

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irsamla, 5 mg, tabletki powlekane
Irsamla, 10 mg, tabletki powlekane
Irsamla, 15 mg, tabletki powlekane
Irsamla, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Irsamla, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera wortioksetyny bromowodurek w ilości odpowiadającej 5 mg wortioksetyny.

Irsamla, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera wortioksetyny bromowodurek w ilości odpowiadającej 10 mg wortioksetyny.

Irsamla, 15 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera wortioksetyny bromowodurek w ilości odpowiadającej 15 mg wortioksetyny.

Irsamla, 20 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera wortioksetyny bromowodurek w ilości odpowiadającej 20 mg wortioksetyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Irsamla, 5 mg, tabletki powlekane

Różowa, owalna (11 mm x 5 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem '5' po jednej stronie.

Irsamla, 10 mg, tabletki powlekane

Żółta, owalna (13 mm x 6 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem '10' po jednej stronie.

Irsamla, 15 mg, tabletki powlekane

Jasnopomarańczowa, owalna (15 mm x 7 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem '15' po jednej stronie.

Irsamla, 20 mg, tabletki powlekane

Ciemnoczerwona, owalna (17 mm x 8 mm), dwuwypukła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem '20' po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Irsamla jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U dorosłych w wieku poniżej 65 lat początkowa i zalecana dawka produktu leczniczego Irsamla wynosi 10 mg wortioksetyny raz na dobę.

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie dawkę tę można zwiększyć do maksymalnej dawki 20 mg wortioksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortioksetyny raz na dobę.

Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 6 miesięcy w celu utrwalenia efektu przeciwdepresyjnego.

Przerywanie leczenia

Aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. (patrz punkt 4.8). Nie ma jednak wystarczających danych, aby sformułować dokładne zalecenia dotyczące schematu zmniejszania dawki u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat jako dawkę początkową należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Zaleca się ostrożność stosując u pacjentów w wieku ≥ 65 lat dawki większe niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę, gdyż dane dla tej grupy pacjentów są ograniczone (patrz punkt 4.4).

Inhibitory cytochromu P450

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć mniejszą dawkę wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dołączony silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) (patrz punkt 4.5).

Induktory cytochromu P450

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć modyfikację dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dołączony induktor wielu izoenzymów cytochromu P450 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina) (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować wortioksetyny u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD; *ang. major depressive disorder*), ponieważ nie wykazano jej skuteczności (patrz punkt 5.1). Bezpieczeństwo wortioksetyny u dzieci i młodzieży opisano w punktach 4.4, 4.8 i 5.1.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki w zależności od czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Irsamla jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletki w całości, na rynku dostępne są inne produkty lecznicze zawierające wortioksetynę w innej, odpowiedniejszej dla nich postaci farmaceutycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI *ang. monoamine oxidase inhibitor*) lub selektywnych inhibitorów MAO-A (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Wortioksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD *ang. major depressive disorder*) z uwagi na brak wykazanej skuteczności (patrz punkt 5.1). Na ogół profil działań niepożądanych wortioksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych z wyjątkiem większej częstości występowania zdarzeń związanych z bólami brzucha i większej częstości występowania myśli samobójczych, zwłaszcza u młodzieży, w porównaniu z dorosłymi (patrz punkty 4.8 i 5.1). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze, złość) obserwowano częściej niż u otrzymujących placebo.

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu osiągnięcia istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, do czasu uzyskania poprawy pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjenci przejawiający znacznie nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są zagrożeni większym ryzykiem myśli samobójczych i prób samobójczych, dlatego powinni być uważnie monitorowani w czasie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych po podaniu leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z przyjmowaniem placebo, u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, konieczny jest ścisły nadzór nad pacjentami, szczególnie nad pacjentami z grupy dużego ryzyka. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania wszelkich objawów pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu, oraz o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną natychmiast po wystąpieniu tych objawów.

Napady drgawkowe

W czasie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi istnieje ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych. Dlatego należy zachować ostrożność wprowadzając leczenie wortioksetyną u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u pacjentów z niestabilną padaczką (patrz punkt 4.5). Jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe lub zwiększy się ich częstość, leczenie należy przerwać.

Zespół serotoninowy (SS *ang. Serotonin Syndrome*) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS *ang. Neuroleptic Malignant Syndrome*)

Podczas leczenia wortioksetyną może wystąpić zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), stany potencjalnie zagrażające życiu. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania substancji aktywnych o działaniu

serotoninerгіcznym (w tym opioidów i tryptanów), produktów leczniczych zaburzających metabolizm serotoniny (w tym MAOI), leków przeciwpsychotycznych i innych antagonistów dopaminy. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów SS lub NMS (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Do objawów zespołu serotoninowego należą: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu wegetatywnego (np. tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i/lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). W razie wystąpienia takich objawów należy natychmiast przerwać leczenie wortioksetyną i wdrożyć leczenie objawowe.

Mania/ hipomania

Należy zachować ostrożność stosując wortioksetynę u pacjentów z manią/lagodnymi stanami maniakalnymi w wywiadzie, a jeśli pacjent wejdzie w fazę manii, lek należy odstawić.

Agresja/pobudzenie

Pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi, w tym wortioksetyną, mogą odczuwać agresję, złość, pobudzenie i drażliwość. Stan pacjentów i przebieg choroby należy ściśle monitorować. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli wystąpią lub nasilą się zachowania nacechowane agresją/pobudzeniem.

Krwawienia

W rzadkich przypadkach podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninerгіcznym, w tym wortioksetyny, zgłaszano nieprawidłowe krwawienia, w tym wylewy podskórne, plamice i inne zdarzenia krwotoczne, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych. Leki z klas SSRI/SNRI mogą zwiększać ryzyko krwotoku poporodowego, a ryzyko to potencjalnie może dotyczyć również wortioksetyny (patrz punkt 4.6). Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwkrzepliwe i/lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wpływają na czynność płytek krwi [np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA)] (patrz punkt 4.5) oraz u pacjentów ze skłonnością do krwawień/z zaburzeniami krzepnięcia.

Hiponatremia

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH), była rzadko zgłaszana po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninerгіcznym (SSRI, SNRI). Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka, takich jak osoby w starszym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty lecznicze powodujące hiponatremię.

U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie wortioksetyny i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Jaskra

W związku ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, w tym wortioksetyny, zgłaszano rozszerzenia źrenic. Działanie rozszerzające źrenicę może prowadzić do zwężenia kąta przesączania, co z kolei może skutkować zwiększeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrą zamkniętego kąta przesączania. Zaleca się ostrożność przy zapisywaniu wortioksetyny u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane na temat stosowania wortioksetyny u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi epizodami depresyjnymi są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥ 65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Zważywszy na to, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należą do wrażliwej populacji, a dane na temat stosowania wortioksetyny w tych subpopulacjach są ograniczone, należy zachować ostrożność w czasie leczenia takich pacjentów. (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Produkt leczniczy Irsamla zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wortioksetyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, głównie przez oksydację katalizowaną przez CYP2D6 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4/5 i CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Wpływ innych produktów leczniczych na wortioksetynę

Nieodwracalne nioselektywne MAOI

Z uwagi na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego wortioksetyna jest przeciwwskazana we wszelkich skojarzeniach z nieodwracalnymi, nioselektywnymi MAOI. Nie wolno rozpoczynać leczenia wortioksetyną przez co najmniej 14 dni po zakończeniu leczenia nieodwracalnym, nioselektywnym MAOI. Wortioksetynę należy odstawić co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym, nioselektywnym MAOI (patrz punkt 4.3).

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Połączenie wortioksetyny z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, dołączany produkt leczniczy powinien być podawany w minimalnej dawce i przy starannej obserwacji pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Odwracalny nioselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Połączenie wortioksetyny ze słabym odwracalnym i nioselektywnym inhibitorem MAO, takim jak antybiotyk linezolid, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli jednak takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, dołączany produkt leczniczy powinien być podawany w minimalnej dawce i przy starannej obserwacji pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina, razagilina)

Choć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego po podaniu selektywnych inhibitorów MAO-B jest mniejsze niż po podaniu inhibitorów MAO-A, należy zachować ostrożność łącząc wortioksetynę z nieodwracalnymi inhibitorami MAO-B, takimi jak selegilina czy razagilina. W razie jednoczesnego stosowania tych leków konieczna jest staranna obserwacja pacjenta pod kątem możliwości wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, np. opioidów (w tym tramadolu) i tryptanów (w tym sumatryptanu) może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może powodować częstsze występowanie działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki przeciwdepresyjne o działaniu serotoninergicznym mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się ostrożność w razie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących obniżać próg

drgawkowy [np. leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych, SSRI, SNRI), neuroleptyków (pochodnych fenotiazyny, pochodnych tioksantenu i pochodnych butyrofenonu), meflochiny, bupropionu i tramadolu] (patrz punkt 4.4).

Terapia elektrowstrząsami (ECT)

Nie ma doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem wortioksetyny i terapii elektrowstrząsami, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Inhibitory CYP2D6

U zdrowych ochotników ekspozycja na wortioksetynę, wyrażona wartością pola pod krzywą (AUC ang. area under the curve), wzrosła 2,3 razy, gdy wortioksetynę w dawce 10 mg na dobę podawano przez 14 dni jednocześnie z bupropionem (silnym inhibitorem CYP2D6) w dawce 150 mg 2 razy na dobę. Jednoczesne stosowanie tych leków prowadziło do większej częstości działań niepożądanych wtedy, gdy bupropion był dołączany do wortioksetyny niż wtedy, gdy wortioksetynę dołączano do bupropionu. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w sytuacji gdy do leczenia wortioksetyną dołączany jest silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chidinyne, fluoksetyna, paroksetyna) można rozważyć stosowanie mniejszej dawki wortioksetyny (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A4 oraz inhibitory CYP2C9 i CYP2C19

Gdy wortioksetynę dołączano u zdrowych osób po 6 dniach stosowania ketokonazolu w dawce 400 mg/dobę (inhibitor CYP3A4/5 i glikoproteiny P) lub po 6 dniach stosowania flukonazolu w dawce 200 mg/dobę (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5), obserwowano wzrost AUC wortioksetyny odpowiednio o 1,3 razy i 1,5 razy. Nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

U zdrowych osób nie obserwowano hamującego wpływu pojedynczej dawki 40 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) na farmakokinetykę wortioksetyny po podaniu dawek wielokrotnych.

Interakcje u osób słabo metabolizujących przy udziale CYP2D6

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak itrakonazol, worikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, koniwaptan i wiele inhibitorów proteazy HIV) oraz inhibitorów CYP2C9 (takich jak flukonazol i amiodaron) u osób o słabym metabolizmie z udziałem CYP2D6 (patrz punkt 5.2) nie było dokładnie badane, ale przypuszczalnie może prowadzić do wyraźniejszego zwiększenia ekspozycji na wortioksetynę w porównaniu z umiarkowanym efektem opisanym powyżej. Jeśli u osób słabo metabolizujących przy udziale CYP2D6 jednocześnie stosowany jest silny inhibitor CYP3A4 lub CYP2C9, można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta.

Induktory cytochromu P450

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg wortioksetyny po 10 dniach stosowania ryfampicyny w dawce 600 mg/dobę (induktor wielu izoenzymów CYP) u zdrowych ochotników zaobserwowano zmniejszenie AUC wortioksetyny o 72%. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta można rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną dołączany jest induktor wielu izoenzymów cytochromu P450 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina) (patrz punkt 4.2).

Alkohol

U zdrowych ochotników nie obserwowano, aby podawanie wortioksetyny w pojedynczej dawce 20 mg lub 40 mg jednocześnie z pojedynczą dawką etanolu (0,6 mg/kg) miało wpływ na farmakokinetykę wortioksetyny bądź etanolu, lub aby powodowało istotne pogorszenie funkcji poznawczych w porównaniu ze stosowaniem placebo. Nie zaleca się jednak przyjmowania alkoholu podczas leczenia przeciwdepresyjnego.

Kwas acetylosalicylowy

U osób zdrowych nie obserwowano, aby wielokrotne dawki kwasu acetylosalicylowego 150 mg/dobę miały wpływ na farmakokinetykę wortioksetyny po dawkach wielokrotnych.

Wpływ wortioksetyny na inne produkty lecznicze

Przeciwwkrzepliwe i przeciwplatekcyjne produkty lecznicze

Po podawaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny jednocześnie ze stałymi dawkami warfaryny u osób zdrowych nie zaobserwowano istotnego wpływu w porównaniu z placebo na wartości INR, aktywność protrombiny lub osoczowe stężenia R-/S-warfaryny. U osób zdrowych nie obserwowano też istotnego hamującego wpływu na agregację płytek lub farmakokinetykę kwasu acetylosalicylowego lub kwasu salicylowego po podawaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150 mg/dobę jednocześnie z wielokrotnymi dawkami wortioksetyny w porównaniu z placebo. Należy jednak zachować ostrożność stosując wortioksetynę jednocześnie z doustnymi lekami przeciwwkrzepliwymi lub przeciwplatekowymi lub z lekami stosowanymi przeciwbólowo (np. kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) z uwagi na potencjalny wzrost ryzyka krwawień na skutek interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.4).

Substraty cytochromu P450

In vitro wortioksetyna nie wykazywała istotnego hamującego ani pobudzającego wpływu na izoenzymy cytochromu P450 (patrz punkt 5.2).

Po podaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u osób zdrowych nie obserwowano hamującego wpływu wortioksetyny na następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etynyloestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfaryna), CYP1A2 (kofeina) lub CYP2D6 (dekstrometorfan).

Nie obserwowano interakcji farmakodynamicznych. Nie obserwowano istotnych zaburzeń funkcji poznawczych pod wpływem wortioksetyny w porównaniu z placebo w przypadku jednoczesnego podania pojedynczej dawki 10 mg diazepamu. Nie stwierdzano istotnego wpływu wortioksetyny w porównaniu z placebo na stężenie hormonów płciowych po jednoczesnym stosowaniu wortioksetyny i złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego (30 µg etynyloestradiolu/150 µg lewonorgestrelu).

Lit, tryptofan

Podczas ekspozycji na lit w stanie stacjonarnym u osób zdrowych nie obserwowano istotnego klinicznie działania podawanych jednocześnie wielokrotnych dawek wortioksetyny. Istnieją jednak doniesienia o nasilonych efektach działania po stosowaniu leków przeciwdepresyjnych o właściwościach serotoninergicznym jednocześnie z litem lub tryptofanem i dlatego zaleca się ostrożność w razie jednoczesnego stosowania wortioksetyny z tymi produktami leczniczymi.

Wpływ na wyniki badań przesiewowych na obecność narkotyków w moczu

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach testów immunoenzymatycznych na obecność metadonu w moczu u pacjentów przyjmujących wortioksetynę. Należy zachować ostrożność interpretując dodatnie wyniki badań przesiewowych na obecność narkotyków w moczu i rozważyć potwierdzenie wyników inną techniką analityczną (np. metodami chromatograficznymi).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane na temat stosowania wortioksetyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Po stosowaniu serotoninergicznych produktów leczniczych przez matkę w późnym okresie ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: niewydolność oddechowa, sinica, bezdech, drgawki, niestabilna temperatura ciała, trudności z karmieniem, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, wzmożenie odruchów, drżenia, roztrzęsienie, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności ze snem. Objawy te mogą być wynikiem efektu odstawienia lub nadmiernego działania serotoninergicznego. W większości przypadków powikłania te pojawiały się natychmiast lub w krótkim czasie (<24 godziny) po porodzie.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie SSRI w czasie ciąży, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (persistent pulmonary hypertension in the newborn; PPHN). Mimo iż w żadnych badaniach nie oceniano związku między PPHN a leczeniem wortioksetyną, nie można wykluczyć takiego ryzyka z uwagi na związany z tym mechanizm działania leku (zwiększanie stężenia serotoniny).

Produkt leczniczy Irsamla można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Dane obserwacyjne wskazują na zwiększone (mniej niż dwukrotnie) ryzyko krwotoku poporodowego po ekspozycji na lek z grupy SSRI lub SNRI w ciągu ostatniego miesiąca przed porodem. Mimo iż w żadnych badaniach nie oceniano związku między leczeniem wortioksetyną, a występowaniem krwotoku poporodowego, takie ryzyko potencjalnie istnieje, zważywszy na związany z tym mechanizm działania leku (patrz punkt 4.4)

Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące zwierząt wykazały, że wortioksetyna/metabolity wortioksetyny są wydzielane do mleka. Należy się spodziewać, że wortioksetyna będzie przenikać do mleka ludzkiego (szczegółowo patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować z leczenia produktem leczniczym Irsamla.

Płodność

Badania płodności prowadzone na samcach i samicach szczura nie wykazały wpływu wortioksetyny na płodność, jakość nasienia ani zdolność parzenia się zwierząt (patrz punkt 5.3).

Doniesienia o pojedynczych przypadkach u ludzi, dotyczące produktów leczniczych z pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI), wykazały odwracalny wpływ na jakość nasienia.

Dotychczas nie obserwowano wpływu wortioksetyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak podczas stosowania wortioksetyny zgłaszano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, pacjenci powinni zachować ostrożność prowadząc pojazdy i obsługując maszyny, zwłaszcza po rozpoczęciu leczenia wortioksetyną lub po zmianie dawki.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), o nieznanej częstości występowania (niemożliwej do oszacowania na podstawie dostępnych danych). Listę opracowano na podstawie informacji z badań klinicznych i doświadczenia zebranego po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	CZĘSTOŚĆ	DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana*	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana*	Hiperprolaktynemia, w niektórych przypadkach związana z mlekotokiem
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana*	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Często	Dziwne sny
	Nieznana*	Bezsennność
	Nieznana*	Pobudzenie, agresja (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Drżenie
	Nieznana*	Zespół serotoninowy, Ból głowy, Akatyza, Bruksizm, Szczękościsk, Zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieostre widzenie
	Rzadko	Rozszerzenie źrenic (co może prowadzić do ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania – patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Zaczerwienie twarzy
	Nieznana*	Krwawienia (w tym wylew podskórny, wybroczyny, krwawienie z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, Zaparcie, Wymioty, Dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, w tym świąt uogólniony, nadmierne pocenie się
	Niezbyt często	Poty nocne
	Nieznana*	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana*	Zespół odstawienia

* Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Nudności

Nudności miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i występowały w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Zwykle były przemijające i z reguły nie prowadziły do przerwania terapii. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przy stosowaniu dawek ≥ 10 mg wortioksetyny raz na dobę częstość wycofywania pacjentów z badania była większa u osób w wieku ≥ 65 lat.

Przy stosowaniu dawek 20 mg wortioksetyny raz na dobę częstość występowania nudności i zaparcie była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (odpowiednio 42% i 15%) niż u pacjentów w wieku < 65 lat (odpowiednio 27% i 4%) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia seksualne

W badaniach klinicznych zaburzenia seksualne oceniano przy pomocy skali doświadczeń seksualnych Arizona (Arizona Sexual Experience Scale; ASEX). Dla dawek wortioksetyny od 5 do 15 mg nie stwierdzono różnic w porównaniu z placebo. Stosowanie dawki 20 mg wortioksetyny wiązało się

jednak z nasileniem zaburzeń seksualnych (TESD) (patrz punkt 5.1). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przypadki zaburzeń seksualnych zgłaszano również przy dawkach wortioksetyny mniejszych niż 20 mg.

Efekt klasy

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u osób otrzymujących produkt leczniczy należący do pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI lub TCA). Mechanizm odpowiedzialny za to zwiększone ryzyko jest nieznany i nie wiadomo, czy ryzyko to jest zwiększone również po zastosowaniu wortioksetyny.

Dzieci i młodzież

W 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby wortioksetynę stosowano w sumie u 304 dzieci w wieku od 7 do 11 lat i 308 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD). Generalnie profil działań niepożądanych wortioksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem większej częstości występowania zdarzeń związanych z bólem brzucha i większej częstości występowania myśli samobójczych, zwłaszcza u młodzieży, w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 5.1).

Przeprowadzono 2 długoterminowe, otwarte badania uzupełniające z zastosowaniem wortioksetyny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę z czasem leczenia wynoszącym odpowiednio 6 miesięcy (N = 662) i 18 miesięcy (N = 94). Ogólnie profil bezpieczeństwa i tolerancji wortioksetyny u dzieci i młodzieży po długotrwałym stosowaniu był porównywalny z profilem obserwowanym po krótkotrwałym stosowaniu.

Objawy po przerwaniu leczenia wortioksetyną

W badaniach klinicznych systematycznie oceniano objawy odstawienia występujące po nagłym przerwaniu leczenia wortioksetyną. Nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w częstości występowania bądź charakterze objawów odstawienia po leczeniu wortioksetyną w porównaniu z placebo (patrz punkt 5.1). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki objawów odstawienia, takich jak zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, wrażenie porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność), nudności i/lub wymioty, niepokój, drażliwość, pobudzenie, zmęczenie i drżenie. Objawy te mogą wystąpić w ciągu pierwszego tygodnia po odstawieniu wortioksetyny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
Tel.: + 48 22 49 21 301,
Faks: + 48 22 49 21 309,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl><https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zażycie wortioksetyny w dawce z przedziału od 40 mg do 75 mg powodowało nasilenie takich działań niepożądanych jak: nudności, ortostatyczne zawroty głowy,

biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, uogólniony świąd, senność i zaczerwienienie twarzy.

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dotyczą głównie przedawkowywania wortioksetyny w dawkach do 80 mg. W większości przypadków nie zgłaszano żadnych bądź zgłaszano jedynie niewielkie objawy podmiotowe. Najczęściej zgłaszanymi objawami były nudności i wymioty.

Doświadczenie z przedawkowaniem wortioksetyny powyżej 80 mg jest ograniczone. W następstwie dawkowania kilkakrotnie przekraczającego zakres dawek terapeutycznych zgłaszano przypadki napadów drgawkowych i zespołu serotoninowego.

Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i monitorowaniu istotnych parametrów. Zaleca się obserwację medyczną w specjalistycznych warunkach.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki; Inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX26

Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania wortioksetyny wiąże się z bezpośrednią modulacją aktywności receptorów serotoninergicznych i hamowaniem transportera serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzeżywalności w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, GABA i glutaminianu. Uważa się, że ta wieloraka aktywność wortioksetyny jest odpowiedzialna za jej działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne oraz za poprawę funkcji poznawczych, uczenia się i pamięci, obserwowaną pod wpływem wortioksetyny w badaniach na zwierzętach. Dokładne znaczenie poszczególnych miejsc działania wortioksetyny dla jej profilu farmakodynamicznego pozostaje jednak niejasne i należy zachować ostrożność ekstrapolując wyniki badań na zwierzętach bezpośrednio na ludzi.

U ludzi przeprowadzono 2 badania z zastosowaniem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) i ligandów transportera 5-HT (¹¹C-MADAM lub ¹¹C-DASB), w celu ilościowego określenia stopnia zajęcia transportera 5-HT w mózgu po podaniu dawek różnej wielkości. Średnie zajęcie transportera 5-HT w jądrach szwu wyniosło około 50% po podaniu dawki 5 mg/dobę, 65% po podaniu dawki 10 mg/dobę i wzrosło do ponad 80% po podaniu dawki 20 mg/dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wortioksetyny oceniano w programie badań klinicznych z udziałem ponad 6700 pacjentów, z których ponad 3700 było leczonych wortioksetyną w krótkookresowych (≤12 tygodni) badaniach dużego zaburzenia depresyjnego (major depressive disorder, MDD). Przeprowadzono 12 podwójnie zaślepionych, 6/8-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych ze stałymi dawkami leku, aby zbadać krótkoterminową skuteczność wortioksetyny w MDD u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku). Skuteczność wortioksetyny wykazano w co najmniej jednej grupie dawkowania w 9 z 12 badań, stwierdzając przynajmniej 2-punktową różnicę w wynikach Skali Depresji Montgomery'ego-Åsberg (MADRS *ang. Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale*) lub 24-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D₂₄ *ang. Hamilton Depression Rating Scale 24-item*) w porównaniu z placebo. Skuteczność ta została także potwierdzona klinicznie przez odsetek pacjentów z odpowiedzią i remisją oraz przez uzyskanie lepszego wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Ogólnej Poprawy (CGI-I *ang.*

Clinical Global Impression – Global Improvement). Skuteczność wortioksetyny zwiększała się wraz z dawką.

Wynik uzyskany w poszczególnych badaniach został potwierdzony w meta-analizie (model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzanych [MMRM *ang. mixed model repeated measured*]) średniej zmiany całkowitego wyniku MADRS w tygodniu 6/8 względem wartości wyjściowych w krótkookresowych badaniach kontrolowanych placebo z udziałem osób dorosłych. W tej meta-analizie całkowita średnia różnica w porównaniu z placebo w analizowanych badaniach była statystycznie znamienne: -2,3 punkty ($p=0,007$), -3,6 punktów ($p<0,001$) oraz -4,6 punktów ($p<0,001$) odpowiednio dla dawek 5, 10 i 20 mg/dobę; dawka 15 mg/dobę nie została oddzielona od placebo w tej meta-analizie, ale średnia różnica w porównaniu z placebo wyniosła -2,6 punktów. Skuteczność wortioksetyny potwierdza zbiorcza analiza pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie, w której odsetek osób z odpowiedzią na leczenie wahał się od 46% do 49% dla wortioksetyny w porównaniu z 34% dla placebo ($p<0,01$; analiza NRI).

Ponadto wortioksetyna w dawkach 5-20 mg/dobę wykazywała skuteczność wobec szerokiego wachlarza objawów depresji (co oceniano na podstawie poprawy wyników wszystkich pojedynczych składowych skali MADRS).

Skuteczność wortioksetyny w dawce 10 lub 20 mg/dobę wykazano ponadto w 12-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu porównawczym z dawką modyfikowaną, w porównaniu z agomelatyną podawaną w dawce 25 lub 50 mg/dobę u pacjentów z MDD. Wortioksetyna była statystycznie istotnie lepsza niż agomelatyna, co znalazło odzwierciedlenie w lepszym całkowitym wyniku skali MADRS i zostało potwierdzone klinicznie poprzez odsetki pacjentów z odpowiedzią i remisją oraz poprawę wyniku skali CGI-I.

Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej

Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu zapobiegania nawrotom. Pacjenci z remisją po początkowym 12-tygodniowym okresie otwartego leczenia wortioksetyną byli losowo rozdzielani do grupy leczenia wortioksetyną w dawce 5 lub 10 mg/dobę lub do grupy placebo. Pacjentów obserwowano pod kątem ewentualnych nawrotów choroby przez co najmniej 24 tygodnie leczenia (24 do 64 tygodni) w warunkach podwójnie zaślepionej próby. Wortioksetyna okazała się lepsza ($p=0,004$) od placebo pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli czasu do wystąpienia nawrotu MDD, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 2,0; tj. ryzyko nawrotu było dwukrotnie większe w grupie placebo niż w grupie wortioksetyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

W 8-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym ze stałą dawką leku u pacjentów w podeszłym wieku chorujących na depresję (≥ 65 lat, $n=452$, z których 156 stosowało wortioksetynę) wortioksetyna w dawce 5 mg/dobę miała przewagę nad placebo, co znalazło odzwierciedlenie w poprawie całkowitych wyników w skali MADRS i HAM-D₂₄. Działanie obserwowane po podaniu wortioksetyny przełożyło się na 4,7-punktową różnicę względem placebo w całkowitym wyniku skali MADRS w tygodniu 8. (analiza MMRM).

Pacjenci z ciężką depresją lub z depresją i nasilonymi objawami lękowymi

U pacjentów z ciężką depresją (wyjściowy całkowity wynik skali MADRS ≥ 30) oraz u pacjentów z depresją i nasilonymi objawami lękowymi (wyjściowy całkowity wynik HAM-A ≥ 20) również wykazano skuteczność wortioksetyny w krótkoterminowych badaniach z udziałem dorosłych (ogólna średnia różnica względem placebo w całkowitym wyniku skali MADRS w tygodniu 6./8. wahała się odpowiednio od 2,8 do 7,3 punktów oraz od 3,6 do 7,3 punktów (analiza MMRM)). W badaniu poświęconym osobom w podeszłym wieku wortioksetyna okazała się skuteczna również u tych pacjentów.

Utrzymywanie się działania przeciwdepresyjnego w tej populacji pacjentów wykazano także w długoterminowym badaniu zapobiegania nawrotom.

Wpływ wortioksetyny na wyniki testu dopasowania symboli do cyfr (DSST ang. Digit Symbol Substitution Test), testu umiejętności codziennego funkcjonowania Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Diego (UPSA ang. University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (ocena obiektywna), kwestionariusza postrzegania deficytów (PDQ ang. Perceived Deficits Questionnaire) oraz kwestionariusza funkcjonowania poznawczego i fizycznego (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire) (ocena subiektywna).

Skuteczność wortioksetyny (5 - 20 mg/dobę) u pacjentów z MDD badano w dwóch krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach u dorosłych i w jednym takim badaniu u osób w podeszłym wieku.

Wортиoksetyna w porównaniu z placebo miała istotny statystycznie wpływ na test DSST, w zakresie od $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) do $4,26$ ($p<0,0001$) w 2 badaniach u osób dorosłych oraz $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) w badaniu u osób starszych. W metaanalizach (analiza kowariancji [analysis of covariance; ANCOVA], wykorzystanie ostatniej dostępnej obserwacji [LOCF ang. last observation carried forward]) średniej zmiany liczby prawidłowych symboli w teście DSST względem stanu wyjściowego we wszystkich 3 badaniach wortioksetyna różniła się od placebo ($p<0,05$), ze standaryzowaną wielkością efektu $0,35$. Po skorygowaniu względem zmiany całkowitego wyniku MADRS metaanaliza tych samych badań wykazała, że wortioksetyna różniła się od placebo ($p<0,05$) ze standaryzowaną wielkością efektu $0,24$.

W jednym badaniu oceniono wpływ wortioksetyny na funkcjonowanie pacjentów przy pomocy testu umiejętności codziennego funkcjonowania Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Diego (UPSA ang. University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment). Wортиoksetyna różniła się od placebo w sposób istotny statystycznie, z wynikami $8,0$ punktów dla wortioksetyny w porównaniu z $5,1$ punktów dla placebo ($p=0,0003$).

W jednym badaniu wortioksetyna przewyższała placebo w ocenach subiektywnych, dokonywanych za pomocą kwestionariusza postrzegania deficytów (PDQ ang. Perceived Deficits Questionnaire), z wynikami $-14,6$ dla wortioksetyny oraz $-10,5$ dla placebo ($p=0,002$). Wортиoksetyna nie różniła się od placebo w ocenach subiektywnych, gdy do oceny stosowano kwestionariusz oceny funkcjonowania poznawczego i fizycznego (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire), z wynikami $-8,1$ punktów dla wortioksetyny w porównaniu z $-6,9$ punktów dla placebo ($p=0,086$).

Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i tolerancję wortioksetyny określono w krótko- i długoterminowych badaniach ze zastosowaniem dawek od 5 do 20 mg/dobę. Informacje o działaniach niepożądanych, patrz punkt 4.8. Wортиoksetyna nie zwiększała częstości występowania bezsenności lub nadmiernej senności w porównaniu z placebo.

W krótko- i długoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dokonano systematycznej oceny potencjalnych objawów odstawienia po nagłym przerwaniu leczenia wortioksetyną. Nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w częstości występowania i charakterze objawów odstawienia po krótkotrwałym (6-12 tygodni) lub długotrwałym (24-64 tygodni) leczeniu wortioksetyną w porównaniu z placebo.

Częstość występowania samodzielnie zgłaszanych seksualnych działań niepożądanych w krótko- i długoterminowych badaniach klinicznych z wortioksetyną była niewielka i podobna jak w grupie placebo. W badaniach wykorzystujących skalę doświadczeń seksualnych Arizona (ASEX ang. Arizona Sexual Experience Scale) częstość dysfunkcji seksualnych występujących w czasie leczenia (TESD ang. treatment-emergent sexual dysfunction) oraz całkowity wynik skali ASEX wskazywały na brak istotnych klinicznie różnic w występowaniu objawów dysfunkcji seksualnych przy stosowaniu wortioksetyny w dawkach od 5 do 15 mg/dobę w porównaniu z placebo. Po zastosowaniu dawki 20 mg/dobę, obserwowano wzrost występowania TESSD w porównaniu z placebo (różnica w częstości występowania wyniosła $14,2\%$; 95% przedział ufności [CI ang. confidence interval] [$1,4$; $27,0$]).

Wpływ wortioksetyny na funkcje seksualne oceniono dokładniej w 8-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z dawkami modyfikowanymi, porównującym wortioksetynę z escitalopramem (n=424) u pacjentów leczonych przez co najmniej 6 tygodni lekiem z klasy SSRI (citalopram, paroksetyna lub sertralina), z objawami depresyjnymi o niewielkim nasileniu (wyjściowy wynik CGI-S ≤ 3) i TESD indukowanymi przez wcześniejsze leczenie SSRI. Wортиoksetyna w dawce 10-20 mg/dobę wywoływała istotnie statystycznie mniej TESD niż escitalopram w dawce 10-20 mg/dobę, co mierzono zmianą całkowitego wyniku CSFQ-14 (2,2 punktu, $p=0,013$) w 8. tygodniu. Odsetek odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu nie różnił się istotnie między grupą otrzymującą wortioksetynę (162 (74,7%)) a grupą otrzymującą escitalopram (137 (66,2%)) w 8. tygodniu (iloraz szans [OR *ang. odds ratio*] 1,5 $p=0,057$). Działanie przeciwdepresyjne utrzymywało się w obu grupach badania.

Wортиoksetyna w porównaniu z placebo nie miała wpływu na wagę ciała, częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze w krótko- i długoterminowych badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w badaniach czynności wątroby i nerek.

Wортиoksetyna nie wykazywała istotnego klinicznie wpływu na parametry EKG, w tym na odstęp QT, QTc, PR i QRS u pacjentów z MDD. W badaniu z dokładną oceną QTc u osób zdrowych, którym podawano dawki do 40 mg wortioksetyny na dobę, nie obserwowano tendencji do wydłużenia odstępu QTc.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono dwa krótkoterminowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania ze stałymi dawkami leku (wортиoksetyna 10 mg/dobę i 20 mg/dobę), z grupą referencyjną otrzymującą aktywny lek (fluoksetynę), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia odpowiednio u dzieci z MDD w wieku od 7 do 11 lat i u młodzieży z MDD w wieku od 12 do 17 lat. Badania obejmowały 4-tygodniowy okres wprowadzający ze standaryzowaną interwencją psychospołeczną i stosowaniem placebo w pojedynczo zaślepionej próbie (liczba leczonych w badaniu dzieci: N = 677, w badaniu młodzieży: N = 777) z wprowadzaną następnie randomizacją obejmującą jedynie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w okresie wprowadzającym (badanie dzieci: N = 540, badanie młodzieży: N = 616).

W badaniu z udziałem dzieci w wieku od 7 do 11 lat średni efekt obu dawek wortioksetyny, 10 i 20 mg/dobę, oceniany w 8. tygodniu na podstawie całkowitego wyniku w skali oceny depresji u dzieci (CDRS-R *ang. Children's Depression Rating Scale-Revised*) nie różnił się istotnie statystycznie od efektu placebo. Również aktywny lek referencyjny (fluoksetyna 20 mg/dobę) i poszczególne dawki wortioksetyny (10 mg i 20 mg/dobę) nie wykazywały znamiennej istotnych różnic w porównaniu z placebo. Generalnie profil zdarzeń niepożądanych wortioksetyny u dzieci był podobny do profilu obserwowanego u dorosłych, z wyjątkiem większej częstości występowania bólów brzucha u dzieci. Do przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych doszło u 2% pacjentów leczonych wortioksetyną w dawce 20 mg/dobę, 1,3% pacjentów leczonych wortioksetyną w dawce 10 mg/dobę, 0,7% pacjentów otrzymujących placebo i u żadnego pacjenta leczonego fluoksetyną. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach otrzymujących wortioksetynę były nudności, ból głowy, wymioty, zawroty głowy i ból brzucha. Częstość występowania nudności, wymiotów i bólów brzucha była większa w grupach otrzymujących wortioksetynę niż w grupie otrzymującej placebo. Myśli i zachowania samobójcze były zgłaszane jako zdarzenia niepożądane podczas 4-tygodniowego okresu wprowadzającego prowadzonego metodą pojedynczej ślepej próby (placebo: 2/677 [0,3%]) oraz podczas 8-tygodniowego okresu leczenia (wортиoksetyna 10 mg/dobę: 1/149 [0,7%], placebo: 1/153 [0,7%]). Ponadto zdarzenie „niespecyficzne aktywne myśli samobójcze” w skali oceny ciężkości zachowań i myśli samobójczych Uniwersytetu Columbia (C-SSRS *ang. Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) w trakcie 8-tygodniowego okresu leczenia zgłoszono u 5 pacjentów (wортиoksetyna 20 mg/dobę: 1/153 [0,7%], placebo: 1/153 [0,7%] i fluoksetyna: 3/82 [3,7%]). Myśli i zachowania samobójcze mierzone skalą C-SSRS były podobne we wszystkich grupach badania.

W badaniu u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat wortioksetyna w dawce 10 mg/dobę lub 20 mg/dobę nie miała istotnej statystycznie przewagi nad placebo pod względem wpływu na całkowity wynik poprawionej skali oceny depresji u dzieci (CDRS-R *ang. Children's Depression Rating Scale-Revised*). Aktywny lek referencyjny (fluoksetyna 20 mg/dobę) wykazywał istotną statystycznie różnicę w porównaniu z placebo pod względem wpływu na całkowity wynik skali CDRS-R. Generalnie profil działań niepożądanych wortioksetyny u młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem większej częstości występowania u młodzieży niż u osób dorosłych bólu brzucha i myśli samobójczych. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (głównie z powodu myśli samobójczych, nudności i wymiotów) zdarzało się najczęściej u pacjentów leczonych wortioksetyną w dawce 20 mg/dobę (5,6%) w porównaniu z leczonymi wortioksetyną 10 mg/dobę (2,7%) lub fluoksetyną (3,3%), lub otrzymującymi placebo (1,3%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie otrzymującej wortioksetynę były nudności, wymioty i bóle głowy. Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano jako zdarzenia niepożądane zarówno podczas 4-tygodniowego okresu wprowadzającego prowadzonego metodą pojedynczej ślepej próby (placebo 13/777 [1,7%]), jak i podczas 8-tygodniowego okresu leczenia (wortioksetyna 10 mg/dobę 2/147 [1,4%], wortioksetyna 20 mg/dobę 6/161 [3,7%], fluoksetyna 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Myśli i zachowania samobójcze mierzone skalą C-SSRS były podobne we wszystkich grupach badania.

Wortioksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z dużym zaburzeniem depresyjnym (patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań w dużym zaburzeniu depresyjnym z referencyjnym produktem leczniczym zawierającym wortioksetynę u dzieci w wieku poniżej 7 lat (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wortioksetyna jest dobrze, choć powoli wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 7 do 11 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek wynoszących 5, 10 lub 20 mg/dobę średnie wartości C_{max} wynosiły 9 do 33 ng/ml. Bezwzględna biodostępność wynosi 75%. Pokarm nie miał wpływu na farmakokinetykę wortioksetyny (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi 2 600 l, co wskazuje na intensywną dystrybucję pozanaczyniową. Wortioksetyna wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (98 do 99%), a wiązanie to wydaje się niezależne od stężenia wortioksetyny w osoczu.

Metabolizm

Wortioksetyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, głównie poprzez oksydację katalizowaną przez CYP2D6, a w mniejszym stopniu przez CYP3A4/5 i CYP2C9, a następnie sprzęganie z kwasem glukuronowym.

W badaniach interakcji lekowych nie obserwowano hamującego ani indukującego wpływu wortioksetyny na izoenzymy CYP: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5). Wortioksetyna jest słabym substratem i inhibitorem P-gp

Główny metabolit wortioksetyny jest farmakologicznie nieaktywny.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji i klirens po podaniu doustnym wynoszą odpowiednio 66 godzin i 33 l/godz.

Około 2/3 nieaktywnych metabolitów wortioksetyny jest wydalanych z moczem, a około 1/3 z kałem. Tylko nieznaczne ilości wortioksetyny są wydalone z kałem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są osiągane po około 2 tygodniach.

Liniowość/ nieliniowość

Farmakokinetyka wortioksetyny jest liniowa i nie zależy od czasu w zakresie badanych dawek (2,5 do 60 mg/dobę).

Zgodnie z okresem półtrwania, wskaźnik kumulacji wynosi 5 do 6 na podstawie AUC_{0-24h} po podaniu wielokrotnych dawek od 5 do 20 mg/dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat; $n=20$) ekspozycja na wortioksetynę zwiększała się do 27% (C_{max} i AUC) w porównaniu ze zdrowymi młodymi osobami z grupy kontrolnej (w wieku ≤ 45 lat) po podaniu wielokrotnych dawek 10 mg/dobę. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat jako dawkę początkową należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę 5 mg wortioksetyny raz na dobę (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność przepisując lek osobom w podeszłym wieku w dawkach większych niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg wortioksetyny zaburzenia czynności nerek oceniane za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta (łagodne, umiarkowane lub ciężkie; $n=8$ w każdej z grup) powodowały niewielki wzrost ekspozycji (do 30%) w porównaniu z odpowiednio dobranymi osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jedynie niewielka część wortioksetyny była usuwana podczas dializy (AUC i C_{max} były odpowiednio o 13% i 27% mniejsze; $n=8$) po podaniu pojedynczej dawki 10 mg wortioksetyny. Nie ma konieczności modyfikacji w zależności od czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę u osób ($N = 6-8$) z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha) porównano z parametrami u zdrowych ochotników. Zmiany w AUC były mniejsze o mniej niż 10% u osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a większe o 10% u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany C_{max} były o mniej niż 25% mniejsze we wszystkich grupach. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki w zależności od czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Genotypy CYP2D6

Stężenie wortioksetyny w osoczu było około dwukrotnie większe u osób ze słabym metabolizmem przy udziale CYP2D6 niż u osób intensywnie metabolizujących przy udziale CYP2D6. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4/2C9 osobom ze słabym metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6 może prowadzić do większej ekspozycji na lek (patrz punkt 4.5).

U osób z ultraszybkim metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6 osoczowe stężenie wortioksetyny podawanej w dawce 10 mg/dobę mieściło się w zakresie pomiędzy wartościami notowanymi u osób z intensywnym metabolizmem po podaniu dawki 5 mg/dobę a wartościami po podaniu dawki 10 mg/dobę.

W zależności od indywidualnej odpowiedzi u danego pacjenta można rozważyć dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę wortioksetyny u dzieci i młodzieży z dużym zaburzeniem depresyjnym po podaniu doustnym dawki od 5 do 20 mg raz na dobę opisano przy pomocy analiz modelowania populacyjnego na podstawie danych z badania farmakokinetycznego (7–17 lat) oraz 2 badań dotyczących

skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (7–17 lat). Parametry farmakokinetyczne wortioksetyny u dzieci i młodzieży były podobne jak u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podawanie wortioksetyny w badaniach toksyczności ogólnej prowadzonych na myszach, szczurach i psach było związane głównie z występowaniem objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Należały do nich nadmierne wydzielanie śliny (szczury i psy), rozszerzenie źrenic (psy) oraz dwa epizody drgawek u psów uczestniczących w programie badań toksyczności ogólnej. Ustalono wielkość dawki, po której nie obserwowano drgawek, przyjmując odpowiedni margines bezpieczeństwa wynoszący 5 i biorąc pod uwagę maksymalną zalecaną dawkę terapeutyczną wynoszącą 20 mg/dobę. Działanie toksyczne na narządy docelowe ograniczało się do nerek (szczury) i wątroby (myszy i szczury). Zmiany w nerkach szczurów (zapalenie kłębuszków nerkowych, niedrożność kanalików nerkowych, obecność kryształów w kanalikach nerkowych) oraz w wątrobie myszy i szczurów (przerost hepatocytów, martwica hepatocytów, hiperplazja przewodów żółciowych, obecność kryształów w przewodach żółciowych) obserwowano po ekspozycji przekraczającej 10-krotnie (myszy) i 2-krotnie (szczury) ekspozycję obserwowaną u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej 20 mg/dobę. Wyniki te były związane głównie ze specyficznym dla gryzoni zatykaniem odpowiednio kanalików nerkowych i przewodów żółciowych przez kryształy powstające w wyniku stosowania wortioksetyny, a ryzyko takich zmian u ludzi uznaje się za niewielkie.

Wortioksetyna nie miała działania genotoksycznego w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo*.

Na podstawie wyników konwencjonalnych, 2-letnich badań rakotwórczego działania leku na myszy lub szczury uważa się, że stosowanie wortioksetyny nie wiąże się z ryzykiem działania rakotwórczego u ludzi.

Wortioksetyna nie miała wpływu na płodność szczurów, ich sprawność godową, narządy rozrodcze ani na morfologię i ruchliwość nasienia. Wortioksetyna nie działała teratogennie na szczury ani na króliki, obserwowano jednak toksyczne działanie na reprodukcję wyrażające się wpływem na masę płodu i opóźnionym kostnieniem u szczurów po ekspozycji przekraczającej 10-krotnie ekspozycję obserwowaną u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej 20 mg/dobę. Podobne działania obserwowano u królików po subterapeutycznej ekspozycji na lek.

W prenatalnym i postnatalnym badaniu u szczurów stwierdzono zwiększoną śmiertelność młodych, mniejszy przyrost masy ciała i opóźniony rozwój potomstwa po podaniu dawek wortioksetyny niepowodujących toksycznego wpływu na matkę oraz przy ekspozycjach podobnych do tych, jakie obserwowano u ludzi po podaniu wortioksetyny w dawce 20 mg/dobę (patrz punkt 4.6).

Związki wortioksetyny przenikały do mleka karmiących samic szczura (patrz punkt 4.6). W badaniach toksyczności prowadzonych na młodych osobnikach szczurów wszystkie działania związane z leczeniem wortioksetyną były zgodne z wynikami odnotowanymi dla osobników dorosłych.

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że wortioksetyna może być trwała, ulegać biokumulacji i być toksyczna dla środowiska (ryzyko dla ryb). Jednakże przyjmuje się, że przy zalecanym stosowaniu leku przez pacjenta wortioksetyna stwarza znikome zagrożenie dla środowiska wodnego i lądowego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki [wszystkie dawki]

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Irsamla 5 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Irsamla 10 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Irsamla 15 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Irsamla 20 mg tabletki powlekane

Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające przezroczyste blistry z PVC/PVDC//Aluminium.

Opakowania po 28 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stwarzać ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Irsamla, 5 mg, pozwolenie nr:
Irsamla, 10 mg, pozwolenie nr:
Irsamla, 15 mg, pozwolenie nr:
Irsamla, 20 mg, pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO