

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Varesta 5 mg comprimate filmate  
Varesta 10 mg comprimate filmate  
Varesta 15 mg comprimate filmate  
Varesta 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### Varesta 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg vortioxetină (sub formă de bromhidrat de vortioxetină).

#### Varesta 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg vortioxetină (sub formă de bromhidrat de vortioxetină).

#### Varesta 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg vortioxetină (sub formă de bromhidrat de vortioxetină).

#### Varesta 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg vortioxetină (sub formă de bromhidrat de vortioxetină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat(comprimat)

#### Varesta 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate roz cenușiu deschis, ovale, biconvexe, marcate cu 5 pe o față.

Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 9 mm x 6 mm.

#### Varesta 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate galben-brun deschis, ovale, biconvexe, marcate cu 10 pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față.

Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 9 mm x 6 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

#### Varesta 15 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare portocaliu-brun deschis, ovale, biconvexe, marcate cu 15 pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față.

Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 9 mm x 6 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

#### Varesta 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare brun-roșatică, ovale, biconvexe, marcate cu 20 pe o față și față și cu linie mediană pe cealaltă față.

Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 9 mm x 6 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Varesta este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza inițială și cea recomandată pentru Varesta este de 10 mg vortioxetină o dată pe zi la adulții cu vârsta sub 65 de ani.

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, doza poate fi crescută la maximum 20 mg vortioxetină o dată pe zi sau scăzută la minimum 5 mg vortioxetină o dată pe zi.

După remiterea simptomelor depresive, se recomandă menținerea tratamentului pentru cel puțin 6 luni pentru consolidarea răspunsului antidepresiv.

#### Întreruperea tratamentului

Se poate lua în considerare o scădere treptată a dozei pentru a evita apariția simptomelor de întrerupere (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, nu există suficiente date care să ofere recomandări specifice pentru o schemă de scădere treptată pentru pacienții tratați cu vortioxetină.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

La pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani trebuie folosită ca doză inițială întotdeauna doza eficientă cea mai mică de 5 mg de vortioxetină o dată pe zi. Este recomandată precauție atunci când pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani sunt tratați cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi pentru care există date limitate (vezi pct. 4.4).

##### *Inhibitori ai citocromului P450*

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, se poate lua în considerare o doză mai mică de vortioxetină în cazul administrării unui inhibitor puternic al CYP2D6 (de exemplu bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) concomitent cu tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 4.5).

##### *Inductori ai citocromului P450*

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, o ajustare a dozei de vortioxetină poate fi luată în considerare în cazul în care un inductor al citocromului P450 cu profil larg (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină) este utilizat concomitent cu tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 4.5).

##### *Copii și adolescenți*

Vortioxetina nu trebuie utilizată la pacienții copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) cu tulburare depresivă majoră (TDM), deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată (vezi pct. 5.1). Siguranța vortioxetinei la pacienții copii și adolescenți este descrisă la pct. 4.4, 4.8, și 5.1.

##### *Insuficiență renală sau hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale sau hepatice (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Mod de administrare

Varesta se administrează pe cale orală.  
Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A. (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Utilizare la copii și adolescenți

Vortioxetina nu trebuie administrată la copii și adolescenții cu vârsta de 7 – 17 ani cu TDM, deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată (vezi pct 5.1). În general, profilul de reacții adverse la vortioxetină la copii și adolescenți a fost similar cu cel constatat la adulți, cu excepția incidenței crescute a reacțiilor adverse legate de durerea abdominală și incidența crescută a ideeației suicidare în mod special la adolescenți, comparativ cu adulții (vezi pct 4.8 și 5.1). În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți tratați cu medicamente antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid și ideeație suicidară) și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament de tip opozant, furie) au fost observate mai frecvent la acești pacienți decât la cei la care s-a administrat placebo.

#### Gânduri suicidare/ideație suicidară sau agravare clinică

Depresia este asociată cu un risc crescut privind ideația suicidară, auto-vătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția remisiunii semnificative clinic. Deoarece este posibil ca ameliorarea să nu apară pe parcursul primelor câteva săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie atent monitorizați până când apare această ameliorare. Există o experiență clinică generală privind faptul că riscul suicidar poate să crească în primele stadii ale recuperării.

Pacienții cu un istoric de evenimente având legătură cu suicidul sau cei care prezintă un grad semnificativ de mare al ideeației suicidare înainte de începerea tratamentului sunt cunoscuți a avea un risc crescut al ideeației suicidare sau al tentativelor de suicid și trebuie monitorizați clinic atent pe parcursul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate placebo efectuate cu medicamente antidepresive la pacienții adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut al comportamentului suicidar la pacienții tratați cu antidepresive și cu vârsta sub 25 de ani, comparativ cu placebo.

Supravegherea atentă a pacienților și, mai ales, a celor cu risc suicidar crescut trebuie să însoțească tratamentul, în special la începutul acestuia și după modificările de doză. Pacienții (și aparținătorii pacienților) trebuie să fie alertați asupra nevoii de monitorizare a oricărei agravări clinice, comportament sau ideație suicidară, precum și modificări neobișnuite de comportament și să solicite asistență medicală imediat dacă apar aceste simptome.

#### Convulsii

Convulsiile reprezintă un risc potențial al medicamentelor antidepresive. Prin urmare, vortioxetina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu un istoric de convulsii sau la pacienți cu epilepsie decompensată (vezi pct. 4.5). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul oricărui pacient la care apar convulsii sau la care apare o creștere a frecvenței crizelor convulsive.

#### Sindrom serotoninergic (SS) sau sindrom neuroleptic malign (SNM)

Sindromul serotoninergic (SS) sau sindromul neuroleptic malign (SNM), afecțiuni clinice cu risc vital, pot să apară în cursul tratamentului cu vortioxetină. Riscul SS sau SNM este crescut prin administrarea concomitentă a substanțelor serotoninergice active (inclusiv opioidele și triptanii), medicamente care afectează metabolismul serotoninei (inclusiv IMAO), antipsihotice dar și alți antagoniști dopaminergici. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor SS sau SNM (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic includ modificări ale statusului mintal (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate a sistemului nervos autonom (de exemplu tahicardie, labilitate a tensiunii arteriale, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, incoordonare) și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Dacă acestea apar, atunci tratamentul cu vortioxetină trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratament simptomatic.

