

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Varesta 5 mg potahované tablety
Varesta 10 mg potahované tablety
Varesta 15 mg potahované tablety
Varesta 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Varesta 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg vortioxetinu (ve formě vortioxetin-hydrobromidu).

Varesta 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg vortioxetinu (ve formě vortioxetin-hydrobromidu).

Varesta 15 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg vortioxetinu (ve formě vortioxetin-hydrobromidu).

Varesta 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg vortioxetinu (ve formě vortioxetin-hydrobromidu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Varesta 5 mg potahované tablety

Světle šedorůžové oválné bikonvexní potahované tablety označené 5 na jedné straně.
Rozměry tablety: přibližně 9×6 mm.

Varesta 10 mg potahované tablety

Světle hnědožluté oválné bikonvexní potahované tablety označené 10 na jedné straně a s půlicí rýhou na straně druhé.
Rozměry tablety: přibližně 9×6 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Varesta 15 mg potahované tablety

Světle hnědooranžové oválné bikonvexní potahované tablety označené 15 na jedné straně a s půlicí rýhou na straně druhé.
Rozměry tablety: přibližně 9×6 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Varesta 20 mg potahované tablety

Hnědočervené oválné bikonvexní potahované tablety označené 20 na jedné straně a s půlicí rýhou na straně druhé.
Rozměry tablety: přibližně 9×6 mm.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Varesta je indikován k léčbě depresivních epizod u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

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

Ukončení léčby

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Inhibitory cytochromu P450

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

Induktory cytochromu P450

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

Pediatrická populace

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

Porucha funkce ledvin nebo jater

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

Způsob podání

Přípravek Varesta je určen k perorálnímu podání.

Potahované tablety mohou být užívány s jídlem nebo nalačno.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití u pediatrické populace

Vortioxetin se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku 7 až 17 let s MDD, protože nebyla prokázána účinnost (viz bod 5.1). Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých s výjimkou vyššího výskytu stavů souvisejících s bolestí břicha a vyššího výskytu sebevražedných myšlenek konkrétně u dospívajících oproti dospělým (viz body 4.8 a 5.1). Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u dětí a dospívajících léčených antidepresivy v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

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

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

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

Epileptické záchvaty

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

Serotoninový syndrom (SS) nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS)

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

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

Mánie/hypománie

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

Agresivita/agitovanost

Pacienti léčení antidepresivy, včetně vortioxetinu, mohou rovněž zaznamenat pocity agresivity, hněvu, agitovanosti a podrážděnosti. Stav pacienta i stav onemocnění musí být pečlivě monitorován. Pacienti (a jejich pečovatelé) musí být poučeni, že mají vyhledat lékařskou pomoc, dojde-li k

agresivnímu/agitovanému chování či nastane-li jeho zhoršení.

Krvácení

Poruchy krvácení jako je ekchymóza, purpura a další krvácivé stavy, jako gastrointestinální nebo gynekologické krvácení, byly při užití antidepresiv se serotonergním účinkem, včetně vortioxetinu, hlášeny vzácně. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení a toto riziko se může potenciálně týkat rovněž vortioxetinu (viz bod 4.6). U pacientů užívajících antikoagulanty a/nebo jiné přípravky ovlivňující funkci trombocytů [např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina tricyklických antidepresiv, nesteroidní antirevmatika (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA)] (viz bod 4.5) a u pacientů se sklony ke krvácení nebo s poruchami krvácivosti se doporučuje opatrnost.

Hyponatremie

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

Glaukom

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin nebo jater

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

Přípravek Varesta obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Možnost ovlivnění vortioxetinu jinými léčivými přípravky

Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO

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

Reverzibilní selektivní MAO-A inhibitor (moklobemid)

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

syndromu (viz bod 4.4).

Reverzibilní neselektivní MAO inhibitor (linezolid)

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

Ireverzibilní selektivní MAO-B inhibitor (selegilin, rasagilin)

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

Serotonergně působící léčivé přípravky

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

Třezalka tečkovaná

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

Léčivé přípravky snižující práh pro vznik epileptických záchvatů

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

ECT (elektrokonvulzivní terapie)

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

Inhibitory CYP2D6

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

Inhibitory CYP3A4 a inhibitory CYP2C9 a CYP2C19

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

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

Interakce u osob s pomalým metabolismem substrátů CYP2D6

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, konivaptan a mnoho inhibitorů HIV-proteáz) a inhibitorů CYP2C9 (jako je flukonazol a amiodaron) osobám s pomalým metabolismem substrátů CYP2D6 (viz bod 5.2) nebylo speciálně zkoumáno, ale předpokládá se, že u těchto pacientů povede ke zvýšené expozici vortioxetinu v porovnání se středně silným účinkem popsáním výše.

Pokud je podáván silný inhibitor CYP3A4 nebo CYP2C9 osobám s pomalým metabolismem substrátů CYP2D6, má být v závislosti na individuální odpovědi pacienta zváženo snížení dávky vortioxetinu.

Induktory cytochromu P450

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

Alkohol

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

Kyselina acetylsalicylová

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

Potenciál vortioxetinu ovlivnit jiné léčivé přípravky

Antikoagulancia a antiagregancia

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

Substráty cytochromu P450

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

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

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

Lithium, tryptofan

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

Interference se screeningovými testy moči na přítomnost návykových látek

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vortioxetinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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

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

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

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

Kojení

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

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

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

Fertilita

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nauzea.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže s užitím následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Seznam je založen na údajích z klinických studií a zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

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

* Na základě výskytu případů po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nauzea

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

Starší pacienti

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

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

Sexuální dysfunkce

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

Skupinový účinek

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

Pediatrická populace

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

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

Příznaky po ukončení léčby vortioxetinem

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

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

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

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

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika; Jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX26

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost vortioxetinu byla hodnocena v klinickém programu, který zahrnoval více než 6 700 pacientů, z nichž více než 3 700 bylo léčeno vortioxetinem v krátkodobých (≤12týdenních) studiích depresivní poruchy (MDD). Pro zjišťování krátkodobé účinnosti vortioxetinu u depresivní poruchy u dospělých a u starších osob bylo provedeno 12 dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 6- nebo 8týdenních studií s pevně stanovenou dávkou. Účinnost vortioxetinu byla prokázána v nejméně jedné dávkové skupině napříč 9 z 12 studií, kde byl vykázan nejméně 2bodový rozdíl oproti placebu podle stupnice MADRS (Stupnice Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese, *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) nebo podle celkového skóre 24položkové stupnice HAM-D₂₄ (Hamiltonova stupnice pro posuzování deprese, *Hamilton Depression Rating Scale*). Tato zjištění byla též potvrzena klinickou významností poměru respondérů a remitérů, dále též zlepšením skóre CGI-I (Celkový klinický dojem – globální zlepšení, *Clinical Global Impression* –

Global Improvement). Účinnost vortioxetinu se zvyšovala se zvyšující se dávkou.

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

Vortioxetin dále ještě prokázal účinnost v rozmezí dávek 5–20 mg/den u širokého spektra depresivních příznaků (hodnoceno zlepšením skóre všech jednotlivých položek stupnice MADRS).

Účinnost vortioxetinu v dávce 10 nebo 20 mg/den byla dále prokázána ve 12týdenní, dvojitě zaslepené studii s flexibilní dávkou v porovnání s agomelatinem v dávce 25 nebo 50 mg/den u pacientů s depresivní poruchou. Vortioxetin byl statisticky signifikantně lepší než agomelatin, jak bylo zjištěno zlepšením celkového skóru MADRS a potvrzeno klinickou významností, což bylo demonstrováno podílem respondérů a remitérů dle CGI-I.

Udržovací léčba

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

Starší osoby

V 8týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s pevně stanovenou dávkou u starších pacientů s depresí (ve věku 65 let a více, $n=452$, z nichž bylo 156 léčeno vortioxetinem) byl vortioxetin v dávce 5 mg/den superiorní vůči placebo podle zlepšení zjištěného celkovými skóre škál MADRS a HAM-D₂₄. Účinek pozorovaný po vortioxetinu dosáhl rozdílu 4,7 bodů proti placebo v celkovém skóre MADRS v týdnu 8 (analýza MMRM).

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

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

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

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

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

Vortioxetin měl statisticky významný efekt na DSST oproti placebo, rozsah se pohyboval od $\Delta=1,75$ ($p = 0,019$) do 4,26 ($p < 0,0001$) v případě 2 studií u dospělých a $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) v případě studie u starších pacientů. V metaanalýze (ANCOVA, LOCF) průměrné změny z výchozího počtu správných symbolů DSST se vortioxetin ve všech třech studiích odlišoval od placebo ($p < 0,05$) se

standardizovanou velikostí účinku 0,35. Po přizpůsobení pro změnu v MADRS celkové skóre metaanalýzy těchto tří studií ukázalo, že se vortioxetin od placebo ($p<0,05$) se standardizovanou velikostí účinku 0,24.

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

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

Snášlivost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Ve studii u dětí ve věku 7 až 11 let se v 8. týdnu průměrný účinek dvou dávek vortioxetinu 10 a 20 mg/den statisticky významně nelišil od placeba na základě celkového skóre revidované hodnotící škály dětské deprese (*Children's Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R), stejně jako aktivní referenční látka (fluoxetin v dávce 20 mg/den) ani jednotlivé dávky vortioxetinu (10 a 20 mg/den) nevykazovaly nominálně významný rozdíl od placeba. Obecně byl profil nežádoucích účinků vortioxetinu u dětí podobný jako u dospělých až na vyšší výskyt bolesti břicha hlášený u dětí.

Přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků činilo 2,0 % u pacientů léčených vortioxetinem v dávce 20 mg/den, 1,3 % u pacientů léčených vortioxetinem v dávce 10 mg/den, 0,7 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, a žádné přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků nenastalo u pacientů, kterým byl podáván fluoxetin. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve skupinách léčených vortioxetinem byly nauzea, bolest hlavy, zvracení, závratě a bolest břicha. Výskyt nauzey, zvracení a bolesti břicha byl vyšší ve skupinách s vortioxetinem než ve skupině s placebem. Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny jako nežádoucí účinky během 4týdenního jednoduše zaslepeného zaváděcího období (placebo 2/677 [0,3 %]) a během 8týdenního období léčby (vortioxetin 10 mg/den 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Kromě toho byla u 5 pacientů během 8týdenního období léčby (vortioxetin 20 mg/den 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] a fluoxetin 3/82 [3,7 %]) podle C-SSRS hlášena událost „nespecifické aktivní sebevražedné myšlenky“. Sebevražedné myšlenky a chování měřené podle škály hodnocení závažnosti sebevražedného jednání *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) byly obdobné u všech léčených skupin.

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

Vortioxetin se nemá používat u pediatrických pacientů (do 18 let) s depresivní poruchou (viz bod 4.2). Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím vortioxetin u depresivní poruchy u dětí mladších 7 let (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu (V_{ss}) je 2 600 l, což znamená extenzivní extravaskulární distribuci. Vortioxetin se na plazmatické bílkoviny váže ve vysoké míře (98 až 99 %) a vazba je nezávislá na plazmatické koncentraci.

Biotransformace

Vortioxetin je extenzivně metabolizován v játrech, primárně oxidací pomocí katalýzy CYP2D6 a v

menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 a následnou konjugací s kyselinou glukuronovou.

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

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

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších zdravých subjektů (věk ≥ 65 let; $n=20$) se zvýšila expozice vortioxetinem až o 27 % (C_{max} a AUC) ve srovnání s mladými zdravými kontrolními subjekty (věk ≤ 45 let) po opakovaných dávkách 10 mg/den. Jako úvodní dávka u pacientů ve věku ≥ 65 let má být vždy používána nejnižší účinná dávka 5 mg vortioxetinu 1× denně (viz bod 4.2). Opatrnosti je však třeba při předepisování vyšších dávek než 10 mg vortioxetinu jednou denně starším pacientům (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Genotyp CYP2D6

Plazmatická koncentrace vortioxetinu byla přibližně 2× vyšší u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 než u rychlých. Současné podání silných inhibitorů CYP3A4/2C9 pomalým metabolizátorům substrátů CYP2D6 může potenciálně vést k vyšší expozici (viz bod 4.5).

U velmi rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 dosahovala plazmatická koncentrace vortioxetinu v dávce 10 mg/den hodnot dosažených u osob s rychlým metabolismem při dávce 5 mg/den a 10 mg/den.

V závislosti na individuální odezvě pacienta se má zvážit úprava dávkování (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

Podobné účinky byly pozorovány u králíků při subterapeutické expozici.

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

U potkanů v laktaci došlo k distribuci látky příbuzné vortioxetinu do mléka (viz bod 4.6).

Všechny nálezy vztahující se k podávání vortioxetinu v rámci studií toxicity u mladých potkanů odpovídaly nálezům zjištěným u dospělých zvířat.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Hyprolóza

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Hypromelóza

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172) – pouze u 5mg, 15mg a 20mg potahovaných tablet
Žlutý oxid železitý (E 172) – pouze u 10mg a 15mg potahovaných tablet

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neperforovaný a perforovaný blistr (PVC/PVDC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 98 potahovaných tablet v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Varesta 5 mg potahované tablety: Reg. č.: 30/603/21-C

Varesta 10 mg potahované tablety: Reg. č.: 30/604/21-C

Varesta 15 mg potahované tablety: Reg. č.: 30/605/21-C

Varesta 20 mg potahované tablety: Reg. č.: 30/606/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 4. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).