

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tirtox 5 mg filmom obložene tablete
Tirtox 10 mg filmom obložene tablete
Tirtox 15 mg filmom obložene tablete
Tirtox 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tirtox 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 5 mg vortioksetina.

Tirtox 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 10 mg vortioksetina.

Tirtox 15 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 15 mg vortioksetina.

Tirtox 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži vortioksetinbromid u količini koja odgovara 20 mg vortioksetina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Tirtox 5 mg filmom obložene tablete su ružičaste, bademastog oblika, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "5" na jednoj strani, ravne na drugoj strani, nominalnih dimenzija od 7,5 x 5,0 mm.

Tirtox 10 mg filmom obložene tablete su žute, bademastog oblika, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "10" na jednoj strani, ravne na drugoj strani, nominalnih dimenzija od 8,5 x 5,1 mm.

Tirtox 15 mg filmom obložene tablete su narančaste, bademastog oblika, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "15" na jednoj strani, ravne na drugoj strani, nominalnih dimenzija od 10,1 x 6,4 mm.

Tirtox 20 mg filmom obložene tablete su crvene, bademastog oblika, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom "20" na jednoj strani, ravne na drugoj strani, nominalnih dimenzija od 11,6 x 6,9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tirtox je indiciran za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna i preporučena doza Tirtoxa je 10 mg vortioksetina jednom dnevno u odraslih osoba u dobi

manjoj od 65 godina.

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, dozu se može povećati do maksimalno 20 mg vortioksetina jednom dnevno ili smanjiti na minimalno 5 mg vortioksetina jednom dnevno.

Nakon što se depresivni simptomi povuku, preporučuje se nastavak liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci radi konsolidacije antidepresivnog odgovora.

Prekid liječenja

Može se razmotriti postupno smanjenje doze kako bi se izbjegla pojava simptoma prestanka liječenja (vidjeti dio 4.8). Međutim, nema dovoljno podataka za pružanje specifičnih preporuka za raspored postupnog smanjenja doze za bolesnike liječene vortioksetinom.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Najniža učinkovita doza od 5 mg vortioksetina jednom dnevno, se uvijek mora koristiti kao početna doza kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina. Savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika u dobi ≥ 65 godina dozama višim od 10 mg vortioksetina jednom dnevno, za koje su podaci ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori citokroma P450

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortioksetina, ako se liječenju vortioksetinom dodaju snažni inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (vidjeti dio 4.5).

Induktori citokroma P450

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagodba doze vortioksetina, ako se liječenju vortioksetinom doda induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Tirtox se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) s velikim depresivnim poremećajem (MDD) jer nije dokazana djelotvornost (vidjeti dio 5.1). Sigurnost vortioksetina u pedijatrijskih bolesnika opisana je u dijelovima 4.4, 4.8 i 5.1.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu potrebne prilagodbe doza na temelju funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Tirtox je namjenjen za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) ili sa selektivnim MAO-A inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Tirtox se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi od 7 do 17 godina s MDD-om jer nije

dokazana djelotvornost (vidjeti dio 5.1). Općenito, profil nuspojava vortioksetina u djece i adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolovima u abdomenu te veće incidencije suicidalnih ideacija posebno u adolescenata u usporedbi s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima češće je opaženo ponašanje povezano sa samoubojstvom (pokušaj samoubojstva i suicidalne misli) i netrpeljivost (najviše agresija, opozicijsko ponašanje, bijes) u djece i adolescenata liječenih antidepresivima, nego u onih koji su primali placebo.

Samoubojstvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Ovaj rizik traje dok se ne dogodi značajna remisija. S obzirom da se poboljšanje možda neće javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili više, bolesnike treba pomno nadzirati dok se ne dogodi takvo poboljšanje. Općenito, kliničko iskustvo je da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim stadijima oporavka.

Poznato je da bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa samoubojstvom ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideacija prije početka liječenja imaju veći rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva te bi trebali biti pažljivo praćeni tijekom liječenja. Meta analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja s antidepresivima u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Liječenje treba pratiti pomni nadzor bolesnika, a posebno onih s visokim rizikom te osobito u ranim fazama liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (kao i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti na potrebu za nadzorom zbog moguće pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena ponašanja te da odmah zatraže medicinski savjet ako se jave ovi simptomi.

Napadaji

Napadaji su potencijalni rizik s antidepresivima. Stoga liječenje vortioksetinom treba započeti oprezno u bolesnika s anamnezom napadaja ili u bolesnika s nestabilnom epilepsijom (vidjeti dio 4.5). Liječenje treba prekinuti u svakog bolesnika koji razvije napadaje ili kod koga se poveća učestalost napadaja.

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

S vortioksetinom se mogu javiti serotoninski sindrom (SS) ili neuroleptični maligni sindrom (NMS), stanja koja su potencijalno životno ugrožavajuća. Rizik od SS-a ili NMS-a se povećava s istodobnom primjenom serotonergičkih djelatnih tvari (uključujući opioide i triptane), lijekova koji sprječavaju metabolizam serotonina (uključujući MAOI-e), antipsihotika i drugih antagonista dopamina. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma SS-a ili NMS-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma uključuju promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilni krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr., hiperrefleksiju, nekoordinaciju) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Ako se to dogodi, liječenje vortioksetinom treba odmah prekinuti te započeti simptomatsko liječenje.

Manija/hipomanija

Vortioksetin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom manije/hipomanije te liječenje treba prekinuti u svakog bolesnika koji ulazi u maničnu fazu.

Agresija/agitacija

Bolesnici liječeni antidepresivima, uključujući vortiooksetin, također mogu osjećati agresiju, bijes, agitaciju i razdražljivost. Potrebno je pomno nadzirati stanje bolesnika i status bolesti. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da zatraže medicinski savjet ako se agresivno/agitirano ponašanje pojavi ili pogorša.

Krvarenje

Abnormalnosti povezane s krvarenjem kao što su ekhimoze, purpura i drugi hemoragijski događaji, poput gastrointestinalnog ili ginekološkog krvarenja su rijetko prijavljene uz primjenu antidepresiva sa serotonergičkim učinkom, uključujući vortiooksetin. SSRI-ji/SNRI-ji mogu povećati rizik od postpartalnog krvarenja, a taj bi se rizik mogao primijeniti i na vortiooksetin (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove za koje je poznato da utječu na funkciju trombocita [npr. atipični antipsihotici i fenotiazini, većina tricikličkih antidepresiva, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), acetilsalicilatna kiselina (ASK)] (vidjeti dio 4.5) te u bolesnika s poznatim sklonostima/poremećajima krvarenja.

Hiponatremija

Rijetko je prijavljena hiponatremija s primjenom antidepresiva sa serotonergičkim učinkom (SSRI-i, SNRI-i), vjerojatno zbog neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH). Potreban je oprez u rizičnih bolesnika, kao što su stariji, bolesnici s cirozom jetre ili bolesnici istodobno liječeni lijekovima za koje je poznato da prouzrokuju hiponatremiju. Treba razmotriti prekid liječenja vortiooksetinom u bolesnika sa simptomatskom hiponatremijom te započeti odgovarajuću medicinsku intervenciju.

Glaukom

Midrijaza je prijavljena u vezi s uporabom antidepresiva, uključujući vortiooksetin. Taj midrijatički učinak može suziti očni kut dovodeći do povećanja intraokularnog tlaka i glaukoma zatvorenog kuta. Savjetuje se oprez pri propisivanju vortiooksetina bolesnicima s povišenim intraokularnim tlakom ili onima s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

Stariji

Podaci o primjeni vortiooksetina u starijih bolesnika s velikim depresivnim epizodama su ograničeni. Dakle, oprez je potreban kada se liječe bolesnici u dobi ≥ 65 godina dozama višim od 10 mg vortiooksetina jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Budući da su bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre vulnerabilni te da su podaci o primjeni vortiooksetina u tim subpopulacijama ograničeni, potreban je oprez pri njihovom liječenju (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tirtos sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vortiooksetin se opsežno metabolizira u jetri primarno oksidacijom, kataliziranom s CYP2D6 i u manjem opsegu s CYP3A4/5 i CYP2C9 (vidjeti dio 5.2).

Mogućnost da drugi lijekovi utječu na vortiooksetin

Ireverzibilni neselektivni MAOI-i

Zbog rizika od serotoninskog sindroma, vortiooksetin je kontraindiciran u svakoj kombinaciji s

ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma. Liječenje vortiooksetinom se ne smije započeti najmanje 14 dana nakon prekida liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma. Liječenje vortiooksetinom mora se prekinuti najmanje 14 dana prije početka liječenja ireverzibilnim neselektivnim MAOI-ma (vidjeti dio 4.3).

Reverzibilni, selektivni MAO-A inhibitor (moklobemid)

Kontraindicirana je kombinacija vortiooksetina i reverzibilnih i selektivnih MAO-A inhibitora, poput moklobemida (vidjeti dio 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodani lijek se mora davati u minimalnoj dozi i pod strogim kliničkim praćenjem za serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilni, neselektivni MAOI (linezolid)

Kontraindicirana je kombinacija vortiooksetina i slabog reverzibilnog i neselektivnog MAOI-a kao što je antibiotik linezolid (vidjeti dio 4.3). Ako se pokaže da je kombinacija neophodna, dodani lijek se mora davati u minimalnoj dozi i pod strogim kliničkim praćenjem za serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Ireverzibilni, selektivni MAO-B inhibitor (selegilin, razagilin)

Iako se sa selektivnim MAO-B inhibitorima očekuje manji rizik od serotoninskog sindroma nego s MAO-A inhibitorima, kombinaciju vortiooksetina s ireverzibilnim MAO-B inhibitorima, poput selegilina ili razagilina, treba primjenjivati s oprezom. Ako se ovi lijekovi primjenjuju istodobno, pažljivo praćenje je nužno zbog moguće pojave serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Serotonergički lijekovi

Istodobna primjena lijekova sa serotonergičkim učinkom npr., opioida (uključujući tramadol) i triptana (uključujući sumatriptan) može dovesti do serotoninskog sindroma (vidjeti dio 4.4).

Gospina trava

Istodobna primjena antidepresiva sa serotonergičkim učinkom i biljnih pripravaka koji sadržavaju gospinu travu (*Hypericum perforatum*) može rezultirati većom incidencijom nuspojava, uključujući serotoninski sindrom (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji snižavaju prag napadaja

Antidepresivi sa serotonergičkim učinkom mogu sniziti prag napadaja. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji mogu sniziti prag napadaja [npr. antidepresiva (triciklika, SSRI-a, SNRI-a), neuroleptika (fenotiazina, tioksantena i butirofenona), meflokina, bupropiona, tramadola] (vidjeti dio 4.4).

EKT (elektrokonvulzivna terapija)

Ne postoji kliničko iskustvo s istodobnom primjenom vortiooksetina i EKT-a, stoga se savjetuje oprez.

Inhibitori CYP2D6

Izloženost vortiooksetinu povećala je površinu ispod krivulje (AUC) 2,3 puta kada je vortiooksetin 10 mg/dan bio istodobno primijenjen s bupropionom (snažnim inhibitorom CYP2D6) 150 mg dvaput dnevno) tijekom 14 dana u zdravih ispitanika. Istodobna primjena rezultirala je većom incidencijom nuspojava kada se bupropion dodao vortiooksetinu nego kad se vortiooksetin dodao bupropionu. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortiooksetina ako će se snažni inhibitori CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) dodati liječenju vortiooksetinom (vidjeti dio 4.2).

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C9 i CYP2C19

Kada je vortiooksetin istodobno primijenjen nakon 6 dana primjene ketokonazola 400 mg/dan (inhibitor CYP3A4/5 i P-glikoproteina) ili nakon 6 dana flukonazola 200 mg/dan (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5) u zdravih ispitanika, opaženo je povećanje od 1,3 odnosno 1,5 puta u AUC-u vortiooksetina. Nije potrebna prilagodba doze.

Nije opažen inhibitorni učinak jedne doze od 40 mg omeprazola (inibitor CYP2C19) na farmakokinetiku višekratnih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika.

Interakcije u slabih metabolizatora CYP2D6

Istodobna primjena snažnih CYP3A4 inhibitora (kao što su itakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, konivaptan i mnogi od inhibitora HIV proteaze) i CYP2C9 inhibitora (kao što su flukonazol i amiodaron) kod slabih metabolizatora CYP2D6 (vidjeti dio 5.2) nije posebno ispitivana, ali se predviđa da će to dovesti do značajnijeg povećanja izloženosti ovih bolesnika vortiooksetinu u usporedbi s umjerenim učinkom opisanim iznad. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti niža doza vortiooksetina ako će se snažni inhibitor CYP3A4 ili CYP2C9 istodobno primijeniti kod slabih metabolizatora CYP2D6.

Induktori citokroma P450

Kada je jedna doza od 20 mg vortiooksetina istodobno primjenjena nakon 10 dana rifampicina 600 mg/dan (induktor širokog spektra CYP izoenzima) u zdravih ispitanika, opaženo je smanjenje od 72% u AUC-u vortiooksetina. Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika, može se razmotriti prilagodba doze ako se induktor širokog spektra citokroma P450 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin) doda liječenju vortiooksetinom (vidjeti dio 4.2).

Alkohol

Nije bio opažen učinak na farmakokinetiku vortiooksetina ili etanola kao ni značajno pogoršanje kognitivne funkcije u usporedbi s placebom, kada su pojedinačne doze vortiooksetina od 20 mg ili 40 mg bile istodobno primijenjene s pojedinačnom dozom etanola (0,6 g/kg) u zdravih ispitanika. Međutim, unos alkohola se ne savjetuje tijekom liječenja antidepresivima.

Acetilsalicilatna kiselina

Nije opažen učinak višekratnih doza acetilsalicilatne kiseline od 150 mg/dan na farmakokinetiku višekratnih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika.

Mogućnost da vortiooksetin utječe na druge lijekove

Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi

Nisu opaženi značajni učinci u odnosu na placebo na INR, vrijednosti protrombina ili R-/S-varfarina u plazmi nakon istodobne primjene višekratnih doza vortiooksetina i stabilnih doza varfarina u zdravih ispitanika. Također, nije opažen značajni inhibični učinak u odnosu na placebo na agregaciju trombocita ili farmakokinetiku acetilsalicilatne ili salicilatne kiseline, kada je acetilsalicilatna kiselina 150 mg/dan istodobno primijenjena nakon višestrukih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika. Međutim, treba biti oprezan kada se vortiooksetin primjenjuje u kombinaciji s oralnim antikoagulantima ili antitrombocitnim lijekovima ili lijekovima koji se koriste za ublažavanje bolova (npr. acetilsalicilatna kiselina (ASK) ili nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)) zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja, što se može pripisati farmakodinamičkoj interakciji (vidjeti dio 4.4).

Supstrati citokroma P450

In vitro, vortiooksetin nije pokazao nikakav relevantni potencijal za inhibiciju ili indukciju izoenzima citokroma P450 (vidjeti dio 5.2).

Nakon primjene višekratnih doza vortiooksetina u zdravih ispitanika nije opažen inhibični učinak za izoenzime CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-varfarin), CYP1A2 (kofein) ili CYP2D6 (dekstrometorfan) citokroma P450.

Nisu opažene farmakodinamičke interakcije. Nije bilo opaženo značajno pogoršanje kognitivne funkcije u usporedbi s placebom, nakon istodobne primjene vortiooksetina i jedne doze od 10 mg diazepama. Nisu bili opaženi značajni učinci na nivo spolnih hormona u usporedbi s placebom, nakon istodobne primjene vortiooksetina i kombinacije oralnih kontraceptiva (etinilestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Litij, triptofan

Nije opažen klinički relevantan učinak tijekom izloženosti litiju u stanju dinamičke ravnoteže nakon

istodobne primjene s višekratnim dozama vortioksetina u zdravih ispitanika. Međutim, bilo je slučajeva pojačanih učinaka kada su se antidepresivi sa serotonergičkim učinkom davali zajedno s litijem ili triptofanom; stoga se istodobna primjena vortioksetina s ovim lijekovima treba provoditi s oprezom.

Interferencija s probirom urina na droge

Ima prijavljenih lažno pozitivnih rezultata u enzimskim imunotestovima urina na metadon u bolesnika koji uzimaju vortioksetin. Pozitivne rezultate probira urina na droge potrebno je tumačiti s oprezom i potrebno je razmotriti potvrdu alternativnom analitičkom tehnikom (npr. kromatografske metode).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni vortioksetina u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

U novorođenčeta čije su majke uzimale serotonergičke lijekove u kasnijim stadijima trudnoće se mogu javiti sljedeći simptomi: respiratorni distres, cijanoza, apneja, napadaji, temperaturna nestabilnost, poteškoće s hranjenjem, povraćanje, hipoglikemija, hipertonija, hipotonija, hiperrefleksija, tremor, nervoza, razdražljivost, letargija, neprekidno plakanje, somnolencija i poteškoće sa spavanjem. Ti se simptomi mogu javiti ili zbog učinaka prekida liječenja ili zbog povećane serotonergičke aktivnosti. U većini slučajeva takve su komplikacije počele odmah ili uskoro (<24 sata) nakon poroda.

Epidemiološki podaci upućuju na to da primjena SSRI-a u trudnoći, osobito u kasnoj trudnoći, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčeta (PPHN). Iako ne postoje ispitivanja koja su istražila povezanost PPHN-a i liječenja vortioksetinom, ovaj mogući rizik se ne može isključiti uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (povećanje koncentracije serotonina).

Tirtox treba primjenjivati kod trudnica samo ako očekivane koristi nadmašuju potencijalni rizik za fetus.

Opservacijski podaci sadrže dokaze o povećanom riziku (manje nego dvostruk) od postpartalnog krvarenja nakon izloženosti SSRI-ju ili SNRI-ju tijekom mjeseca koji prethodi rođenju. Iako se ni u jednom ispitivanju nije istraživala povezanost između liječenja vortioksetinom i postpartalnog krvarenja, rizik je moguć uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Dostupni podaci u životinja pokazuju da se vortioksetin/metaboliti vortioksetina izlučuju u mlijeko. Očekivano je da će se vortioksetin izlučiti u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Tirtox, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti u muških i ženskih štakora nisu pokazala učinke vortioksetina na plodnost, kakvoću sperme ili sposobnost parenja (vidjeti dio 5.3)

Prikazi slučajeva u ljudi o lijekovima iz srodne farmakološke skupine antidepresiva (SSRI-i) su pokazali reverzibilni učinak na kakvoću sperme. Utjecaj na plodnost u ljudi do sada nije opažen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vortioksetin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, kako su prijavljene nuspojave kao što je omaglica, bolesnici bi trebali biti oprezni pri upravljanju vozilima ili opasnim strojevima, osobito na početku liječenja vortiooksetinom ili pri promjeni doze.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava bila je mučnina.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene ispod koristeći se sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Lista se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	UČESTALOST	NUSPOJAVA
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato*	Anafilaktička reakcija
Endokrini poremećaji	Nepoznato*	Hiperprolaktinemija, u nekim slučajevima povezana s galaktorejom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato*	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Neuobičajeni snovi
	Nepoznato*	Nesanica
	Nepoznato*	Agitacija, agresija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica
	Manje često	Tremor
	Nepoznato*	Serotoninski sindrom, glavobolja, akatizija, bruksizam, trizmus, sindrom nemirnih nogu
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid
	Rijetko	Midrijaza (koja može dovesti do akutnog glaukoma uskog kuta – vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale crvenila
	Nepoznato*	Krvarenje (uključujući kontuziju, ekhimozu, epistaksu, gastrointestinalno ili vaginalno krvarenje)
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proljev, konstipacija, povraćanje, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pruritus, uključujući generalizirani pruritus, hiperhidroza
	Manje često	Noćno znojenje
	Nepoznato*	Angioedem, urtikarija, osip

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato*

Sindrom ustezanja

* Na osnovi slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Mučnina

Mučnina je obično bila blaga ili umjerena te se javila unutar prva dva tjedna liječenja. Reakcije su obično bile prolazne te općenito nisu vodile do prekida terapije. Gastrointestinalne nuspojave, kao što je mučnina, pojavljivale su se češće u žena nego u muškaraca.

Stariji bolesnici

Stopa izlaska iz kliničkih ispitivanja je bila povišena kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina kod doza ≥ 10 mg vortioksetina jednom dnevno.

Incidencija mučnine i konstipacije kod doza od 20 mg vortioksetina jednom dnevno je bila viša kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina (42% odnosno 15%) nego kod bolesnika u dobi < 65 godina (27% odnosno 4%) (vidjeti dio 4.4).

Spolna disfunkcija

U kliničkim ispitivanjima je spolna disfunkcija bila ocjenjena Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale*, (ASEX)). Pokazano je da nema razlike u usporedbi s placebom za doze od 5 do 15 mg. Međutim, doza od 20 mg vortioksetina je bila povezana s povećanjem spolne disfunkcije (vidjeti dio 5.1). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su i slučajevi spolne disfunkcije s dozama vortioksetina ispod 20 mg.

Učinak skupine

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećan rizik od prijeloma kostiju u bolesnika koji primaju lijekove iz srodne farmakološke skupine antidepresiva (SSRI ili tricikličke antidepresive (TCA)). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat i nije poznato da li se rizik također odnosi na vortioksetin.

Pedijatrijska populacija

Ukupno 304 djece u dobi od 7 do 11 godina i 308 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (MDD) liječeno je vortioksetinom u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja. Općenito, profil nuspojava vortioksetina u djece i adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije događaja povezanih s bolovima u abdomenu i veće incidencije suicidalnih ideacija posebno u adolescenata, u usporedbi s odraslim bolesnicima (vidjeti dio 5.1).

Provedena su dva dugoročna otvorena nastavka ispitivanja s dozama vortioksetina od 5 do 20 mg/dan i s trajanjem liječenja od 6 mjeseci ($N = 662$), odnosno 18 mjeseci ($N = 94$). Sveukupno, profil sigurnosti i podnošljivosti vortioksetina u pedijatrijskoj populaciji nakon dugoročne primjene bio je usporediv s onim što je uočeno nakon kratkoročne primjene.

Simptomi nakon prestanka liječenja vortioksetinom

U kliničkim ispitivanjima simptomi prestanka liječenja sustavno su procjenjivani nakon naglog prekida liječenja vortioksetinom. Nije bilo klinički značajne razlike u odnosu na placebo u incidenciji ili prirodi simptoma prestanka liječenja vortioksetinom (vidjeti dio 5.1). Slučajevi koji opisuju simptome prestanka liječenja prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet i uključivali su simptome kao što su omaglica, glavobolja, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju, osjete poput strujnog udara), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu), mučnina i/ili povraćanje, anksioznost, razdražljivost, agitacija, umor i tremor. Ovi se simptomi mogu pojaviti unutar prvog tjedna nakon prekida uzimanja vortioksetina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ingestija vortioksetina u kliničkim ispitivanjima u rasponu doze od 40 mg do 75 mg prouzročila je pogoršanje sljedećih nuspojava: mučnine, posturalne omaglice, proljeva, abdominalne nelagode, generaliziranog pruritusa, somnolencije i navale crvenila.

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet uglavnom se odnosi na predoziranje vortioksetinom do 80 mg. U većini slučajeva nisu prijavljeni nikakvi simptomi ili su oni bili blagi. Najčešće prijavljeni simptomi bili su mučnina i povraćanje.

Iskustvo s predoziranjem vortioksetinom iznad 80 mg je ograničeno. Nakon doza nekoliko puta većih od raspona terapijske doze, prijavljeni su događaji napadaja i serotoniniskog sindroma.

Zbrinjavanje predoziranja se treba sastojati od liječenja kliničkih simptoma i relevantnog praćenja. Preporučuje se medicinsko praćenje u specijaliziranom okruženju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX26

Mehanizam djelovanja

Smatra se da je mehanizam djelovanja vortioksetina povezan s izravnom modulacijom aktivnosti serotonergičkih receptora i inhibicijom transportera serotonina (5-HT). Neklinički podaci upućuju na to da je vortioksetin antagonist receptora 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, djelomični agonist receptora 5-HT_{1B}, agonist receptora 5-HT_{1A} i inhibitor transportera 5-HT, što vodi do modulacije neurotransmisije u nekoliko sustava, uključujući pretežno serotoniniski, ali vjerojatno također noradrenergički, dopaminski, histaminski, acetilkolinski, GABAergički i glutamatni sustav. Smatra se da je ova multimodalna aktivnost odgovorna za učinke slične antidepresivnim i anksiolitičkim učincima i za poboljšanje kognitivne funkcije, učenja i pamćenja, što je opaženo s vortioksetinom u ispitivanjima na životinjama. Međutim, točan doprinos učinka na pojedinačne ciljne receptore u opaženom farmakodinamičkom profilu ostaje nejasan i oprez je potreban kada se ekstrapoliraju podaci sa životinja na čovjeka.

Provedena su dva ispitivanja pozitronske emisijske tomografije (PET) u ljudi koristeći se ligandima transportera 5-HT (¹¹C-MADAM ili ¹¹C-DASB) da bi se kvantificirala popunjenost 5-HT transportera u mozgu u rasponu različitih razina doze. Srednja vrijednost popunjenosti 5-HT transportera u *raphe nuclei* bila je približno 50% pri 5 mg/dan, 65% pri 10 mg/dan te se povećala na više od 80% pri 20 mg/dan.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost vortioksetina ispitivane su u kliničkom programu koji je uključivao više od 6700 bolesnika, od kojih je više od 3700 bilo liječeno vortioksetinom u kratkoročnim ispitivanjima (≤12 tjedana) velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*, MDD). Provedeno je dvanaest dvostruko slijepih placebom kontroliranih, 6/8 tjednih ispitivanja fiksnih doza kako bi se istražila kratkoročna djelotvornost vortioksetina kod MDD-a u odraslih (uključujući starije osobe). Djelotvornost vortioksetina je pokazana u najmanje jednoj doznoj skupini kroz 9 od 12 ispitivanja, iskazujući najmanje 2 boda razlike od placeba na Montgomery i Åsberg ljestvici za mjerenje depresije (MADRS) ili Hamilton ljestvici za mjerenje depresije s 24-stavke (HAM-D₂₄) u ukupnom rezultatskom

To je bilo podržano i kliničkom relevantnošću, kao što je pokazano udjelima onih koji su odgovorili i koji su u remisiji te poboljšanjem u rezultatu Općeg Kliničkog Dojma – Općeg Poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I)*). Djelotvornost vortiooksetina povećava se s povećanjem doze.

Učinak u pojedinačnim ispitivanjima je podržan meta analizom (MMRM) srednje promjene od početnih vrijednosti na ukupnom rezultatu MADRS-a u 6/8 tjednu u kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih. U meta analizama, ukupna srednja razlika od placeba kroz ispitivanja je bila statistički značajna: -2,3 boda ($p=0,007$), -3,6 bodova ($p < 0,001$) i -4,6 bodova ($p < 0,001$) za doze od 5, 10 odnosno 20 mg dnevno; doza od 15 mg dnevno se nije udaljila od placeba u meta analizi, ali je razlika od placeba bila -2,6 bodova. Djelotvornost vortiooksetina je podržana objedinjenom analizom onih koji su odgovorili na liječenje u kojoj je udio onih koji su odgovorili bio u rasponu od 46% do 49% za vortiooksetin u usporedbi s 34% za placebo ($p < 0,01$; NRI analiza).

Nadalje, vortiooksetin je u rasponu doza od 5-20 mg/dan, pokazao djelotvornost za široki raspon depresivnih simptoma (procijenjeno pomoću poboljšanja u svim MADRS rezultatima s jednom stavkom).

Djelotvornost vortiooksetina 10 ili 20 mg dnevno je nadalje bila pokazana u 12-tjednom, dvostruko slijepom usporednom ispitivanju fleksibilnih doza naspram agomelatina 25 ili 50 mg dnevno u bolesnika s MDD. Vortiooksetin je bio statistički značajno bolji od agomelatina, mjereno poboljšanjem u ukupnom rezultatu MADRS i podržano kliničkom relevantnošću kako je pokazano razmjerima onih koji su odgovorili i koji su u remisiji te poboljšanjem u rezultatu na CGI-I.

Održavanje

Održavanje antidepresivne djelotvornosti pokazano je u ispitivanju prevencije relapsa. Bolesnici koji su bili u remisiji nakon početnog razdoblja otvorenog liječenja vortiooksetinom od 12 tjedana bili su randomizirani da prime vortiooksetin 5 ili 10 mg/dan ili placebo te su praćeni zbog moguće pojave relapsa tijekom dvostruko slijepog razdoblja od najmanje 24 tjedna (24 do 64 tjedana). Vortiooksetin je bio superioran ($p=0,004$) placebo u mjeri primarnog ishoda, vremenu do relapsa MDD-a, s omjerom rizika od 2,0; odnosno, rizik od relapsa bio je dva puta veći u placebo skupini, nego u skupini koja je primala vortiooksetin.

Starije osobe

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranim, ispitivanju s fiksnim dozama od 8 tjedana u starijih depresivnih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina, $n=452$ od kojih je 156 bilo na vortiooksetinu), vortiooksetin u dozi od 5 mg/dan je bio superioran placebo, mjereno poboljšanjem u ukupnim rezultatima MADRS i HAM-D₂₄. Opaženi učinak vortiooksetina je bio 4,7 bodova razlike u odnosu na placebo u ukupnom rezultatu na MADRS u 8. tjednu (MMRM analiza).

Bolesnici s teškom depresijom ili s depresijom i visokim razinama simptoma anksioznosti

U teško depresivnih bolesnika (početna vrijednost MADRS ukupni rezultat ≥ 30) te u depresivnih bolesnika s visokom razinom simptoma anksioznosti (početna vrijednost HAM-A ukupni rezultat ≥ 20) vortiooksetin je, također, pokazao djelotvornost u kratkoročnim ispitivanjima u odraslih (ukupna srednja razlika od placeba u ukupnom rezultatu na MADRS u 6/8 tjednu se kretala od 2,8 do 7,3 boda, odnosno od 3,6 do 7,3 boda (MMRM analiza)). U ispitivanju posvećenim starijima je vortiooksetin također bio učinkovit u ovih bolesnika.

Održavanje antidepresivne djelotvornosti je također bilo pokazano u ovoj skupini bolesnika u dugoročnom ispitivanju prevencije relapsa.

Učinci vortiooksetina na rezultate Testa sparivanja brojki i simbola (engl. Digit Symbol Substitution Test, DSST), Ocjene vještina temeljene na izvedbi Sveučilišta California San Diego (engl. University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA) (objektivno mjerilo) i Upitnika za primijećene deficite (engl. Perceived Deficits Questionnaire, PDQ) i Upitnika za kognitivno i fizičko funkcioniranje (engl. Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ) (subjektivno mjerilo)

Djelotvornost vortiooksetina (5-20 mg/dan) u bolesnika s MDD-om je ispitivana u 2 kratkoročna

placebom kontrolirana ispitivanja u odraslih i 1 kratkoročnom placebom kontroliranom ispitivanju u starijih osoba.

Vortioksetin je imao statistički značajan učinak naspram placeba na Testu sparivanja brojki i simbola (DSST), u rasponu od $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) do $4,26$ ($p<0,0001$) u 2 ispitivanja u odraslih i $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) u ispitivanju u starijih osoba. U meta analizama (ANCOVA, LOCF) srednje promjene od početnih vrijednosti u broju točnih simbola DSST-a u sva 3 ispitivanja, vortioksetin se odvojio od placeba ($p<0,05$) sa standardiziranom veličinom učinka od $0,35$. Pri prilagodbi za promjenu u MADRS-u, ukupni rezultat u meta analizi istih ispitivanja pokazao je da se vortioksetin odvojio od placeba ($p<0,05$) sa standardiziranom veličinom učinka od $0,24$.

Jedno ispitivanje je ocjenjivalo učinak vortioksetina na funkcionalne sposobnosti koristeći Ocjenu vještina temeljenu na izvedbi Sveučilišta California San Diego (UPSA). Vortioksetin se statistički odvojio od placeba s rezultatima $8,0$ bodova za vortioksetin naspram $5,1$ bod za placebo ($p=0,0003$).

U jednom ispitivanju vortioksetin je bio superioran placebo u subjektivnim mjerilima, procijenjeno korištenjem Upitnika za primijećene deficite, s rezultatima od $-14,6$ za vortioksetin i $-10,5$ za placebo ($p=0,002$). Vortioksetin se nije odvojio od placeba u subjektivnim mjerilima, procijenjeno korištenjem Upitnika za kognitivno i fizičko funkcioniranje, s rezultatima od $-8,1$ za vortioksetin naspram $-6,9$ za placebo ($p=0,086$).

Podnošljivost i sigurnost

Sigurnost i podnošljivost vortioksetina ustanovljene su u kratkoročnim i dugoročnim ispitivanjima kroz raspon doza od 5 do 20 mg/dan. Za informacije o nuspojavama, vidjeti dio 4.8. Vortioksetin nije povećao incidenciju nesаницe ili somnolencije, u odnosu na placebo.

U kliničkim kratkoročnim i dugoročnim placebom kontroliranim ispitivanjima, mogući simptomi prestanka liječenja bili su sustavno procjenjivani nakon naklog prekida liječenja vortioksetinom. Nije bilo klinički relevantne razlike u usporedbi s placebo u incidenciji ili prirodi simptoma prestanka liječenja, bilo nakon kratkoročnog ($6-12$ tjedana) ili dugoročnog ($24-64$ tjedna) liječenja vortioksetinom.

Incidencija samoprijavljenih spolnih nuspojava bila je niska te slična onoj s placebo u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima s vortioksetinom. U ispitivanjima koja su se koristila Arizona ljestvicom spolnog iskustva (engl. *Arizona Sexual Experience Scale*, (ASEX)), incidencija spolne disfunkcije koja se javila tijekom liječenja (engl. *treatment-emergent sexual dysfunction*, TESD) te ukupni rezultat ASEX-a, nisu pokazali klinički relevantne razlike u odnosu na placebo po pitanju simptoma spolne disfunkcije pri dozama vortioksetina od 5 do 15 mg/dan. Opaženo je povećanje spolne disfunkcije koja se javila tijekom liječenja u usporedbi s placebo (razlika u incidenciji od $14,2\%$, 95% CI [$1,4$; $27,0$]) za doze od 20 mg/dan.

Učinak vortioksetina na spolnu funkciju dodatno je procijenjen u 8-tjednom, dvostruko slijepom, usporednom ispitivanju fleksibilnih doza ($n=424$) naspram escitaloprama u bolesnika liječenih SSRI-jem (citalopram, paroksetin ili sertralin) tijekom najmanje šest tjedana, s niskom razinom depresivnih simptoma (početne vrijednosti CGI-S ≤ 3) i TESD-om izazvanim prethodnim liječenjem SSRI-jem. Vortioksetin od 10 do 20 mg dnevno imao je statistički značajno manje TESD-a nego escitalopram od 10 do 20 mg dnevno, mjereno promjenom ukupnog rezultata na upitniku o promjenama spolne funkcije (engl. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* – CSFQ-14) ($2,2$ boda, $p=0,013$) u 8 . tjednu. Udio ispitanika s odgovorom nije se značajno razlikovao između skupine koja je primala vortioksetin (162 ($74,7\%$)) i one koja je primala escitalopram (137 ($66,2\%$)) u 8 . tjednu (OR $1,5$ ($p=0,057$)). U obje skupine održan je antidepresivni učinak.

Vortioksetin nije imao učinka u odnosu na placebo na tjelesnu težinu, brzinu rada srca ili krvni tlak u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima.

Nisu opažene klinički značajne promjene u pretragama jetre ili bubrega u kliničkim ispitivanjima.

Vortiooksetin nije pokazao nikakav klinički značajan učinak na parametre EKG-a, uključujući QT, QTc, PR i QRS intervale u bolesnika s MDD. U temeljitom ispitivanju QTc-a u zdravih ispitanika pri dozama do 40 mg dnevno, nije opažen potencijal za produljenje QTc intervala.

Pedijatrijska populacija

Provedena su dva kratkoročna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti fiksnih doza (vortiooksetin 10 mg/dan i 20 mg/dan) i s aktivnim referentnim komparatorom (fluoksetin); jedno u djece u dobi od 7 do 11 godina s MDD-om i jedno u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s MDD-om. Ispitivanja su uključila 4-tjedno jednostruko slijepo uvodno placebo razdoblje sa standardiziranom psihosocijalnom intervencijom (u ispitivanju na djeci liječeno je N = 677 bolesnika, a u ispitivanju na adolescentima N = 777), a samo bolesnici koji nisu imali odgovor u uvodnom razdoblju bili su randomizirani (u ispitivanju na djeci N = 540, u ispitivanju na adolescentima N = 616).