### Manie/hipomanie

Vortioxetina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu istoric de manie/hipomanie și trebuie întreruptă administrarea la orice pacient care intră într-o fază maniacală.

### Agresivitate/agitație

Pacienții tratați cu antidepresive, inclusiv vortioxetină, pot avea, de asemenea, stări de agresivitate, furie, agitație și iritabilitate. Afecțiunea pacientului și statusul bolii trebuie monitorizate cu atenție. Pacienții (și aparținătorii pacienților) trebuie alertați să solicite asistență medicală în cazul în care apare sau se agravează comportamentul agresiv/agitat.

### Hemoragie

Sângerări anormale cum sunt echimozele, purpura sau alte manifestări hemoragice cum sunt sângerările gastrointestinale sau în sfera genitală la femei, au fost rar raportate la utilizarea antidepresivelor cu efect serotoninergic, inclusiv a vortioxetinei. ISRS/ISRN pot crește riscul de hemoragie postpartum, acest risc putând fi valabil și pentru vortioxetină (vezi pct. 4.6). Se recomandă precauție la pacienții la care se administrează anticoagulante și/sau medicamente cunoscute că afectează funcția plachetară [de exemplu antipsihotice atipice și fenotiazine, cele mai multe dintre antidepresivele triciclice, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS)] (vezi pct. 4.5), precum și la pacienții cunoscuți a avea predispoziție sau boli hemoragice.

### Hiponatremie

Hiponatremia, probabil din cauza sindromului secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), a fost rar raportată în cazul utilizării antidepresivelor cu efect serotoninergic (ISRS, IRSN). Trebuie luate măsuri de precauție în cazul pacienților cu risc, cum sunt cei vârstnici, pacienții cu ciroză hepatică sau pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hiponatremie.

Întreruperea tratamentului cu vortioxetină trebuie luată în considerare la pacienții cu hiponatremie simptomatică și trebuie instituit tratament medical adecvat.

### Glaucom

A fost raportată midriază în asociere cu utilizarea antidepresivelor, incluzând vortioxetina. Acest efect midriatic are potențialul de a îngusta unghiul irido-cornean, ducând la presiune intraoculară crescută și glaucom cu unghi închis. Se recomandă prudență la prescrierea vortioxetinei la pacienții cu presiune oculară crescută sau la cei cu risc de glaucom cu unghi închis.

### Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea de vortioxetină la pacienții vârstnici cu episoade depresive majore. Din acest motiv trebuie luate măsuri de precauție în cazul pacienților cu vârsta  $\geq 65$  de ani atunci când sunt tratați cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

### Insuficiență renală sau hepatică

Ținând cont de faptul că subiecții cu insuficiență renală sau hepatică sunt vulnerabili și având în vedere că datele privind utilizarea de vortioxetină la aceste subpopulații sunt limitate, trebuie luate măsuri de precauție când sunt tratați acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Vortioxetina este metabolizată predominant la nivel hepatic, în principal prin oxidare catalizată de către CYP2D6 și într-o măsură mai mică de CYP3A4/5 și CYP2C9 (vezi pct. 5.2).

##### Alte medicamente care pot afecta potențial vortioxetina

###### *IMAO ireversibili neselectivi*

Din cauza riscului sindromului serotoninergic, vortioxetina este contraindicată în asociere cu oricare IMAO ireversibil neselectiv. Tratamentul cu vortioxetină nu trebuie inițiat pentru cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO ireversibil neselectiv. Tratamentul cu vortioxetină trebuie întrerupt cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului cu un IMAO ireversibil neselectiv (vezi pct. 4.3).

###### *Inhibitor MAO-A reversibil, selectiv (moclobemidă)*

Este contraindicată asocierea vortioxetinei cu un inhibitor MAO-A reversibil și selectiv, cum este moclobemida (vezi pct. 4.3). Dacă această asociere se dovedește a fi necesară, medicamentul adăugat trebuie administrat în doză minimă și sub monitorizare clinică atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

###### *IMAO reversibil, neselectiv (linezolid)*

Este contraindicată asocierea vortioxetinei cu un IMAO neselectiv și slab reversibil, cum este antibioticul linezolid (vezi pct. 4.3). Dacă asocierea se dovedește a fi necesară, medicamentul adăugat trebuie administrat în doză minimă și sub monitorizare clinică atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

###### *Inhibitor MAO-B ireversibil, selectiv (selegilină, rasagilină)*

Cu toate că riscul sindromului serotoninergic este considerat mai mic în cazul inhibitorilor MAO-B decât în cazul inhibitorilor MAO-A, asocierea de vortioxetină cu inhibitori MAO-B ireversibili, cum sunt selegilina sau rasagilina, trebuie administrată cu precauție. În cazul utilizării concomitente, este necesară monitorizarea atentă pentru identificarea sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.4).

###### *Medicamente serotoninergice*

Administrarea concomitentă a unui medicament cu efect serotoninergic, de exemplu opioide. ( inclusiv tramadol) și triptani (inclusiv sumatriptan) poate determina sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

###### *Sunătoare*

Administrarea concomitentă a antidepresivelor cu efect serotoninergic și a remediilor naturale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) poate determina o incidență crescută a reacțiilor adverse, inclusiv sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

###### *Medicamente care scad pragul convulsiv*

Antidepresivele cu efect serotoninergic pot să determine scăderea pragului convulsiv. Este recomandată precauție la administrarea concomitentă a altor medicamente care pot să determine scăderea pragului convulsiv [(de exemplu antidepresive (triciclice, ISRS, IRSN), neuroleptice (fenotiazine, tioxantene și butirufenone), meflochină, bupropion, tramadol)] (vezi pct. 4.4).

###### *TEC (terapia electroconvulsivantă)*

Nu există experiență clinică privind utilizarea concomitentă a vortioxetinei și TEC, prin urmare este recomandată precauție.

###### *Inhibitori CYP2D6*

Expunerea la vortioxetină a crescut de 2,3 ori din punctul de vedere al ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) atunci când vortioxetina în doză de 10 mg/zi a fost administrată

concomitent cu bupropion (inhibitor puternic al CYP2D6 în doză de 150 mg de două ori pe zi) timp de 14 zile la 44 de subiecți sănătoși. Administrarea concomitentă a determinat o incidență mai mare a reacțiilor adverse atunci când bupropion a fost adăugat tratamentului cu vortioxetină decât atunci când vortioxetina a fost adăugată la tratamentul cu bupropion. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, poate fi luată în considerare o doză mai mică de vortioxetină, dacă un inhibitor puternic al CYP2D6 (de exemplu bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) este utilizat concomitent cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

#### *Inhibitori CYP3A4 și CYP2C9 și CYP2C19*

La subiecți sănătoși a fost observată o creștere de 1,3 ori și respectiv de 1,5 ori a ASC aferentă vortioxetinei atunci când după 6 zile de tratament cu ketoconazol 400 mg/zi (un inhibitor CYP3A4/5 și al glicoproteinei P), respectiv după 6 zile de tratament cu fluconazol 200 mg/zi (un inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 și CYP3A4/5) a fost administrată concomitent vortioxetină. Nu este necesară ajustarea dozelor.

La subiecți sănătoși nu a fost observat un efect inhibitor al unei singure doze de omeprazol 40 mg (inhibitor CYP2C19) asupra farmacocineticii unor doze repetate de vortioxetină.

#### *Interacțiuni în cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6*

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt itraconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, conivaptan și mulți dintre inhibitorii de protează HIV) și inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt fluconazol și amiodaronă) la pacienții metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6 (vezi pct. 5.2) nu a fost investigată în mod specific, dar se anticipează faptul că va conduce în cazul acestor pacienți la o creștere a expunerii la vortioxetină mult mai marcată, comparativ cu efectele moderate descrise mai sus.

În cazul metabolizatorilor lenți prin intermediul CYP2D6, în funcție de răspunsul individual al pacientului, se poate lua în considerare scăderea dozei de vortioxetină, dacă un inhibitor puternic CYP3A4 sau CYP2C9 este administrat concomitent.

#### *Inductori ai citocromului P450*

La subiecți sănătoși a fost observată o scădere cu 72% a ASC aferentă vortioxetinei atunci când o singură doză de vortioxetină 20 mg a fost adăugată după 10 zile de tratament cu rifampicină 600 mg/zi (un inductor cu profil larg al izoenzimelor CYP). În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, o ajustare a dozelor poate fi luată în considerare dacă un inductor al citocromului P450 cu profil larg (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină) este adăugat tratamentului cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

#### *Alcool*

La subiecți sănătoși nu au fost observate efecte asupra farmacocineticii vortioxetinei sau etanolului și afectare semnificativă a funcțiilor cognitive, comparativ cu placebo, atunci când vortioxetina în doze unice de 20 mg sau 40 mg a fost administrată concomitent cu o doză unică de etanol (0,6 g/kg). Cu toate acestea, nu este recomandat consumul de alcool pe perioada tratamentului antidepressiv.

#### *Acid acetilsalicilic*

La subiecți sănătoși nu s-a observat niciun efect al unor doze repetate de acid acetilsalicilic 150 mg/zi asupra farmacocineticii unor doze repetate de vortioxetină.

#### Potențialul vortioxetinei de a afecta alte medicamente

##### *Medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare*

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect semnificativ, comparativ cu placebo, asupra valorilor INR, ale protrombinei sau ale R-/S-warfarinei plasmatică în urma administrării concomitente a unor doze repetate de vortioxetină concomitent cu doze stabile de warfarină. De asemenea, la subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect inhibitor semnificativ, comparativ cu placebo, asupra agregării plachetare sau asupra farmacocineticii acidului acetilsalicilic sau acidului salicilic atunci când după doze repetate de vortioxetină a fost adăugat acid acetilsalicilic 150 mg/zi. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de

precauție atunci când vortioxetina este utilizată concomitent cu anticoagulante orale, medicamente antiagregante plachetare sau medicamente pentru ameliorarea durerii (de exemplu, acid acetilsalicilic (AAS) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), din cauza unui risc potențial crescut de sângerare, care poate fi atribuit unei interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.4).

#### *Substraturi ale citocromului P450*

*In vitro*, vortioxetina nu a prezentat niciun potențial relevant de inhibiție sau de inducție a izoenzimelor citocromului P450 (vezi pct. 5.2).

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect inhibitor după doze repetate de vortioxetină asupra izoenzimelor citocromului P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamidă, S-warfarină), CYP1A2 (cafeină), sau CYP2D6 (dextrometorfan).

Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Nu a fost observată o afectare semnificativă a funcției cognitive, comparativ cu placebo, în cazul vortioxetinei administrată concomitent cu o doză unică de 10 mg diazepam. Nu au fost observate efecte semnificative comparativ cu placebo asupra concentrațiilor de hormoni sexuali în urma administrării concomitente de vortioxetină cu o combinație de contraceptive orale (etinil estradiol 30 µg/levonogestrel 150 µg).

#### *Litiu, triptofan*

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic pe parcursul expunerii la litiu, la starea de echilibru, în urma administrării concomitente de doze repetate de vortioxetină. Cu toate acestea, au existat rapoarte privind efecte crescute atunci când au fost administrate antidepresive cu efect serotoninergic împreună cu litiu sau triptofan, motiv pentru care utilizarea concomitentă de vortioxetină cu aceste medicamente trebuie efectuată cu precauție.

#### *Interferența cu testele de droguri din urină*

Au existat raportări de rezultate fals pozitive la imunotestele pe bază de enzime urinare pentru metadonă la pacienții cărora li s-a administrat vortioxetină. Se recomandă prudență la interpretarea rezultatelor pozitive la testele de detectare a drogurilor din urină și trebuie luată în considerare confirmarea rezultatului printr-o tehnică analitică alternativă (de exemplu metode cromatografice).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea vortioxetinei la gravide.

Studiile la animale au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuți după utilizarea de către mamă a unui medicament serotoninergic în stadiile avansate ale sarcinii: detresă respiratorie, cianoză, apnee, convulsii, instabilitate a temperaturii corporale, dificultăți în alimentare, vărsături, hipoglicemie, hipertonie, hipotonie, hiperreflexie, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și somn dificil. Aceste simptome pot fi determinate fie de efectele sindromului de întrerupere a tratamentului, fie de exces în activitatea serotoninergică. În majoritatea cazurilor astfel de complicații au debutat imediat sau la scurt timp (<24 ore) după naștere.

Date epidemiologice sugerează faptul că utilizarea ISRS în sarcină, în mod particular în sarcina avansată, poate să crească riscul de hipertensiune arterială pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN). Cu toate că niciun studiu nu a investigat asocierea dintre HPPN și tratamentul cu vortioxetină, acest risc potențial nu poate fi exclus, luând în considerare mecanismul de acțiune înrudit (creșterea concentrațiilor de serotonină).

Vortioxetina trebuie administrată la femeile gravide numai dacă beneficiile preconizate depășesc riscul potențial pentru făt.

Datele observaționale au adus dovezi privind un risc crescut (mai puțin decât dublu) de hemoragie postpartum în urma expunerii la ISRS/ISRN în luna premergătoare nașterii. Deși niciun studiu nu a investigat o posibilă asociere între tratamentul cu vortioxetină și hemoragia postpartum, există un risc potențial, având în vedere mecanismul de acțiune aferent (vezi pct. 4.4).

#### Alăptarea

Datele disponibile la animale au demonstrat excreția vortioxetinei/metaboliților vortioxetinei în laptele matern. Este de așteptat ca vortioxetina să fie excretată în laptele uman (vezi pct. 5.3).

Un risc asupra sugarului nu poate fi exclus.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/renunțarea la tratamentul cu vortioxetină, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

#### Fertilitatea

Studiile de fertilitate efectuate la șobolani masculi și femele au arătat că nu există niciun efect al vortioxetinei asupra fertilității, calității spermei și capacității de împerechere (vezi pct. 5.3).

Rapoartele de cazuri înregistrate la om cu medicamente aparținând clasei farmacologice a antidepressivelor (ISRS) au demonstrat un efect asupra calității spermei care este reversibil. Până acum nu a fost observat un impact asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Vortioxetina nu influențează sau influențează în mod neglijabil capacitatea de a conduce vehicule sau a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli, pacienții trebuie să manifeste precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în special la începutul tratamentului cu vortioxetină sau la schimbarea dozei.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost greața.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Lista este bazată pe informații provenite din studii clinice și experiența după punerea pe piață.

APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	FRECVENȚĂ	REAȚIE ADVERSĂ
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută*	Reacție anafilactică
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută*	Hiperprolactinemie, în unele cazuri asociată cu galactoree
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută*	Hiponatremie
Tulburări psihice	Frecvente	Vise anormale
	Cu frecvență necunoscută *	Insomnie
	Cu frecvență necunoscută *	Agitație, agresivitate (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli



	Mai puțin frecvente	Tremor
	Cu frecvență necunoscută*	Sindrom serotoninergic Cefalee Acatizie Bruxism Trismus Sindromul picioarelor neliniștite
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încetșoșată
	Rare	Midriază (care poate duce la glaucom cu unghi închis acut – vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hiperemie facială tranzitorie
	Cu frecvență necunoscută*	Hemoragie (inclusiv contuzii, echimoze, epistaxis, sângerare gastrointestinală sau vaginală)
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diarre, Constipație, Vărsături Dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit, inclusiv prurit generalizat Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Transpirații nocturne
	Cu frecvență necunoscută*	Angioedem, Urticarie Erupție cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută*	Sindrom de întrerupere

\* Pe baza cazurilor din experiența după punerea pe piață

#### Descrierea unor reacții adverse selectate

##### *Greață*

Reacțiile adverse au fost în general ușoare sau moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile au fost în general tranzitorii și nu au condus la întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse gastrointestinale, cum este greața, au apărut mai frecvent la femei decât la bărbați.

##### *Pacienți vârstnici*

Pentru doze  $\geq 10$  mg vortioxetină o dată pe zi rata de întrerupere rezultată din studii a fost mai mare la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

În cazul dozelor de vortioxetină 20 mg o dată pe zi incidența greșurilor și a constipației a fost mai mare la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani (42% și respectiv 15%), decât în cazul pacienților cu vârsta  $< 65$  ani (27% și, respectiv, 4%) (vezi pct. 4.4).

##### *Disfuncție sexuală*

În studiile clinice disfuncția sexuală a fost analizată utilizând Scala Experienței Sexuale Arizona (ASEX). Dozele de 5 până la 15 mg nu au demonstrat nicio diferență față de placebo. Cu toate acestea, doza de vortioxetină 20 mg s-a asociat cu o creștere a disfuncției sexuale (treatment-emergent sexual dysfunction – TESD) (vezi pct. 5.1). În evaluările după punerea pe piață s-au raportat cazuri de disfuncție sexuală la doze de vortioxetină sub 20 mg.

### *Efectul de clasă*

Studiile epidemiologice, în principal efectuate la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, au demonstrat un risc crescut pentru fracturi osoase în cazul pacienților la care s-a administrat un medicament aparținând claselor farmacologice ale antidepresivelor (ISRS sau ATC). Mecanismul din spatele acestui risc este necunoscut și nu este cunoscut dacă acest risc este relevant și pentru vortioxetină.

### *Copii și adolescenți*

Un număr total de 304 copii cu vârsta între 7 și 11 ani și 308 adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani cu tulburare depresivă majoră (TDM) au fost tratați cu vortioxetină în cadrul a două studii, în regim dublu-orb, respectiv controlat cu placebo. În general, profilul reacțiilor adverse la vortioxetină la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute raportate la adolescenți față de adulți a reacțiilor adverse legate de durerea abdominală și a unei incidențe crescute a ideății suicidare la adolescenți în mod special, comparativ cu adulții (vezi pct. 5.1).

Au fost efectuate două studii extinse pe termen lung, în regim deschis, cu doze de vortioxetină de 5 până la 20 mg/zi și cu o durată de tratament de 6 luni (N=662) și, respectiv, 18 luni (N=94). În general, profilul de siguranță și tolerabilitate al vortioxetinei la copii și adolescenți în utilizarea pe termen lung a fost comparabil cu cel observat în utilizare pe termen scurt.

### *Simptomele la întreruperea tratamentului cu vortioxetină*

În studiile clinice, simptomele de întrerupere au fost evaluate sistematic după oprirea bruscă a tratamentului cu vortioxetină. Nu au existat diferențe relevante clinic față de placebo în ceea ce privește incidența sau natura simptomelor de întrerupere după tratamentul cu vortioxetină (vezi pct. 5.1). Cazurile care descriu simptomele de întrerupere au fost raportate în cadrul evaluării după punerea pe piață și au inclus simptome ca amețelă, cefalee, tulburări senzoriale (inclusiv parestezie, senzații de electrocutare), tulburări de somn (inclusiv insomnie), greață și/sau vărsături, anxietate, iritabilitate, agitație, oboseală și tremor. Aceste simptome pot apărea în decursul primei săptămâni de întrerupere a administrării vortioxetinei.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

În studiile clinice ingestia de doze de vortioxetină în intervalul de 40 mg – 75 mg a determinat agravarea următoarelor reacții adverse: greață, amețeli legate de postură, diaree, disconfort abdominal, prurit generalizat, somnolență și hiperemie facială tranzitorie.

Experiența după punerea pe piață implică mai ales supradoze de vortioxetină de până la 80 mg. În majoritatea cazurilor, nu s-au raportat deloc simptome sau s-au raportat simptome ușoare. Simptomele cel mai frecvent raportate au fost greața și vărsăturile.

Experiența cu supradoze de vortioxetină de peste 80 mg este limitată. În urma dozelor de câteva ori mai mari decât intervalul de doze terapeutice, au fost raportate evenimente de sindrom serotoninergic.

### Abordarea terapeutică

În caz de supradozaj abordarea trebuie să cuprindă tratamentul simptomelor clinice și monitorizare corespunzătoare.

Este recomandat ca urmărirea clinică să fie făcută într-un departament specializat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice; Alte antidepresive, Cod ATC: N06AX26

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al vortioxetinei este considerat a avea legătură cu activitatea sa de modulare directă a activității receptorilor serotoninergici și inhibarea transportorului serotoninergic (5-HT). Date non-clinice indică faptul că vortioxetina este antagonist al receptorilor 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> și 5-HT<sub>1D</sub>, agonist parțial al receptorului 5-HT<sub>1B</sub>, agonist al receptorului 5-HT<sub>1A</sub> și inhibitor al transportorului 5-HT, determinând modularea neurotransmiterii în câteva sisteme, incluzând predominant sistemul serotoninergic dar probabil și sistemele noradrenergic, dopaminergic, histaminergic, colinergic, GABA-ergic și glutamatergic. Această activitate multimodală este considerată răspunzătoare pentru efectele de tip antidepresiv și anxiolitic și pentru ameliorările privind funcția cognitivă, învățare și memorie, observate în studiile pe animale efectuate cu vortioxetină. Rămâne neclară însă contribuția fiecărui substrat în profilul farmacodinamic observat și trebuie avută precauție atunci când datele provenind de la animale sunt extrapolate direct la om.

La om, două studii de tomografie cu emisie de pozitroni (TEP) au fost realizate utilizând liganzi ai transportorului 5-HT (<sup>11</sup>C-MADAM sau <sup>11</sup>C-DASB) pentru a cuantifica gradul de ocupare a transportorilor 5-HT la nivel cerebral la diferite doze. Gradul mediu de ocupare a transportorilor 5-HT în nucleii rafeului a fost de aproximativ 50% la 5 mg/zi, 65% la 10 mg/zi și a crescut la peste 80% la 20 mg/zi.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța vortioxetinei a fost studiată în tulburarea depresivă majoră (TDM) într-un program clinic care a inclus mai mult de 6 700 de pacienți, dintre care mai mult de 3 700 au fost tratați cu vortioxetină în studii pe termen scurt ( $\leq 12$  săptămâni). Au fost realizate douăsprezece studii dubluorb, controlate placebo, cu durata de 6/8 săptămâni, cu doză fixă, pentru a investiga eficacitatea vortioxetinei pe termen scurt în TDM la adulți (incluzând vârstnicii). Eficacitatea vortioxetinei a fost demonstrată cel puțin la o doză terapeutică în 9 din 12 studii, demonstrând o diferență de cel puțin 2 puncte față de placebo a scorurilor totale pe Scala de Evaluare a Depresiei Montgomery și Åsberg (MADRS) sau Scala Hamilton de Evaluare a Depresiei 24-item (HAM-D<sub>24</sub>). Aceasta a fost susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a celor cu remisiune, precum și ameliorările scorurilor pe scalele Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). Eficacitatea vortioxetinei crește cu creșterea dozei.

Efectul observat în studiile individuale a fost susținut de către meta-analiza (MMRM) modificării medii față de debutul studiului a scorului total MADRS în săptămâna 6/8 în studiile pe termen scurt, controlate placebo, efectuate la adulți. În cadrul meta-analizei, în general în studii diferența medie față de placebo a fost semnificativă statistic: -2,3 puncte ( $p = 0,007$ ), -3,6 puncte ( $p < 0,001$ ) și -4,6 puncte ( $p < 0,001$ ) pentru dozele de 5, 10 respectiv 20 mg/zi; doza de 15 mg/zi nu s-a separat față de placebo în cadrul meta-analizei, dar diferența medie față de placebo a fost de -2,6 puncte. Eficacitatea vortioxetinei este susținută de analiza grupului de respondenți, în care proporția respondenților variază de la 46% la 49% pentru vortioxetină versus 34% pentru placebo ( $p < 0,01$ ; analiza NRI).

Mai mult, vortioxetina în doze variind între 5-20 mg/zi a demonstrat eficacitate asupra unei game largi de simptome depresive (evaluate prin ameliorarea tuturor scorurilor MADRS aferente fiecărui element).

Eficacitatea vortioxetinei 10 sau 20 mg/zi a fost în plus demonstrată într-un studiu comparativ de 12 săptămâni, dublu-orb, în doză flexibilă, versus agomelatină 25 sau 50 mg/zi la pacienți cu TDM. Vortioxetina a fost semnificativ statistic superioară agomelatinei, determinată prin ameliorarea scorului

total MADRS și susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a pacienților cu remisiune, precum și prin ameliorarea CGI-I.

#### *Menținere*

Menținerea eficacității antidepresive a fost demonstrată într-un studiu de prevenire a recăderii. Pacienții aflați în remisiune după un tratament inițial cu vortioxetină, cu protocol deschis, efectuat pe o perioadă de 12 săptămâni, au fost randomizați pentru a primi protocol dublu-orb vortioxetină 5 sau 10 mg/zi, sau placebo, pentru o perioadă de cel puțin 24 de săptămâni (24 până la 64 de săptămâni) fiind analizați din punct de vedere al apariției recăderii. Vortioxetina a fost superioară ( $p=0,004$ ) față de placebo în analiza rezultatului primar, timpul până la recădere în TDM, cu un coeficient de risc de 2,0; aceasta înseamnă că riscul de recădere a fost de două ori mai mare în grupul placebo decât în grupul cu vortioxetină.

#### *Vârstnici*

Într-un studiu cu durata de 8 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu doză fixă, efectuat la pacienți vârstnici cu depresie (având vârsta  $\geq 65$  de ani,  $n = 452$ , 156 dintre aceștia primind vortioxetină), vortioxetina 5 mg/zi a fost superioară placebo, determinată prin ameliorarea scorurilor totale pe scalele MADRS și HAM-D<sub>24</sub>. Efectul observat în cazul vortioxetinei a reprezentat o diferență de 4,7 puncte față de placebo a scorului total MADRS în săptămâna a 8-a (analiza MMRM).

#### *Pacienți cu depresie severă sau cu depresie și simptome intense de anxietate*

Vortioxetina a demonstrat de asemenea eficacitate la pacienți cu depresie severă (scor total inițial MADRS  $\geq 30$ ) precum și la pacienți depresivi cu simptome intense de anxietate (scor total inițial HAM-A  $\geq 20$ ), în studiile pe termen scurt efectuate la adulți (diferența medie generală față de placebo a scorului total MADRS la săptămâna 6/8 a variat de la 2,8 la 7,3 puncte, respectiv de la 3,6 la 7,3 puncte (analiza MMRM)). În studiul special efectuat asupra vârstnicilor vortioxetina a fost de asemenea eficientă la acești pacienți.

Menținerea eficacității antidepresive a fost de asemenea demonstrată în această populație de pacienți în studiul de prevenire a recăderii pe termen lung.

#### *Efectul vortioxetinei asupra scorurilor înregistrate în testele Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (evaluări obiective), precum și Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) și Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (evaluări subiective)*

Eficacitatea vortioxetinei (5-20 mg/zi) la pacienți cu tulburare depresivă majoră (TDM) a fost investigată în 2 studii efectuate la adulți și 1 studiu efectuat la vârstnici, studii de scurtă durată controlate placebo.

Vortioxetina a avut un efect semnificativ statistic comparativ cu placebo în testul Digit Symbol Substitution Test (DSST), variația fiind de la  $\Delta = 1,75$  ( $p = 0,019$ ) până la 4,26 ( $p < 0,0001$ ) în cele 2 studii la adulți și  $\Delta = 2,79$  ( $p = 0,023$ ) în studiul efectuat la vârstnici. În meta-analizele (ANCOVA, LOCF) modificării medii față de momentul inițial în numărul corect de simboluri în cadrul testului DSST în toate cele 3 studii, vortioxetina s-a diferențiat de placebo ( $p < 0,05$ ) cu o mărime a efectului standardizat 0,35. Atunci când se face ajustarea pentru variația scorului MADRS scorul total în meta-analiza studiilor similare arată că vortioxetina se diferențiază de placebo ( $p < 0,05$ ) cu o dimensiune a efectului standardizat de 0,24.

Un studiu a evaluat efectul vortioxetinei asupra capacității funcționale utilizând testul University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetina s-a diferențiat din punct de vedere statistic de placebo cu un scor pentru vortioxetină de 8,0 puncte comparativ cu placebo cu 5,1 puncte ( $p=0,0003$ ).

Într-un studiu vortioxetina a fost superioară față de placebo din punct de vedere al evaluărilor subiective, realizate utilizând testul Perceived Deficits Questionnaire cu un rezultat de -14,6 pentru vortioxetină și -10,5 pentru placebo ( $p=0,002$ ). Vortioxetina nu s-a diferențiat față de placebo din punct de vedere al evaluărilor subiective atunci când a fost folosit Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, cu un rezultat de -8,1 pentru vortioxetină versus -6,9 pentru placebo ( $p=0,086$ ).

### *Siguranța și tolerabilitatea*

Siguranța și tolerabilitatea vortioxetinei au fost stabilite în studiile pe termen scurt și lung pentru intervalul de doze de la 5 la 20 mg/zi. Pentru informații privind reacțiile adverse vezi pct. 4.8.

Vortioxetina nu crește incidența insomniei sau somnolenței, comparativ cu placebo.

În studiile clinice de lungă sau scurtă durată controlate placebo, potențialele simptome de întrerupere au fost în mod sistematic evaluate după întreruperea bruscă a tratamentului cu vortioxetină. Nu au existat diferențe clinic relevante față de placebo cu privire la incidența sau natura simptomelor de de întrerupere după tratamentul cu vortioxetină de scurtă durată (6-12 săptămâni) sau de lungă durată (24-64 de săptămâni).

În studiile clinice de scurtă și lungă durată efectuate cu vortioxetină, incidența reacțiilor adverse de natură sexuală raportate de către pacient a fost scăzută și similară cu placebo. În studiile în care s-a utilizat Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), incidența disfuncțiilor sexuale secundare tratamentului (treatment-emergent sexual dysfunction – TESD) și scorul total ASEX au demonstrat că nu există diferență clinic relevantă față de placebo cu privire la simptomele disfuncției sexuale la dozele de vortioxetină de 5 până la 15 mg/zi. Pentru doza de 20 mg/zi a fost observată o creștere a TESD comparativ cu placebo (o diferență a incidenței de 14,2%, 95% ÎI [1,4, 27,0]).

Efectul vortioxetinei asupra funcției sexuale a fost evaluat suplimentar într-un studiu comparativ, cu doză flexibilă, dublu orb, de 8 săptămâni (n = 424) în raport cu escitalopram la pacienții tratați pentru cel puțin 6 săptămâni cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) (citalopram, paroxetină sau sertralină), cu un nivel scăzut de simptome depresive (valoarea inițială a Impresiei clinice globale-severitate (CGI-S)  $\leq 3$ ) și TESD indusă de tratamentul anterior cu ISRS. Vortioxetina 10-20 mg/zi a avut o TESD semnificativ statistic mai mică decât escitalopram 10-20 mg/zi, măsurat prin modificarea scorului total CSFQ-14 (2,2 puncte, p = 0,013) în săptămâna 8. Procentul de pacienți cu răspuns nu a fost diferit semnificativ în grupul vortioxetină (162 (74,7%)) în comparație cu grupul escitalopram (137 (66,2%)) în săptămâna 8 (OR 1,5 p = 0,057). Efectul antidepresiv a fost menținut în ambele grupuri de tratament.

În studiile clinice de scurtă și de lungă durată vortioxetina nu are efect, comparativ cu placebo, asupra greutateii corporale, frecvenței cardiace sau tensiunii arteriale.

În studiile clinice nu au fost observate modificări semnificative clinic cu privire la evaluările hepatice sau renale.

La pacienții cu TDM, vortioxetina nu a prezentat niciun efect semnificativ clinic asupra parametrilor ECG, incluzând intervalele QT, QTc, PR și QRS. Într-un studiu asupra intervalului QTc efectuat la subiecți sănătoși utilizându-se doze de până la 40 mg/zi, nu a fost observat niciun potențial de prelungire al intervalului QTc.

### *Copii și adolescenți*

Au fost efectuate două studii de eficacitate și siguranță pe termen scurt, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doze fixe (vortioxetină 10 mg/zi și 20 mg/zi), cu referință activă (fluoxetină); unul la copii cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani cu TDM și unul la adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu TDM. Studiile au inclus o perioadă de introducere de 4 săptămâni, în regim simplu orb, controlate cu placebo, cu o intervenție psihosocială standardizată (pacienți tratați, în studiul pentru copii N=677, în studiul pentru adolescenți N=777) și au fost randomizați doar pacienții non-responder în perioada de introducere (studiul pentru copii N=540, studiul pentru adolescenți N=616).

În studiul efectuat la copii cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani, efectul mediu al celor două doze de vortioxetină 10 și 20 mg/zi nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic diferit față de placebo, pe baza scorului total conform scalei revizuite de evaluare a depresiei la copii (Children's Depression Rating Scale Revised, CDRS-R) în săptămâna 8, la fel ca și referința activă (fluoxetină 20 mg/zi) și nici dozele individuale de vortioxetină (10 și 20 mg/zi) nu au prezentat o diferență nominal semnificativă față de placebo. În general, profilul reacțiilor adverse ale vortioxetinei la copii a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute a durerilor abdominale raportate la copii.

Înteruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 2,0% la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi, 1,3% pentru vortioxetină 10 mg/zi, 0,7% pentru placebo și nicio întrerupere pentru fluoxetină. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în grupurile de tratament cu vortioxetină au fost greață, cefalee, vărsături, amețeli și dureri abdominale. Incidența grețurilor, a vărsăturilor și a durerilor abdominale a fost mai mare în grupurile de vortioxetină decât în grupul placebo. Ideeația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate ca reacții adverse în timpul perioadei introductive în regim simplu orb, controlate cu placebo, de 4 săptămâni (placebo 2/677 [0,3%]), și în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 1/149 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). În plus, reacția adversă „ideeație suicidară activă nespecifică” a fost raportată în C-SSRS la 5 pacienți în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 20 mg/zi 1/153 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%] și fluoxetină 3/82 [3,7%]). Ideeația suicidară și comportamentul suicidar măsurate conform scalei Columbia de evaluare a severității suicidare (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) au fost similare între grupurile de tratament.

În studiul efectuat la adolescenții cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, nici doza de 10 mg/zi, nici cea de 20 mg/zi de vortioxetină nu au fost superioare placebo-ului în mod statistic semnificativ, pe baza scorului total conform scalei Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R – Scala revizuită de evaluare a depresiei la copii). Referința activă (fluoxetină, 20 mg/zi) s-a separat statistic de placebo la scorul total pe scala CDRS-R. În general, profilul reacțiilor adverse la vortioxetină la adolescenți a fost similar cu cel constatat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute la adolescenți, comparativ cu adulții, a durerilor abdominale și ideeației suicidare. Întreruperea cauzată de evenimentele adverse (în principal din cauza ideeației suicidare, grețurilor și vărsăturilor) a fost cea mai frecventă la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi (5,6%), comparativ cu vortioxetină 10 mg/zi (2,7%), fluoxetină (3,3%) și placebo (1,3%). Evenimentele adverse cele mai frecvente raportate la grupurile de tratament cu vortioxetină au fost grețurile, vărsăturile și cefaleea. Ideeația și comportamentul suicidar au fost raportate ca evenimente adverse atât pe durata perioadei introductive de 4 săptămâni, simplu orb (placebo 13/777 [1,7%]), cât și pe perioada de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 2/147 [1,4%], vortioxetină 20 mg/zi 6/161 [3,7%], fluoxetină 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Ideeația și comportamentul suicidar măsurate conform scalei C-SSRS au fost similare la toate grupele de tratament.

Vortioxetina nu trebuie administrată la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2).

Agencia Europeană a Medicamentelor a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor în tulburarea depresivă majoră cu medicamentul de referință care conține vortioxetină la copiii cu vârsta mai mică de 7 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrare orală vortioxetina este lent dar bine absorbită, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă între 7 și 11 ore. După doze repetate de 5, 10 sau 20 mg/zi au fost observate valori medii ale  $C_{max}$  de 9 până la 33 ng/ml. Biodisponibilitatea absolută este de 75%. Nu a fost observat un efect al alimentelor asupra farmacocineticii (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Volumul mediu de distribuție ( $V_{se}$ ) este de 2 600 l, indicând o distribuție extravasculară extensivă. Vortioxetina este legată în proporție mare de proteinele plasmatică (98 până la 99%), iar legarea pare a fi independentă de concentrațiile plasmatică ale acesteia.

### Metabolizare

Vortioxetina este metabolizată extensiv la nivel hepatic, în principal prin oxidare catalizată de CYP2D6 și într-o măsură mai mică de CYP3A4/5 și CYP2C9, și prin conjugare ulterioară cu acid glucuronic.

În studiile de interacțiune medicamentoasă nu a fost observat niciun efect inhibitor sau de inducere al vortioxetinei asupra izoenzimelor CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5). Vortioxetina este un slab substrat și inhibitor pentru P-gp. Metabolitul major al vortioxetinei este inactiv din punct de vedere farmacologic.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu și clearance-ul oral sunt de 66 ore și, respectiv, de 33 l/oră. Aproximativ 2/3 din metabolitul inactiv al vortioxetinei este excretat pe cale urinară și aproximativ 1/3 în materiile fecale. Vortioxetina este excretată în materiile fecale în cantități neglijabile. Concentrația plasmatică de echilibru este atinsă în aproximativ 2 săptămâni.

### Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocineticele sunt liniare și independente de timp în intervalul de doză studiat (de la 2,5 la 60 mg/zi).

În concordanță cu timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, indexul de acumulare este de 5 până la 6, pe baza  $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ , după doze repetate de la 5 la 20 mg/zi.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

La subiecți vârstnici sănătoși (cu vârsta  $\geq 65$  de ani;  $n=20$ ), expunerea la vortioxetină crește cu până la 27% ( $C_{\max}$  și ASC) comparativ cu subiecții, de control, tineri sănătoși (cu vârsta  $\leq 45$  de ani), după doze repetate de 10 mg/zi. La pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani trebuie întotdeauna utilizată ca doză de inițiere cea mai mică doză eficientă de 5 mg vortioxetină o dată pe zi. (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, trebuie avută precauție atunci când se prescrie la pacienții vârstnici, la doze mai mari de 10 mg vortioxetină o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

După o singură doză de vortioxetină 10 mg, insuficiența renală estimată utilizând formula Cockcroft-Gault (ușoară, moderată sau severă;  $n=8$  per grup) a determinat creșteri modeste ale expunerii (de până la 30%) comparativ cu corespondenții sănătoși de control. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal, doar o fracțiune mică a vortioxetinei s-a pierdut pe parcursul dializei (ASC și  $C_{\max}$  au fost cu 13% și, respectiv, 27% mai mici;  $n=8$ ) după o singură doză de vortioxetină 10 mg. Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica la subiecți ( $N = 6-8$ ) cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (criteriile Child-Pugh A, B sau C) a fost comparată cu voluntarii sănătoși. Modificările ASC au fost cu mai puțin de 10% mai mici la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și cu 10% mai mari la cei cu insuficiență hepatică severă. Modificările  $C_{\max}$  au fost cu mai puțin de 25% mai mici pentru toate grupurile. Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Genotipuri CYP2D6*

Concentrația plasmatică a vortioxetinei a fost aproximativ de două ori mai mare la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6 decât la metabolizatorii rapizi. Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici CYP3A4/2C9 la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6 poate în mod potențial să determine o expunere mai mare (vezi pct. 4.5).

La metabolizatorii ultra-rapizi prin intermediul CYP2D6 concentrația plasmatică a vortioxetinei 10 mg/zi a fost între valorile obținute în cazul metabolizatorilor rapizi, la doze de 5 mg/zi și 10 mg/zi.

În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, trebuie luată în considerare o ajustare a dozelor (vezi pct. 4.2).

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica vortioxetinei la pacienții pediatrici cu tulburare depresivă majoră după administrarea o dată pe zi a unei doze zilnice de 5 – 20 mg a fost caracterizată folosind analize de modelare populaționale, bazate pe date dintr-un studiu de farmacocinetică (7 – 17 ani) și două studii de eficacitate

și siguranță (7 – 17 ani). Farmacocinetica vortioxetinei la pacienții pediatrici a fost similară cu cea constatată la pacienții adulți.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea de vortioxetină în studii de toxicologie generală la șoareci, șobolani și câini a fost în principal asociată cu semne clinice legate de SNC. Acestea au inclus salivare (șobolan și câine), dilatație pupilară (câine) și două cazuri de convulsii la câini în programul de studiu privind toxicitatea generală. A fost stabilit un nivel fără efect convulsiv, cu o marjă de siguranță corespunzătoare de 5, considerând doza terapeutică maxim recomandată de 20 mg/zi. Toxicitatea organică a fost restricționată la rinichi (șobolani) și ficat (șoareci și șobolani). Au fost observate modificări renale la șobolan (glomerulonefrită, obstrucție tubulară renală, depuneri de material cristalin în tubulii renali) și hepatice la șoareci și șobolani (hipertrofie hepatocelulară, necroză hepatocitară, hiperplazie a ductelor biliare, depuneri de material cristalin în ductele biliare) la expuneri de 10 ori mai mari (șoareci) și de 2 ori mai mari (șobolani) decât expunerile la om la doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Aceste observații au fost în principal atribuite obstrucției tubulilor renali și, respectiv, a ductelor biliare, prin depunerea unui material cristalin specific la rozătoare, înrudit cu vortioxetina, și considerat cu risc scăzut la om.

Vortioxetina nu a fost genotoxică într-o baterie standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Vortioxetina nu este considerată cu risc carcinogen la om în baza rezultatelor unor studii convenționale de 2 ani efectuate la șoareci sau șobolani.

Vortioxetina nu are efect la șobolan asupra fertilității, capacității de împerechere, organelor de reproducere sau morfologiei și motilității spermei. Vortioxetina nu a avut efect teratogen la șobolani sau iepuri, dar a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere în termeni de efecte asupra greutateii fetale și întârziere a osificării la șobolani, în cazul expunerii de mai mult de 10 ori decât expunerea la om la doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Efecte similare au fost observate la iepuri la o expunere sub-terapeutică.

În studii la șobolani pre și postnatale, vortioxetina s-a asociat cu o creștere a mortalității în rândul puilor, reducerea creșterii masei corporale și întârzieri ale dezvoltării puilor, la doze care nu au determinat toxicitate maternă și cu o expunere aferentă similară cu cea obținută la om în urma administrării de vortioxetină 20 mg/zi (vezi pct. 4.6).

Un material derivat din vortioxetină s-a distribuit în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 4.6). În studii de toxicitate juvenilă la șobolani toate observațiile legate de de tratamentul cu vortioxetină au fost concordante cu cele făcute la animalele adulte.

În urma unor studii de evaluare a riscurilor asupra mediului s-a observat că vortioxetina are potențial de a fi persistentă, bioacumulativă și toxică pentru mediu (risc pentru pești). Cu toate acestea, în cazul pacienților cărora li se recomandă utilizarea de vortioxetină, prezintă un risc neglijabil pentru mediul acvatic și terestru (vezi pct. 6.6).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Manitol

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu

Hidroxiopropilceluloză

Stearat de magneziu (E470b)



## Film

Hipromeloză

Macrogol 400

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172) - numai în comprimate filmate de 5 mg, 15 mg și 20 mg

Oxid galben de fer (E172) - numai în comprimate filmate de 10 mg și 15 mg

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister neperforat sau perforat (PVC-PVDC/Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90 și 98 comprimate filmate, într-o cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi secțiunea 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16004/2025/01-14

16005/2025/01-14

16006/2025/01-14

16007/2025/01-14

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2025

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România <https://www.anm.ro/>.