od placeba ($p < 0,05$) sa standardizovanom veličinom efikasnosti od $0,24$.

U jednom ispitivanju je procenjavano dejstvo vortioksetina na funkcionalan kapacitet pomoću testa UPSA (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment). Vortioksetin se statistički izdvojio od placeba sa rezultatima $8,0$ za vortioksetin naspram $5,1$ poena za placebo ($p = 0,0003$).

U jednom ispitivanju vortioksetin je bio superioran u odnosu na placebo u subjektivnim merama, procenjenim pomoću upitnika PDQ (Perceived Deficits Questionnaire), sa rezultatima od $-14,6$ za vortioksetin i $-10,5$ za placebo ($p = 0,002$). Vortioksetin se nije izdvojio u odnosu na placebo u subjektivnim merama kada su procenjivane pomoću upitnika CPFQ (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire), sa rezultatima od $-8,1$ za vortioksetin naspram $-6,9$ za placebo ($p = 0,086$).

Tolerancija na lek i bezbednost

Bezbednost i tolerancija na vortioksetin su utvrđene u kratkotrajnim i dugotrajnim ispitivanjima sa opsegom doza od 5 do 20 mg dnevno. Informacije o neželjenim dejstvima videti u odeljku 4.8. Vortioksetin nije povećao incidence nesanice ili pospanosti u odnosu na placebo.

U kliničkim kratkotrajnim i dugotrajnim ispitivanjima kontrolisanim placebom sistematski su procenjivani potencijalni simptomi apstinencije nakon naglog prekida terapije vortioksetinom. Nije bilo klinički značajne razlike u odnosu na placebo u incidenci ili prirodi apstinencijalnih simptoma i nakon kratkotrajne (6 – 12 nedelja) i nakon dugotrajne (24 – 64 nedelja) terapije vortioksetinom.

Incidenca samostalno zabeleženih neželjenih seksualnih reakcija bila je niska i slična placebo u kratkotrajnim i dugotrajnim ispitivanjima sa vortioksetinom. U ispitivanjima u kojima je korišćena skala ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), incidenca seksualne disfunkcije nastale usled terapije (TESD) i ukupan rezultat na ASEX skali nisu pokazali klinički značajnu razliku u odnosu na placebo kada su u pitanju simptomi seksualne disfunkcije sa dozama od 5 do 15 mg vortioksetina dnevno. Kod doze od 20 mg dnevno primećeno je povećanje TESSD u poređenju sa placebo (razlika u incidenci od $14,2\%$, 95% CI [$1,4$; $27,0$]).

Dejstvo vortioksetina na seksualnu funkciju je dalje procenjivano u 8 nedelja dugom, dvostruko slepom, kompartaivnom ispitivanju sa fleksibilnim dozama ($n = 424$), sa komparatorom escitalopramom, kod pacijenata koji su lečeni najmanje 6 nedelja lekovima SSRI grupe (citalopram, paroksetin ili sertralin), sa niskim nivoom simptoma depresije (početne vrednosti CGI-S ≤ 3) i TESSD indukovanom prethodnom terapijom lekovima SSRI grupe. Vortioksetin u dozama 10 – 20 mg dnevno imao je statistički značajno manju incidencu TESSD-a od escitaloprama u dozama 10 – 20 mg dnevno, kako je izmereno promenom ukupnog rezultata na upitniku CSFQ-14 ($2,2$ poena, $p = 0,013$) u 8 nedelji. Udeo pacijenata koji su odgovorili na terapiju nije bio značajno različit u grupi koja je dobijala vortioksetin (162 ($74,7\%$)) u poređenju sa grupom koja je dobijala escitalopram (137 ($66,2\%$)) u 8 nedelji (OR $1,5$ $p = 0,057$). Antidepresivno dejstvo je održano u obe terapijske grupe.

Vortioksetin nije imao uticaja, u odnosu na placebo, na telesnu masu, rad srca ni krvni pritisak u kratkotrajnim i dugotrajnim kliničkim ispitivanjima.

U kliničkim ispitivanjima nisu primećene klinički značajne promene u proceni funkcije jetre i bubrega.

Vortioksetin nije pokazao nikakvo klinički značajno dejstvo na parametre EKG-a, uključujući intervale QT, QTc, PR i QRS kod pacijenata sa MDD-om. U sveobuhvatnom istraživanju QTc

intervala na zdravim ispitanicima sa dozama do 40 mg dnevno, nije primećen potencijal za produženje QTc intervala.

Pedijatrijska populacija

Sprovedene su dve kratkoročne, randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije sa fiksnim dozama vortiooksetina (10 mg/dan i 20 mg/dan), uz aktivnu referencu (fluoksetin). Studije su obuhvatile decu uzrasta 7–11 godina sa MDD i adolescente uzrasta 12–17 godina sa MDD. Uključivale su četvoronedeljni jednostruko slepi placebo „lead-in“ period sa standardizovanom psihosocijalnom intervencijom (deca N=677, adolescenti N=777), a samo pacijenti koji nisu odgovorili na placebo randomizovani su (deca N=540, adolescenti N=616).

U studiji kod dece (7–11 godina), prosečan efekat dve doze vortiooksetina (10 i 20 mg/dan) nije bio statistički značajno različit od placeba prema ukupnom rezultatu na Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) u 8. nedelji. Ni aktivna referenca (fluoksetin 20 mg/dan), niti pojedinačne doze vortiooksetina nisu pokazale nominalno značajnu razliku u odnosu na placebo. Profil neželjenih događaja kod dece bio je sličan onom kod odraslih, osim veće učestalosti abdominalnog bola. Prekid terapije zbog neželjenih događaja zabeležen je kod 2.0% pacijenata na vortiooksetinu 20 mg/dan, 1.3% na 10 mg/dan, 0.7% na placebo, dok prekida nije bilo kod fluoksetina. Najčešće prijavljeni neželjeni događaji u grupama sa vortiooksetinom bili su mučnina, glavobolja, povraćanje, vrtoglavica i abdominalni bol. Učestalost mučnine, povraćanja i abdominalnog bola bila je viša u grupama sa vortiooksetinom nego u placebo grupi. Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su kao neželjeni događaji tokom četvoronedeljnog „lead-in“ perioda (placebo 2/677 [0.3%]) i tokom osmonedeljnog perioda lečenja (vortiooksetin 10 mg/dan 1/149 [0.7%], placebo 1/153 [0.7%]). Dodatno, događaj „nespecifične aktivne suicidalne misli“ prijavljen je u C-SSRS kod 5 pacijenata tokom osmonedeljnog perioda lečenja (vortiooksetin 20 mg/dan 1/153 [0.7%], placebo 1/153 [0.7%], fluoksetin 3/82 [3.7%]). Suicidalne ideje i ponašanje mereno C-SSRS skalom bili su slični među grupama.

U studijama kod adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina vortiooksetin od 10 mg dnevno, kao ni vortiooksetin od 20 mg dnevno nisu bili statistički značajno superiorni u odnosu na placebo na osnovu ukupnog rezultata na skali CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised). Aktivna referenca (fluoksetin od 20 mg dnevno) statistički se izdvojio od placeba u ukupnom rezultatu na skali CDRS-R. Uopšteno, profil neželjenih reakcija vortiooksetina kod adolescenata bio je sličan profilu primećenom kod odraslih osoba, osim događaja povezanih sa bolom u abdomenu i suicidalnih fiksacija koji su sa višom incidencom zabeleženi kod adolescenata u odnosu na odrasle pacijente. Prekid terapije zbog neželjenih reakcija (uglavnom zbog suicidalnih fiksacija, mučnine i povraćanja) najčešće se javio kod pacijenata lečenih vortiooksetinom od 20 mg dnevno (5,6%) u poređenju sa vortiooksetinom od 10 mg dnevno (2,7%), fluoksetinom (3,3%) i placebo (1,3%). Najčešće zabeleženo neželjeno dejstvo u terapijskoj grupi sa vortiooksetinom bilo je mučnina, povraćanje i glavobolja. Suicidalne fiksacije i ponašanja su zabeležena kao neželjena dejstva i tokom uvodnog, jednostrano slepog perioda od 4 nedelje (placebo 13/777 [1,7%]) i tokom perioda terapije od 8 nedelja (vortiooksetin od 10 mg dnevno 2/147 [1,4%], vortiooksetin od 20 mg dnevno 6/161 [3,7%], fluoksetin 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Suicidalne fiksacije i ponašanja su bila slična u svim terapijskim grupama, kako je izmereno na skali C-SSRS.

Vortiooksetin se ne sme koristiti kod pedijatrijskih pacijenata (mlađih od 18 godina) sa velikim depresivnim poremećajem (videti odeljak 4.2).

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa referentnim lekom koji sadrži vortiooksetin za terapiju velike depresivne epizode kod dece mlađe od 7 godina (videti odeljak 4.2. za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Vortiooksetin se sporo, ali dobro resorbuje posle oralne primene i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi u roku od 7 do 11 sati. Nakon višestrukog doziranja od 5, 10 ili 20 mg dnevno, zabeležene su prosečne vrednosti C_{max} od 9 do 33 ng/ml. Apsolutna bioraspoloživost je 75%. Nisu primećena dejstva

hrane na farmakokinetiku (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Prosečan volumen distribucije (V_{ss}) je 2.600 L, što ukazuje na ekstenzivnu ekstravaskularnu distribuciju. Vortiooksetin se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (98 do 99%) i čini se da je vezivanje nezavisno od koncentracije vortiooksetina u plazmi.

Biotransformacija

Vortiooksetin se ekstenzivno metaboliše u jetri, prevashodno putem metabolizacije koju katalizuje CYP2D6, a u manjoj meri i CYP3A4/5 i CYP2C9 i posledično kroz konjugaciju glukuronske kiseline.

Nije primećeno inhibitorno ni induktivno dejstvo vortiooksetina u ispitivanjima interakcija leka sa lekom za CYP izoenzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 (videti odeljak 4.5). Vortiooksetin je slab P-gp supstrat i inhibitor. Glavni metabolit vortiooksetina je farmakološki neaktivan.

Izlučivanje

Srednje poluvreme eliminacije je 66 sati, a oralni klirens je 33 l/h. Približno 2/3 neaktivnih metabolita vortiooksetina se izlučuje u urin, a približno 1/3 u fecesu. Samo se zanemarljive količine vortiooksetina izlučuju u fecesu. Koncentracije stabilnog stanja u plazmi se dostižu za približno 2 nedelje.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linerana i nezavisna od vremena u ispitivanom opsegu doza (2,5 do 60 mg dnevno).

U skladu sa poluvremenom izlučivanja, indeks akumulacije je 5 do 6 na osnovu vrednosti AUC_{0-24h} nakon višestrukih doza od 5 do 20 mg dnevno.

Posebne populacije

Starije osobe

Kod starijih zdravih ispitanika (starosti ≥ 65 godina; $n = 20$), izloženost vortiooksetinu je porasla za 27% (C_{max} i AUC) u poređenju sa mladim, zdravim kontrolnim ispitanicima (starosti ≤ 45 godina) nakon višestrukih doza od 10 mg dnevno. Kao početnu dozu kod pacijenata starosti ≥ 65 godina treba uvek davati najmanju efikasnu dozu od 5 mg vortiooksetina jednom dnevno (videti odeljak 4.2). Međutim, starijim pacijentima se moraju oprezno propisivati doze veće od 10 mg vortiooksetina jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačne doze od 10 mg vortiooksetina, smanjena funkcija bubrega procenjena po *Cockcroft-Gault* formuli (blago, umereno ili teško; $n = 8$ po grupi) izazvala je mala povećanja izloženosti (do 30%), u poređenju sa podudarnim, zdravim kontrolnim ispitanicima. Kod pacijenata sa terminalnim stadijumom oboljenja bubrega samo je mali udeo vortiooksetina bio izgubljen tokom dijalize (AUC i C_{max} su bili 13% i 27% niži, tim redosledom; $n = 8$) nakon pojedinačne doze od 10 mg vortiooksetina. Nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetike kod ispitanika ($N = 6-8$) sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre (po *Child-Pugh* kriterijumu: A, B ili C, tim redosledom) bile su slične kao kod zdravih dobrovoljaca. Promene vrednosti AUC bile su manje od 10% niže kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre, i 10% više kod onih sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Promene u vrednosti C_{max} bile su manje od 25% niže u svim grupama. Nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Tipovi gena CYP2D6

Koncentracija vortiooksetina u plazmi bila je približno dva puta veća kod slabih metabolizera CYP2D6 nego kod ekstenzivnih metabolizera. Istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4/2C9 kod slabih metabolizera CYP2D6 može potencijalno da dovede do veće izloženosti (videti odeljak 4.5).

Kod vrlo brzih metabolizera CYP2D6 koncentracija vortiooksetina od 10 mg dnevno u plazmi bila je između one koja je postignuta kod ekstenzivnih metabolizera sa 5 mg i 10 mg dnevno. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta, može se razmotriti prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Karakteristike farmakokinetike vortiooksetina kod pedijatrijskih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, nakon oralne primene doze od 5 do 20 mg jednom dnevno, određene su pomoću analize modelovanja populacije, na osnovu podataka iz farmakokinetičkog ispitivanja (7–17 godina) i dva ispitivanja efikasnosti i bezbednosti (12–17 godina). Farmakokinetika vortiooksetina kod pedijatrijskih pacijenata bila je slična onoj koja je zabeležena kod odraslih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Primena vortiooksetina u ispitivanju opšte toksičnosti kod miševa, pacova i pasa bila je uglavnom povezana sa kliničkim znacima uticaja na CNS. To je uključivalo salivaciju (pacovi i psi), proširene zenice (psi) i dva slučaja konvulzija kod pasa u programu ispitivanja opšte toksičnosti. Nivo bez dejstava za konvulzije je utvrđen sa odgovarajućom bezbednosnom granicom od 5, uzimajući u obzir maksimalnu preporučenu terapijsku dozu od 20 mg dnevno. Toksičnost po ciljne organe je bila ograničena na bubrege (pacovi) i jetru (miševi i pacovi). Promene na bubrezima kod pacova (glomerulonefritis, renalna tubularna opstrukcija, kristalni materijal u renalnim tubulama) i jetri kod miševa i pacova (hepatocelularna hipertrofija, hepatička nekroza, hiperplazija žučnih puteva, kristalni materijal u žučim putevima) zabeležene su sa izloženostima koje su bile više od 10 puta veće (miševi) i 2 puta veće (pacovi) od izloženosti kod ljudi sa maksimalnom preporučenom terapijskom dozom od 20 mg dnevno. Ovi nalazi se uglavnom mogu pripisati opstrukciji kristalnim materijalom bubrežnih tubula i žučnih puteva, povezanoj sa vortiooksetinom, koja je specifična za glodare i smatra se malim rizikom po ljude.

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

Na osnovu rezultata dvogodišnjih konvencionalnih ispitivanja kancerogenosti kod miševa ili pacova, ne smatra se da vortiooksetin ima rizik po kancerogenost kod ljudi.

Vortiooksetin nije imao dejstava na fertilitet pacova, sposobnost parenja, reproduktivne organe ni morfologiju i pokretljivost spermatozoida. Vortiooksetin nije bio teratogen kod pacova ili zečeva, ali reproduktivna toksičnost, kada su u pitanju dejstva na težinu fetusa i kasniju osifikaciju zabeleženi su kod pacova pri izloženostima koje su bile više od 10 puta veće od izloženosti kod ljudi sa maksimalnom preporučenom terapijskom dozom od 20 mg dnevno. Slična dejstva su zabeležena kod zečeva pri izloženosti manjoj od terapijske.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju sa pacovima, vortiooksetin je bio povezan sa povećanim mortalitetom mladunaca, smanjenim dobijanjem na težini i odloženim razvojem mladunaca pri dozama koje nisu dovele do toksičnosti kod majke i sa izloženošću sličnoj onoj koja se dostiže kod ljudi nakon primene 20 mg vortiooksetina dnevno (videti odeljak 4.6).

Materijal povezan sa vortiooksetinom se distribuirao u mleko ženki pacova u laktaciji (videti odeljak 4.6).

U ispitivanju toksičnosti na mladim pacovima svi nalazi povezani sa terapijom vortiooksetinom bili su u skladu sa nalazima zabeleženim kod odraslih životinja.

Ispitivanja u kojima je procenjivan ekološki rizik su pokazala da vortiooksetin ima potencijal da bude dugotrajno prisutan, bioakumulativan i toksičan po životnu sredinu (rizik za ribe). Međutim, ako se

koristi u skladu sa preporučenom upotrebom kod pacijenata, smatra se da vortiooksetin predstavlja zanemarljiv rizik po vodenu i kopnenu životnu sredinu (videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Manitol
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-skrob glikolat (tip A);
Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat.

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 400;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172) – samo za 5 mg, 15 mg i 20 mg film tablete
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172) – samo za 10 mg i 15 mg film tablete

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVC/PVDC//Al) sa 14 film tableta.
Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 2 blistera od po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Varesta, film tablete, 28x (5mg): 000461410 2023
Varesta, film tablete, 28x (10mg): 000461411 2023
Varesta, film tablete, 28x (15mg): 000461731 2023
Varesta, film tablete, 28x (20mg): 000461732 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:13.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.