U ispitivanju na djeci u dobi od 7 do 11 godina, prosječni učinak dviju doza vortiooksetina od 10 i 20 mg/dan nije se statistički značajno razlikovao od placeba prema ukupnom broju bodova na Revidiranoj ljestvici za ocjenu depresije u djece (CDRS-R) u 8. tjednu, niti su aktivna referentna komponenta (fluoksetin 20 mg/dan) niti pojedinačne doze vortiooksetina (10 i 20 mg/dan) pokazale nominalno značajnu razliku u odnosu na placebo. Općenito, profil nuspojava vortiooksetina u djece bio je sličan onom opaženom u odraslih, osim veće incidencije bolova u abdomenu zabilježenih u djece. Prekid liječenja zbog štetnih događaja bio je 2,0 % u bolesnika liječenih vortiooksetinom od 20 mg/dan, 1,3 % za vortiooksetin od 10 mg/dan, 0,7 % za placebo, a za fluoksetin nije bilo prekida. Najčešće prijavljeni štetni događaji u skupinama liječenim vortiooksetinom bile su mučnina, glavobolja, povraćanje, omaglica i bol u abdomenu. Incidencija mučnine, povraćanja i bolova u abdomenu bila je veća u skupinama koje su primale vortiooksetin od one u skupini koja je primala placebo. Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljeni su kao nuspojave tijekom 4-tjednog jednostruko slijepog uvodnog razdoblja (placebo 2/677 [0,3 %]) i tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja (vortiooksetin 10 mg/dan 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Osim toga, događaj „nespecifične aktivne suicidalne misli” prijavljen je u C-SSRS-u kod 5 bolesnika tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja (vortiooksetin 20 mg/dan 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] i fluoksetin 3/82 [3,7 %]). Suicidalne ideacije i ponašanje mjereni C-SSRS ljestvicom za ocjenu težine rizika od samoubojstva (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) bili su slični u svim liječenim skupinama.

U ispitivanju na adolescentima u dobi od 12 do 17 godina ni u dozi 10 mg/dan niti u dozi 20 mg/dan vortiooksetin nije bio statistički značajno superioran placebu, prema ukupnom broju bodova na Revidiranoj ljestvici ocjene depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale-Revised* – CDRS-R). Aktivni referentni komparator (fluoksetin 20 mg/dan) statistički se razlikovao od placeba, prema ukupnim bodovima na ljestvici CDRS-R. Općenito, profil nuspojava vortiooksetina u adolescenata bio je sličan onome opaženome u odraslih, s iznimkom veće incidencije bola u abdomenu i suicidalnih ideacija u adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prekid liječenja zbog štetnih događaja (većinom zbog suicidalnih ideacija, mučnine i povraćanja) bio je najčešći u bolesnika koji su primali vortiooksetin 20 mg/dan (5,6 %) u usporedbi s vortiooksetinom 10 mg/dan (2,7 %), fluoksetinom (3,3 %) i placebom (1,3 %). Najčešće prijavljivani štetni događaji u skupinama koje su liječene vortiooksetinom bile su mučnina, povraćanje i glavobolja. Suicidalne ideacije i ponašanje prijavljivani su kao štetni događaji kako tijekom 4-tjednog jednostruko slijepog uvodnog razdoblja (placebo 13/777 [1,7 %]) tako i tijekom 8-tjednog razdoblja liječenja (vortiooksetin 10 mg/dan 2/147 [1,4 %], vortiooksetin 20 mg/dan 6/161 [3,7 %], fluoksetin 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Suicidalne ideacije i ponašanje mjereni C-SSRS ljestvicom bili su slični u svim liječenim skupinama.

Tirtox se ne smije koristiti u pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina) s velikim depresivnim poremećajem (vidjeti dio 4.2.)

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vortiooksetin kod velikog depresivnog poremećaja u djece mlađe od 7 godina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vortiooksetin u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju velikog depresivnog poremećaja

(vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vortiooksetin se polako, ali dobro apsorbira nakon peroralne primjene te se vršne koncentracije u plazmi postižu unutar 7 do 11 sati. Nakon višekratnog doziranja od 5, 10 ili 20 mg/dan, opažena je srednja vrijednost C_{max} od 9 do 33 ng/ml. Apsolutna bioraspoloživost je 75%. Nije opažen učinak hrane na farmakokinetiku (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije (V_{ss}) je 2600 l, što upućuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Vortiooksetin pokazuje visoko vezivanje na proteine plazme (98 do 99%) te se čini da je vezivanje neovisno o koncentracijama vortiooksetina u plazmi.

Biotransformacija

Vortiooksetin se ekstenzivno metabolizira u jetri, primarno kroz oksidaciju kataliziranu s CYP2D6 i u manjem opsegu s CYP3A4/5 i CYP2C9 i posljedično kroz konjugaciju glukuronske kiseline.

Nije opažen inhibirajući ili induktorni učinak vortiooksetina u ispitivanjima interakcije na CYP izoenzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.5). Vortiooksetin je slabi P-gp supstrat i inhibitor.

Većina metabolita vortiooksetina je farmakološki neaktivna.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije i oralnog klirensa je 66 sati, odnosno, 33 l/h. Približno 2/3 neaktivnog metabolita vortiooksetina izlučuje se u urinu i približno 1/3 u fecesu. Samo zanemarive količine vortiooksetina se izlučuju u fecesu. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postiže se za približno 2 tjedna.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika je linearna i neovisna o vremenu u ispitivanom rasponu doza (2,5 do 60 mg/dan). Sukladno poluvremenu, indeks nakupljanja je 5 do 6 na temelju AUC_{0-24h} nakon višekratnih doza od 5 do 20 mg/dan.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih zdravih ispitanika (u dobi ≥ 65 godina; $n=20$), izloženost vortiooksetinu povećala se do 27% (C_{max} i AUC) u usporedbi s mladim zdravim kontrolnim ispitanicima (u dobi ≤ 45 godina) nakon višekratnih doza od 10 mg/dan. Najniža učinkovita doza od 5 mg vortiooksetina jednom na dan, se uvijek mora koristiti kao početna doza kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 4.2). Međutim, oprez se savjetuje kada se vortiooksetin propisuje starijim bolesnicima u dozama višim od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačne doza od 10 mg vortiooksetina, oštećenje funkcije bubrega procijenjeno pomoću Cockcroft-Gault formule (blago, umjereno ili teško; $n=8$ po skupini) prouzročilo je skromno povećanje izloženosti (do 30%), u usporedbi sa zdravim podudarnim kontrolama. U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, samo je mali udio vortiooksetina bio izgubljen tijekom dijalize (AUC i C_{max} bili su 13% odnosno 27% niži; $n=8$) nakon primjene pojedinačne doze vortiooksetina od 10 mg. Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Uspoređena je farmakokinetika u ispitanika (n=6-8) s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh kriteriji A, B odnosno C) sa zdravim dobrovoljcima. Promjene u AUC-u bile su za manje od 10% niže u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre te 10% više u onih s teškim oštećenjem jetre. Promjene u C_{max} bile su za manje od 25% niže u svim skupinama. Nije potrebna prilagodba doze na temelju funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

CYP2D6 genotipi

Koncentracija vortiooksetina u plazmi bila je približno dva puta veća kod slabih metabolizatora CYP2D6, nego kod opsežnih metabolizatora. Istodobna primjena snažnih CYP3A4/2C9 inhibitora kod slabih metabolizatora CYP2D6 mogla bi potencijalno dovesti do više izloženosti (vidjeti dio 4.5).

Kod vrlo brzih metabolizatora CYP2D6, koncentracija vortiooksetina u plazmi pri 10 mg dnevno je bila između onih dobivenih kod opsežnih metabolizatora pri 5 mg dnevno i pri 10 mg dnevno.

Može se razmotriti prilagodba doze ovisno o individualnom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika vortiooksetina u pedijatrijskih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nakon peroralne primjene doza od 5 do 20 mg jedanput na dan okarakterizirana je pomoću analiza populacijskih modela na temelju podataka iz jednog farmakokinetičkog ispitivanja (7 – 17 godina) te dva ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti (7 – 17 godina). Farmakokinetika vortiooksetina u pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj opaženoj u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena vortiooksetina u ispitivanjima općenite toksičnosti u miševa, štakora i pasa bila je uglavnom povezana s kliničkim znakovima povezanim sa SŽS-om. To je uključivalo salivaciju (štakor i pas), širenje zjenica (pas) i dvije pojave konvulzija u pasa u programu ispitivanja općenite toksičnosti. Razina bez učinaka za konvulzije je ustanovljena s odgovarajućom sigurnosnom marginom od 5, uzimajući u obzir maksimalnu preporučenu terapijsku dozu od 20 mg/dan. Toksičnost ciljanih organa bila je ograničena na bubrege (štakori) i jetru (miševi i štakori). Opažene su promjene na bubrezima u štakora (glomerulonefritis, opstrukcija bubrežnih tubula, kristalični materijal u bubrežnim tubulima) i promjene na jetri u miševa i štakora (hepatocelularna hipertrofija, nekroza hepatocita, hiperplazija žučovoda, kristalični materijal u žučovodu) kod izloženosti koja je veća 10 puta (miševi) i 2 puta (štakori) od izloženosti ljudi pri maksimalnim preporučenim terapijskim dozama od 20 mg dnevno. Ova otkrića su uglavnom pripisivana opstrukciji bubrežnih tubula i žučnih vodova kristaličnom tvari specifičnom za glodavce i povezanom s vortiooksetinom, te se smatraju niskim rizikom za ljude.

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

Smatra se da vortiooksetin ne predstavlja rizik od kancerogenosti u ljudi na temelju rezultata konvencionalnih dvogodišnjih ispitivanja kancerogenosti u miševa ili štakora.

Vortiooksetin nije imao učinka na plodnost štakora, sposobnost parenja, reproduktivne organe ili morfologiju i pokretljivost sperme. Vortiooksetin nije bio teratogen u štakora ili zečeva, ali bila je opažena reproduktivna toksičnost u pogledu učinaka na fetalnu težinu i odgođeno okoštavanje u štakora kod izloženosti koja je 10 puta veća od izloženosti ljudi pri maksimalnim preporučenim terapijskim dozama od 20 mg dnevno.

Slični učinci su opaženi u zečeva pri subterapijskoj izloženosti.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju u štakora, vortiooksetin je povezan s povećanom smrtnošću mladunčadi, smanjenim prirastom tjelesne težine te odgođenim razvojem mladunčadi pri dozama koje nisu rezultirale maternalnom toksičnošću te s povezanim izloženostima sličnim onima postignutima u ljudi nakon primjene vortiooksetina 20 mg/dan (vidjeti dio 4.6).

Tvari povezane s vortiooksetinom distribuirane su u mlijeko štakora u laktaciji (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti u štakora, sva otkrića povezana s liječenjem vortiooksetinom

bila su konzistentna s onim opaženim u odraslih životinja.

Studije procjene rizika po okoliš pokazale su da vortioksetin može biti postojan, bioakumulativan i toksičan za okoliš (rizik za ribe) (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tirtox 5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalična

Hidroksipropilceluloza

Natrijev škroboglikolat (vrsta A)

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza

Makrogol 400

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

Tirtox 10 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalična

Hidroksipropilceluloza

Natrijev škroboglikolat (vrsta A)

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza

Makrogol 400

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

Tirtox 15 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalična

Hidroksipropilceluloza

Natrijev škroboglikolat (vrsta A)

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza

Makrogol 400

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, žuti (E172)

Tirtox 20 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

Manitol (E421)
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksiopropilceluloza
Natrijev škroboglikolat (vrsta A)
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete
Hipromeloza
Makrogol 400
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tirtox 5mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg filmom obložene tablete
18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri. Pakiranja od 14, 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama: aluminij/aluminij.
Pakiranja od 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1 i 98 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genepharm S.A.
18th km Marathonos Avenue
Pallini 15351
Grčka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tirtox 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-150633592
Tirtox 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-370692267
Tirtox 15 mg filmom obložene tablete: HR-H-268349642
Tirtox 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-068338324

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. ožujka 2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -