

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brintellix 5 mg compresse rivestite con film
Brintellix 10 mg compresse rivestite con film
Brintellix 15 mg compresse rivestite con film
Brintellix 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Brintellix 5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene vortioxetina bromidrato equivalente a 5 mg di vortioxetina (vortioxetine).

Brintellix 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene vortioxetina bromidrato equivalente a 10 mg di vortioxetina (vortioxetine).

Brintellix 15 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene vortioxetina bromidrato equivalente a 15 mg di vortioxetina (vortioxetine).

Brintellix 20 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene vortioxetina bromidrato equivalente a 20 mg di vortioxetina (vortioxetine).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse).

Brintellix 5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, a forma di mandorla (5 x 8,4 mm), rosa, con inciso "TL" su un lato e "5" sull'altro.

Brintellix 10 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, a forma di mandorla (5 x 8,4 mm), gialle, con inciso "TL" su un lato e "10" sull'altro.

Brintellix 15 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, a forma di mandorla (5 x 8,4 mm), arancioni, con inciso "TL" su un lato e "15" sull'altro.

Brintellix 20 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, a forma di mandorla (5 x 8,4 mm), rosse, con inciso "TL" su un lato e "20" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brintellix è indicato per il trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale e raccomandata di Brintellix per gli adulti con meno di 65 anni di età è 10 mg di vortioxetina una volta al giorno.

In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere incrementata fino ad un massimo di 20 mg di vortioxetina una volta al giorno o ridotta ad un minimo di 5 mg di vortioxetina una volta al giorno. Vvv mg

Dopo la risoluzione dei sintomi depressivi, è raccomandato continuare il trattamento per almeno 6 mesi al fine di consolidare la risposta antidepressiva.

Interruzione del trattamento

Può essere considerata una riduzione graduale della dose per prevenire l'insorgenza di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per fornire raccomandazioni specifiche per un regime posologico di riduzione per i pazienti in terapia con Brintellix.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

La minima dose efficace di 5 mg di vortioxetina una volta al giorno deve sempre essere utilizzata come dose iniziale per i pazienti di età ≥ 65 anni. Deve essere osservata cautela quando si trattano pazienti di età ≥ 65 anni con dosi superiori a 10 mg di vortioxetina una volta al giorno, rispetto ai quali i dati sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450

In base alla risposta individuale del paziente, devono essere prese in considerazione dosi inferiori di vortioxetina nel caso in cui venga aggiunto al trattamento con vortioxetina un potente inibitore del CYP2D6 (es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) (vedere paragrafo 4.5).

Induttori del citocromo P450

In base alla risposta individuale del paziente, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di vortioxetina nel caso in cui venga aggiunto al trattamento con vortioxetina un induttore ad ampio raggio del citocromo P450 (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Brintellix non deve essere usato nei pazienti pediatrici (di età inferiore ai 18 anni) affetti da disturbo depressivo maggiore (MDD) in quanto non è stata dimostrata l'efficacia (vedere paragrafo 5.1). La sicurezza di Brintellix nei pazienti pediatrici è descritta nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Insufficienza renale o epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dose in base alla funzione renale o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Brintellix è per uso orale.

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di inibitori non selettivi delle monoamino ossidasi (IMAO) o inibitori selettivi delle MAO-A (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso nella popolazione pediatrica

Brintellix non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni affetti da MDD in quanto non è stata dimostrata l'efficacia (vedere paragrafo 5.1). In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina nei bambini e negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per una maggiore incidenza di episodi di dolore addominale e una maggiore incidenza di ideazione suicidaria riportata specialmente negli adolescenti rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8 e 5.1). In studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi, sono stati osservati, con frequenza superiore rispetto ai soggetti trattati con placebo, comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (prevalentemente aggressioni, comportamenti oppositivi, rabbia).

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un rischio aumentato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste finché non si verifica una remissione significativa. Poiché un miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o per un periodo più lungo, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a miglioramento avvenuto. È noto nella pratica clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi iniziali di guarigione.

È noto che i pazienti con storia di eventi correlati al suicidio o che presentano un grado significativo di ideazione suicidaria, prima dell'inizio della terapia hanno un rischio elevato di avere pensieri suicidari o commettere tentativi di suicidio e devono quindi ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. Una metanalisi di studi con antidepressivi, controllati verso placebo, in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti con meno di 25 anni.

Il trattamento deve essere accompagnato da una attenta supervisione dei pazienti ed in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e a seguito di cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere informati circa la necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamenti o pensieri suicidari e cambiamenti inusuali nel comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico qualora questi sintomi si presentassero.

Convulsioni

Le convulsioni sono un rischio potenziale degli antidepressivi. Pertanto, vortioxetina va introdotta con cautela in pazienti che hanno una storia di convulsioni o in pazienti con epilessia instabile (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento deve essere sospeso in tutti i pazienti che sviluppano convulsioni o in quelli con frequenza di convulsioni aumentata.

Sindrome Serotoninergica (SS) o Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La Sindrome Serotoninergica (SS) o la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), condizioni potenzialmente pericolose per la vita, possono verificarsi con vortioxetina. Il rischio di SS o SNM è maggiore con l'uso concomitante di principi attivi serotoninergici (inclusi gli oppiacei e i triptani), di medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (inclusi gli IMAO), di antipsicotici ed altri

antagonisti della dopamina. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di SS o SNM (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della SS comprendono alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia) aberrazioni neuromuscolari (es. iperreflessia, mancanza di coordinazione) e/o sintomi gastroenterici (es. nausea, vomito, diarrea). Se si dovessero presentare, il trattamento con vortioxetina va sospeso immediatamente e deve essere introdotto un trattamento sintomatico.

Mania/ipomania

Vortioxetina va usata con cautela nei pazienti con storia di mania/ipomania e deve essere sospesa nei pazienti che virano alla fase maniacale.

Aggressività/agitazione

I pazienti trattati con antidepressivi, inclusa la vortioxetina, possono inoltre provare rabbia, aggressività, agitazione e irritabilità. Le condizioni del paziente e il suo stato di malattia devono essere strettamente monitorati. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere avvertiti di consultare un medico in caso emergano comportamenti aggressivi o stati di agitazione, o qualora tali comportamenti si aggravino.

Emorragia

Anomalie di sanguinamento quali ecchimosi, porpora ed altri eventi emorragici, come sanguinamenti gastroenterici o ginecologici sono stati segnalati raramente con l'utilizzo di antidepressivi ad azione serotoninergica, inclusa la vortioxetina. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum; tale rischio potrebbe riguardare anche vortioxetina (vedere paragrafo 4.6). Si suggerisce cautela nei pazienti che assumono anticoagulanti e/o farmaci noti per interferire con la funzionalità piastrinica [es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggioranza degli antidepressivi triciclici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico (ASA)] (vedere paragrafo 4.5) e in pazienti con tendenza al sanguinamento / disturbi emorragici noti.

Iponatremia

E' stata riportata raramente iponatremia, probabilmente dovuta a secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH) in corso di trattamento con antidepressivi ad effetto serotoninergico (SSRI, SNRI). Deve essere osservata cautela nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti affetti da cirrosi epatica o pazienti trattati contemporaneamente con prodotti medicinali noti per causare iponatremia. In pazienti con iponatremia sintomatica, deve essere considerata la sospensione di vortioxetina e deve essere introdotto un appropriato intervento medico.

Glaucoma

È stata segnalata midriasi associata all'uso di antidepressivi, inclusa la vortioxetina. Tale effetto midriatico ha il potenziale di restringere l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso. Si consiglia cautela nel prescrivere vortioxetina a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a coloro che sono a rischio di glaucoma acuto ad angolo stretto.

Anziani

I dati circa l'utilizzo di Brintellix nei pazienti anziani affetti da episodi depressivi maggiori sono limitati. Di conseguenza deve essere adottata cautela quando si trattano pazienti di età ≥ 65 anni con dosi superiori a 10 mg di vortioxetina una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Insufficienza renale o epatica

Data la vulnerabilità dei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica e poiché i dati sull'utilizzo di Brintellix in queste sottopopolazioni sono limitati, deve essere osservata cautela quando si trattano questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Brintellix contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vortioxetina è ampiamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso il processo di ossidazione catalizzato dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9 (vedere paragrafo 5.2).

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su vortioxetina

Inibitori irreversibili non selettivi delle MAO

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, vortioxetina è controindicata in qualsiasi associazione con gli inibitori irreversibili non selettivi delle MAO. Vortioxetina non deve essere iniziata per almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile non selettivo. Vortioxetina deve essere sospesa da almeno 14 giorni prima di iniziare il trattamento con un inibitore irreversibile non selettivo delle MAO (vedere paragrafo 4.3).

Inibitore reversibile selettivo delle MAO-A (moclobemide)

L'associazione di vortioxetina con un inibitore reversibile selettivo delle MAO-A, come moclobemide, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Qualora si dovesse dimostrare necessaria questa associazione, il medicinale aggiunto deve essere somministrato ad una dose minima e sotto attento monitoraggio clinico per il rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Inibitore reversibile non selettivo delle MAO (linezolid)

L'associazione di vortioxetina con un debole inibitore reversibile non selettivo delle MAO, quale l'antibiotico linezolid, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Qualora si dovesse dimostrare necessaria questa associazione, il medicinale aggiunto deve essere somministrato ad una dose minima e sotto attento monitoraggio clinico per il rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori irreversibili selettivi delle MAO-B (selegilina, rasagilina)

Malgrado sia atteso un rischio minore di sindrome serotoninergica con gli inibitori selettivi delle MAO-B, rispetto agli inibitori delle MAO-A, la associazione di vortioxetina con inibitori irreversibili delle MAO-B, quali selegilina e rasagilina, deve essere somministrata con cautela. Qualora venisse effettuata questa associazione, è necessario un attento monitoraggio del rischio di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali serotoninergici

La co-somministrazione di medicinali ad effetto serotoninergico es. oppiacei (incluso tramadolo) e triptani (incluso sumatriptan), può indurre sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni

La concomitante somministrazione di antidepressivi con effetto serotoninergico e preparati a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), può determinare una maggiore incidenza di reazioni avverse compresa la Sindrome Serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che abbassano la soglia di convulsività

Gli antidepressivi con effetto serotoninergico possono abbassare la soglia di convulsività. Va osservata cautela in caso di uso concomitante con altri medicinali capaci di abbassare la soglia di convulsività [es. antidepressivi (triciclici, SSRI, SNRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione, tramadolo] (vedere paragrafo 4.4)

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono esperienze cliniche circa la concomitante somministrazione di vortioxetina ed ECT, pertanto va osservata cautela.

Inibitori del CYP2D6

L'esposizione a vortioxetina è aumentata di 2,3 volte in termini di area sotto la curva (AUC) quando vortioxetina 10 mg/die è stata co-somministrata con bupropione (un potente inibitore del CYP2D6 150 mg due volte al giorno) per 14 giorni in volontari sani. La co-somministrazione ha comportato una più elevata incidenza di reazioni avverse quando bupropione è stato aggiunto a vortioxetina rispetto a quando vortioxetina è stata aggiunta a bupropione. In base alla risposta individuale del paziente, si può considerare una dose più bassa di vortioxetina se si aggiunge un potente inibitore del CYP2D6 (es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) al trattamento con vortioxetina (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4 ed inibitori del CYP2C9 e del CYP2C19

Quando vortioxetina è stata co-somministrata dopo 6 giorni di ketoconazolo 400 mg/die (inibitore del CYP3A4/5 e della glicoproteina P) o dopo 6 giorni di fluconazolo 200 mg/die (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5) in volontari sani, è stato osservato un aumento di 1,3 volte e 1,5 volte rispettivamente dell'AUC di vortioxetina. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Non sono stati osservati effetti inibitori da parte di 40 mg di omeprazolo (inibitore del CYP2C19) in dose singola sulla farmacocinetica a dosi multiple di vortioxetina in volontari sani.

Interazioni nei metabolizzatori lenti del CYP2D6

La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (quali itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, conivaptan e molti degli inibitori della proteasi del HIV) ed inibitori del CYP2C9 (quali fluconazolo ed amiodarone) a pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2) non è stata specificatamente studiata ma è previsto che porti ad un più marcato aumento dell'esposizione a vortioxetina in questi pazienti, in confronto con l'effetto moderato descritto sopra.

A seconda della risposta del singolo paziente, può essere presa in considerazione una dose inferiore di vortioxetina se un forte inibitore di CYP3A4 o CYP2C9 è co-somministrato nei metabolizzatori lenti del CYP2D6

Induttori del citocromo P450

Quando è stata co-somministrata una singola dose da 20 mg di vortioxetina dopo 10 giorni di rifampicina 600 mg/die (un induttore ad ampio raggio degli isoenzimi CYP) in volontari sani, è stata osservata una riduzione del 72% dell'AUC di vortioxetina. In base alla risposta individuale dei pazienti, si può considerare un aggiustamento della dose se viene aggiunto a vortioxetina un induttore ad ampio raggio del citocromo P450 (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina) (vedere paragrafo 4.2).

Alcol

Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica di vortioxetina o dell'etanolo, e nessun deficit significativo della funzione cognitiva, rispetto al placebo, è stato osservato quando vortioxetina è stata co-somministrata in una dose singola da 20 mg o 40 mg con una dose singola di etanolo (0,6 g/Kg) in volontari sani. In ogni caso l'assunzione di alcol non è consigliabile durante il trattamento antidepressivo.

Acido acetilsalicilico

Non sono stati osservati, in volontari sani, effetti di dosi multiple da 150 mg/die di acido acetilsalicilico sulla farmacocinetica a dosi multiple di vortioxetina.

Potenziale capacità di vortioxetina di influire su altri medicinali

Medicinali anticoagulanti ed antiplastrinici

Non sono stati osservati, rispetto al placebo, effetti significativi sui valori di international normalized ratio (INR), di protrombina o R-/S-warfarin a seguito della co-somministrazione di dosi multiple di vortioxetina con dosi stabili di warfarin in volontari sani. Inoltre, non sono stati osservati effetti inibitori significativi, rispetto al placebo, sull'aggregazione piastrinica o sulla farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico o dell'acido salicilico, in seguito alla co-somministrazione di 150 mg/die di acido acetilsalicilico dopo dosi multiple di vortioxetina in volontari sani. Comunque, va usata cautela quando vortioxetina è associata ad anticoagulanti orali o medicinali antiplastrinici o medicinali utilizzati per alleviare il dolore (ad es. acido acetilsalicilico (ASA) o FANS) a causa dell'aumentato rischio potenziale di sanguinamenti attribuibili alle interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.4).

Substrati del citocromo P450

In vitro, vortioxetina non ha mostrato un rilevante potenziale di inibizione o induzione degli isoenzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2).

A seguito di dosi multiple di vortioxetina, non sono stati osservati effetti inibitori in volontari sani, sugli enzimi del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazolo, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiolo, midazolam), CYP2B6 (bupropione), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarina), CYP1A2 (caffeina), or CYP2D6 (destrometorfano).

Non sono state osservate interazioni farmacodinamiche. Non è stato osservato un deficit significativo della funzione cognitiva, rispetto al placebo, relativamente a vortioxetina a seguito della co-somministrazione di una dose singola da 10 mg di diazepam. Non sono stati osservati effetti significativi sui livelli degli ormoni sessuali, rispetto al placebo, a seguito della co-somministrazione di vortioxetina con un contraccettivo orale combinato (etinil estradiolo 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Litio, triptofano

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti nel corso dell'esposizione allo steady-state di litio dopo co-somministrazione con dosi multiple di vortioxetina in volontari sani. Comunque, ci sono stati casi di aumento dell'effetto quando antidepressivi serotoninergici sono stati somministrati con litio o triptofano; pertanto, l'uso concomitante di vortioxetina con questi medicinali deve essere effettuato con cautela.

Interferenza con test di screening farmacologici nelle urine

Vi sono state segnalazioni di risultati falsi positivi in analisi delle urine con enzimi per il metadone nei pazienti che hanno assunto vortioxetina. Deve essere adottata cautela nell'interpretazione di risultati positivi nei test di screening farmacologici nelle urine, e dev'essere presa in considerazione una conferma mediante una tecnica di analisi alternativa (ad es. metodi cromatografici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di vortioxetina nelle donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sull'animale hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei neonati, a seguito di uso materno di medicinali serotoninergici nelle fasi finali della gravidanza, possono verificarsi i seguenti sintomi: difficoltà respiratorie, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà di nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti ad effetti da sospensione o da eccesso di attività serotoninergica. Nella

maggioranza dei casi, queste complicazioni sono iniziate immediatamente o precocemente (< 24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso degli SSRI in gravidanza, soprattutto nelle fasi finali, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Sebbene non siano stati eseguiti studi che abbiano esaminato l'associazione tra PPHN e trattamento con vortioxetina, questo rischio potenziale non può essere escluso in considerazione del relativo meccanismo d'azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Brintellix deve essere somministrata alle donne in gravidanza solo se i benefici previsti superano i potenziali rischi per il feto.

I dati osservazionali dimostrano l'esistenza di un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a un SSRI/SNRI nel mese precedente il parto. Sebbene non vi siano studi che hanno esplorato il nesso di causalità tra il trattamento con vortioxetina e la comparsa di emorragia postpartum, sussiste un potenziale rischio se si tiene conto del relativo meccanismo d'azione (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

I dati disponibili nell'animale hanno mostrato che vortioxetina/metaboliti di vortioxetina vengono escreti nel latte. È prevedibile che vortioxetina venga escretata nel latte umano (vedere paragrafo 5.3).

Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

Deve essere presa una decisione se sospendere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi dal trattamento con Brintellix tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio del trattamento per la donna.

Fertilità

Gli studi di fertilità nei ratti maschi e femmine non hanno mostrato effetti di vortioxetina sulla fertilità, la qualità dello sperma o sulle performance di accoppiamento (vedere paragrafo 5.3).

Casi clinici nell'uomo relativi all'uso di medicinali appartenenti alla classe farmacologica di antidepressivi correlata (SSRI), hanno mostrato un effetto sulla qualità dello sperma. Tale effetto è reversibile. Un effetto sulla fertilità umana non è stato osservato sino ad ora.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brintellix ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, poichè sono stati segnalati effetti collaterali come vertigini, i pazienti devono prestare attenzione nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari pericolosi, soprattutto all'inizio del trattamento con vortioxetina o in caso di variazioni di dose.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata la nausea.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). L'elenco si basa su informazioni di trial clinici e sull'esperienza post-marketing.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota*	Iperprolattinemia, in alcuni casi associata a galattorrea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota*	Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Sogni anomali
	Non nota*	Insonnia
	Non nota*	Agitazione, aggressività (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro
	Non comune	Tremore
	Non nota*	Sindrome da serotonina, Cefalea, Acatisia, Bruxismo, Trisma, Sindrome delle gambe senza riposo
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione annebbiata
	Raro	Midriasi (che può portare a glaucoma acuto ad angolo chiuso – vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Non comune	Rossore
	Non nota	Emorragia (inclusi contusione, ecchimosi, epistassi, sanguinamento gastrointestinale o vaginale)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, Stipsi, Vomito, Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, incluso prurito generalizzato Iperidrosi
	Non comune	Sudorazione notturna
	Non nota*	Angioedema, Orticaria Eruzione cutanea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota*	Sindrome da sospensione

* In base a casi post-commercializzazione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nausea

Le reazioni avverse sono state solitamente lievi o moderate e si sono verificate entro le prime due settimane di trattamento. Le reazioni sono state abitualmente transitorie e generalmente non hanno condotto all'interruzione della terapia. Le reazioni avverse gastrointestinali, quali la nausea, si sono presentate più frequentemente nelle donne che negli uomini.

Pazienti anziani

Per dosi ≥ 10 mg di vortioxetina una volta al giorno, il tasso di abbandono dagli studi è stato maggiore nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Per dosi da 20 mg di vortioxetina una volta al giorno, l'incidenza di nausea e costipazione è risultata maggiore nei pazienti di età ≥ 65 anni (42% e 15% rispettivamente) che nei pazienti di età < 65 anni (27% e 4% rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione sessuale

Negli studi clinici, la disfunzione sessuale è stata valutata utilizzando l'Arizona Sexual Experience Scale (ASEX). Dosi da 5 a 15 mg non hanno mostrato differenze rispetto al placebo. La dose da 20 mg di vortioxetina è stata, invece, associata ad un aumento delle disfunzioni sessuali (TESD) (vedere paragrafo 5.1). L'esperienza post-marketing ha riscontrato casi di disfunzione sessuale con dosi di vortioxetina inferiori a 20 mg.

Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni o più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in pazienti che ricevono prodotti medicinali appartenenti alle classi farmacologiche di antidepressivi correlate (SSRI o triciclici). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto e non è noto se il rischio si associ anche a vortioxetina.

Popolazione pediatrica

Un totale di 304 bambini di età compresa tra 7 e 11 anni e 308 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da disturbo depressivo maggiore (MDD) è stato trattato con vortioxetina in due studi in doppio cieco controllati con placebo, rispettivamente. In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina nei bambini e negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per una maggiore incidenza di episodi di dolore addominale e di una maggiore incidenza di ideazione suicidaria riportata specificamente negli adolescenti rispetto agli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Due studi di estensione in aperto a lungo termine sono stati condotti con dosi di vortioxetina comprese tra 5 e 20 mg/die per un periodo di trattamento di 6 mesi (N=662) e 18 mesi (N=94), rispettivamente. Nel complesso, il profilo di sicurezza e di tollerabilità di vortioxetina nella popolazione pediatrica dopo un uso a lungo termine è stato comparabile a quanto osservato dopo un uso a breve termine.

Sintomi alla sospensione del trattamento con vortioxetina

Negli studi clinici, sono stati sistematicamente valutati i sintomi da sospensione dopo la brusca interruzione del trattamento con vortioxetina. Non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante rispetto al placebo nell'incidenza o nella natura dei sintomi da sospensione dopo il trattamento con vortioxetina (vedere paragrafo 5.1). Casi caratterizzati da sintomi da sospensione sono stati riscontrati durante l'esperienza post-marketing e hanno incluso sintomi quali capogiri, cefalea, disturbi della sensibilità (inclusi parestesia, sensazione di scosse elettriche), disturbi del sonno (inclusa insonnia), nausea e/o vomito, ansia, irritabilità, agitazione, stanchezza e tremore. Questi sintomi possono manifestarsi entro la prima settimana di sospensione del trattamento con vortioxetina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'ingestione di vortioxetina durante gli studi clinici, nel dosaggio compreso tra 40 mg e 75 mg, ha causato un aggravamento delle seguenti reazioni avverse: nausea, capogiro posturale, diarrea, fastidio addominale, prurito generalizzato, sonnolenza e rossore.

L'esperienza post-marketing riguarda principalmente sovradosaggi di vortioxetina fino a 80 mg. Nella maggior parte dei casi, non è stato riferito alcun sintomo o solo sintomi lievi. I sintomi riferiti con maggiore frequenza sono stati nausea e vomito.

Esiste esperienza limitata relativa ai sovradosaggi di vortioxetina superiori a 80 mg. A seguito di dosaggi diverse volte superiori all'intervallo di dosi terapeutico, sono stati riferiti eventi di convulsioni e sindrome serotoninergica.

La gestione del sovradosaggio si deve basare sul trattamento dei sintomi clinici e sul relativo monitoraggio. E' raccomandato un monitoraggio medico in ambito specialistico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici; Altri antidepressivi, codice ATC: N06AX26

Meccanismo d'azione

Si ritiene che il meccanismo d'azione di vortioxetina correli con la sua attività diretta di modulazione dei recettori serotoninergici e inibizione del trasportatore della serotonina (5-HT). Dati preclinici indicano che vortioxetina è un antagonista dei recettori 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1B}, un agonista dei recettori 5-HT_{1A} e un inibitore del trasportatore della serotonina, portando ad una modulazione della neurotrasmissione in diversi sistemi, incluso principalmente quello della serotonina ma probabilmente anche quelli della noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, acido γ -amminobutirrico (GABA) e glutammato. Questa attività multimodale è considerata responsabile degli effetti antidepressivo ed ansiolitico-simile e del miglioramento della funzione cognitiva, di apprendimento e della memoria asservati con vortioxetina negli studi su animali. Tuttavia il preciso contributo dei singoli *target* al profilo farmacodinamico osservato non è chiaro e deve essere esercitata cautela quando si estrapolano i dati sull'animale direttamente all'uomo.

Nell'uomo sono stati condotti due studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) usando ligandi del trasportatore 5-HT (¹¹C-MADAM o ¹¹C-DASB) per quantificare l'occupazione del trasportatore 5-HT nel cervello a differenti livelli di dose. L'occupazione media del trasportatore 5-HT nei nuclei del rafe è stata approssimativamente del 50% a 5 mg/die, 65% a 10 mg/die e di oltre l'80% a 20 mg/die.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di vortioxetina sono state studiate in un programma clinico che ha incluso più di 6.700 pazienti, dei quali più di 3.700 trattati con vortioxetina in studi a breve termine (≤ 12 settimane) sul disturbo depressivo maggiore (MDD). Per valutare l'efficacia a breve termine di vortioxetina nel MDD negli adulti (inclusi gli anziani), sono stati condotti 12 studi in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 6-8 settimane, a dosi fisse. L'efficacia di vortioxetina è stata dimostrata in 9 studi su 12, con almeno un gruppo di dosaggio che ha mostrato almeno una differenza di 2 punti, rispetto al placebo, al punteggio totale della Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) o della Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D₂₄). Questo è stato supportato in termini di rilevanza clinica dalla proporzione di pazienti che ha raggiunto la risposta clinica e la remissione e dal miglioramento dei punteggi della Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). L'efficacia di vortioxetina è aumentata con l'incremento della dose.

L'effetto nei singoli studi è stato supportato dalla metanalisi (MMRM) del cambiamento medio del punteggio totale della MADRS dal basale alla settimana 6/8, negli studi a breve termine, controllati verso placebo negli adulti. Nella metanalisi, la differenza media complessiva rispetto al placebo negli studi è stata statisticamente significativa: -2,3 punti (p = 0,007), -3,6 punti (p < 0,001) e -4,6 punti (p < 0,001) rispettivamente per i dosaggi da 5, 10 e 20 mg/die; la dose da 15 mg/die non si è differenziata

dal placebo nella metanalisi ma la differenza media rispetto al placebo è stata di -2,6 punti. L'efficacia di vortioxetina è supportata dall'analisi aggregata dei dati di pazienti che hanno risposto al trattamento, nella quale la proporzione di tali pazienti andava dal 46% al 49% per vortioxetina rispetto al 34% per il placebo ($p < 0,01$; analisi (*non-response imputation* (NRI))).

Inoltre, vortioxetina, nell'intervallo di dose 5-20 mg/die, ha mostrato efficacia sull'ampio range di sintomi depressivi (valutati dal miglioramento di tutti i singoli item della MADRS).

L'efficacia di vortioxetina 10 o 20 mg/die è stata, inoltre, dimostrata in uno studio della durata di 12 settimane, in doppio cieco, a dose flessibile, di confronto rispetto ad agomelatina 25 o 50 mg/die in pazienti affetti da MDD.

Vortioxetina è risultata statisticamente significativamente migliore rispetto ad agomelatina, come misurato attraverso il miglioramento del punteggio totale della MADRS e supportato dalla rilevanza clinica dimostrata dalla proporzione di pazienti che hanno risposto al trattamento e di pazienti che hanno raggiunto la remissione e dal miglioramento della scala clinical global impression-Improvement (CGI-I).

Mantenimento

Il mantenimento dell'effetto antidepressivo è stato dimostrato in uno studio di prevenzione delle ricadute. I pazienti, in remissione dopo un iniziale periodo di trattamento di 12 settimane in aperto con vortioxetina, sono stati randomizzati a vortioxetina 5 o 10 mg/die o placebo e tenuti sotto osservazione per eventuali ricadute nel corso di un periodo in doppio cieco di almeno 24 settimane (da 24 a 64 settimane). Vortioxetina è risultata superiore ($p=0,004$) al placebo nella misura di esito primaria, il tempo di ricaduta del MDD, con un hazard ratio di 2,0; ciò significa che il rischio di ricaduta è stato due volte più elevato nel gruppo placebo che nel gruppo vortioxetina.

Anziani

Nello studio di 8 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a dosi fisse in pazienti depressi anziani (età ≥ 65 anni, $n=451$, 156 dei quali erano trattati con vortioxetina), vortioxetina 5 mg/die è risultata superiore al placebo in termini di miglioramento dei punteggi totali della MADRS e dell'HAM-D₂₄. L'effetto osservato con vortioxetina è stato di 4,7 punti di differenza rispetto al placebo nel punteggio totale della MADRS alla settimana 8 (analisi MMRM).

Pazienti con depressione grave o con depressione e livelli elevati di sintomi d'ansia

Nei pazienti depressi gravi (punteggio MADRS totale basale ≥ 30) e in pazienti depressi con livelli elevati di sintomi d'ansia (punteggio HAM-A totale basale ≥ 20), vortioxetina si è dimostrata efficace anche negli studi a breve termine negli adulti [la differenza media complessiva rispetto al placebo nel punteggio totale della MADRS alla settimana 6/8 è andata, rispettivamente, da 2,8 a 7,3 punti e da 3,6 a 7,3 punti (analisi MMRM)]. Nello studio specifico sugli anziani, vortioxetina è risultata efficace anche in questi pazienti.

Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato anche dimostrato in questa popolazione di pazienti nello studio a lungo termine di prevenzione delle ricadute.

Effetti di vortioxetina sui punteggi di: Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA)(misurazioni oggettive), Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) e Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ)(misurazioni soggettive)

L'efficacia di vortioxetina (5-20 mg/die) in pazienti con MDD è stata valutata in 2 studi su pazienti adulti e in 1 studio, a breve termine, su pazienti anziani, controllati verso placebo.

Vortioxetina ha avuto un effetto statisticamente significativo rispetto al placebo, utilizzando il Digit Symbol Substitution Test (DSST), compreso tra $\Delta = 1.75$ ($p = 0.019$) e 4.26 ($p < 0.0001$) nei 2 studi negli adulti e $\Delta = 2.79$ ($p = 0.023$) nello studio sugli anziani. Nella meta-analisi (ANCOVA, LOCF) delle variazioni medie rispetto al basale del numero dei simboli corretti del DSST in tutti i 3 studi,

vortioxetina si è differenziata rispetto al placebo ($p < 0.05$) con un effect size standardizzato di 0.35. Quando aggiustato per le variazioni della MADRS, il punteggio totale nelle meta-analisi degli stessi studi ha dimostrato che vortioxetina si differenziava dal placebo ($p < 0.05$), con un effect size standardizzato di 0.24.

Uno studio ha valutato l'effetto di vortioxetina sulla capacità di funzionamento mediante la University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetina si è statisticamente differenziata dal placebo con risultati di 8.0 punti per vortioxetina rispetto a 5.1 punti per il placebo ($p = 0.0003$).

In uno studio, vortioxetina si è dimostrata superiore al placebo nelle misurazioni dei parametri soggettivi, valutati utilizzando il Perceived Deficits Questionnaire con risultati di -14.6 per vortioxetina e -10.5 per il placebo ($p = 0.002$). Vortioxetina non si è differenziata dal placebo nelle misurazioni dei parametri soggettive quando valutata utilizzando il Cognitive and Physical Functioning Questionnaire con risultati di -8.1 per vortioxetina rispetto a -6.9 per placebo ($p = 0.086$).

Tollerabilità e sicurezza

La sicurezza e la tollerabilità di vortioxetina sono state stabilite in studi a breve e a lungo termine a dosi comprese tra 5 e 20mg/die. Per informazioni sugli effetti indesiderati, vedere il paragrafo 4.8.

Vortioxetina non ha aumentato l'incidenza di insonnia o sonnolenza rispetto al placebo.

Negli studi clinici a breve e lungo termine, controllati verso placebo, sono stati sistematicamente valutati i potenziali sintomi da sospensione dopo la brusca interruzione del trattamento con vortioxetina. Non sono risultate differenze clinicamente rilevanti rispetto al placebo nell'incidenza o nella natura dei sintomi da sospensione negli studi con vortioxetina sia a breve (6-12 settimane) che a lungo termine (24-64 settimane).

L'incidenza delle reazioni avverse sessuali spontaneamente riferite è stata bassa e simile al placebo negli studi clinici con vortioxetina a breve e lungo termine. Negli studi nei quali è stata usata la Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), l'incidenza di disfunzioni sessuali emergenti durante il trattamento (TESD) ed il punteggio totale dell'ASEX non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti rispetto al placebo relativamente ai sintomi di disfunzione sessuale, alle dosi da 5 a 15 mg/die di vortioxetina. Per la dose da 20 mg/die, è stato visto un aumento dei TESSD rispetto al placebo (una differenza di incidenza del 14,2%, IC al 95% [1,4; 27,0]).

L'effetto di vortioxetina sulla funzione sessuale è stato ulteriormente valutato nel corso di uno studio comparativo di 8 settimane in doppio cieco, a dosi flessibili ($n = 424$) contro escitalopram in pazienti trattati per almeno 6 settimane con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) (citalopram, paroxetina o sertralina), con un basso livello di sintomi depressivi ($CGI-S \leq 3$ al basale) e TESSD indotti dal precedente trattamento con SSRI. Vortioxetina 10-20 mg/die presentava, da un punto di vista statistico, un TESSD significativamente più basso rispetto a escitalopram 10-20 mg/die come misurato dalla variazione del punteggio totale del CSFQ-14 (2,2 punti, $p = 0,013$) alla settimana 8. La percentuale dei rispondenti non è risultata significativamente differente nel gruppo trattato con vortioxetina (162 (74,7%)) rispetto al gruppo sottoposto a escitalopram (137 (66,2%)) alla settimana 8 (OR 1,5 $p = 0,057$). L'effetto antidepressivo è stato mantenuto in entrambi i gruppi di trattamento.

Vortioxetina, rispetto al placebo, non ha avuto effetti sul peso corporeo, sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa negli studi clinici a breve e a lungo termine.

Non sono state osservate variazioni significative delle condizioni epatiche o renali durante gli studi clinici.

Vortioxetina non ha mostrato effetti clinicamente significativi sui parametri elettrocardiografici, compresi gli intervalli QT, QTc, PR e QRS, in pazienti con MDD. In uno studio specifico sul QTc

(thorough QTc study) in volontari sani a dosi fino a 40 mg/die, non è stato osservato un potenziale effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc.

Popolazione pediatrica

Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a breve termine, a dose fissa (vortioxetina 10 mg/die e 20 mg/die), con riferimento attivo (fluoxetina), volti a valutare l'efficacia e la sicurezza sono stati condotti, rispettivamente, su bambini di età compresa tra 7 e 11 anni affetti da MDD e su adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da MDD. Gli studi hanno compreso un periodo di induzione con placebo in singolo cieco della durata di 4 settimane con intervento psicosociale standardizzato (pazienti trattati nello studio sui bambini N=677, nello studio sugli adolescenti N=777); solo i pazienti che non hanno risposto durante il periodo di induzione sono stati randomizzati (studio sui bambini, N=540, studio sugli adolescenti N=616).

Nello studio sui bambini di età compresa tra 7 a 11 anni, in base al punteggio totale della scala di valutazione della depressione dei bambini rivista (Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R), l'effetto medio delle due dosi di vortioxetina di 10 e 20 mg/die non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto al placebo alla settimana 8, né il riferimento attivo (fluoxetina 20 mg/die), né le dosi singole di vortioxetina (10 e 20 mg/die) hanno mostrato una differenza nominalmente significativa rispetto al placebo. In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina nei bambini è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per la maggiore incidenza di episodi di dolore addominale riportata nei bambini. L'interruzione a causa di eventi avversi è stata del 2,0% nei pazienti trattati con vortioxetina 20 mg/die, dell'1,3% per vortioxetina 10 mg/die, 0,7% per il placebo; nei pazienti in trattamento con fluoxetina non è stato necessario interrompere il trattamento. Gli eventi avversi più comunemente riportati nei gruppi trattati con vortioxetina sono stati nausea, cefalea, vomito, capogiro e dolore addominale. L'incidenza di nausea, vomito e dolore addominale è stata più elevata nei gruppi trattati con vortioxetina che nel gruppo placebo. L'ideazione e il comportamento suicidario sono stati segnalati come eventi avversi sia durante il periodo di induzione di 4 settimane in singolo cieco (placebo 2/677 [0,3%]), sia durante il periodo di trattamento di 8 settimane (vortioxetina 10 mg/die 1/149 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). Inoltre, l'evento 'pensieri suicidari attivi aspecifici' è stato riportato nella scala C-SSRS in 5 pazienti durante il periodo di trattamento di 8 settimane (vortioxetina 20 mg/die 1/153 [0,7%], nel gruppo placebo 1/153 [0,7%] e nel gruppo trattato con fluoxetina 3/82 [3,7%]). L'ideazione e il comportamento suicidario misurati dalla scala della Columbia University per la valutazione della gravità del rischio di suicidio (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) sono stati simili in tutti i gruppi di trattamento.

Negli studi su adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, in base al punteggio totale della scala di valutazione della depressione dei bambini rivista (CDRS-R), né 10 mg/die né 20 mg/die di vortioxetina sono stati superiori al placebo in maniera statisticamente significativa. Il riferimento attivo (fluoxetina 20 mg/die) si è distinto statisticamente dal placebo sul punteggio totale della scala CDRS-R. In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per la maggiore incidenza riportata negli adolescenti rispetto agli adulti di episodi di dolore addominale e di ideazione suicidaria. L'interruzione a causa di eventi avversi (per lo più dovuta a ideazioni suicidarie, nausea e vomito) è stata più elevata nei pazienti trattati con vortioxetina 20 mg/die (5,6%) rispetto a vortioxetina 10 mg/die (2,7%), fluoxetina (3,3%) e placebo (1,3%). Gli eventi avversi più comunemente riportati nei gruppi di trattamento con vortioxetina sono stati nausea, vomito e cefalea. L'ideazione e il comportamento suicidario sono stati segnalati come eventi avversi sia durante il periodo di induzione di 4 settimane in singolo cieco [placebo 13/777 (1,7%)], sia durante il periodo di 8 settimane di trattamento [vortioxetina 10 mg/die 2/147 (1,4%), vortioxetina 20 mg/die 6/161 (3,7%), fluoxetina 6/153 (3,9%), placebo 0/154 (0%)]. L'ideazione e il comportamento suicidario misurati dalla scala C-SSRS sono stati simili in tutti i gruppi di trattamento.

Brintellix non deve essere usato nei pazienti pediatrici (inferiore a 18 anni di età) affetti da disturbo depressivo maggiore (vedere paragrafo 4.2).

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi nel disturbo depressivo maggiore con vortioxetina nei bambini di età inferiore ai 7 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Vortioxetina è assorbita lentamente ma in modo adeguato dopo somministrazione orale ed il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro le 7 e le 11 ore. Dopo somministrazioni multiple di 5, 10 o 20 mg/die, sono stati osservati valori medi di C_{max} tra 9 e 33 ng/mL. La biodisponibilità assoluta è del 75%. Non sono stati osservati effetti del cibo sui parametri farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_{ss}) è 2.600 L, indice di un'estensiva distribuzione extravascolare. Vortioxetina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (tra 98 e 99%) ed il legame appare indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di vortioxetina.

Biotrasformazione

Vortioxetina è estensivamente metabolizzata a livello epatico, primariamente tramite ossidazione, catalizzata dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9, e successiva coniugazione con acido glucuronico.

Non sono stati osservati in studi di interazione farmaco-farmaco effetti, da parte di vortioxetina, di inibizione o induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5). Vortioxetina è un debole substrato ed inibitore della P-gp.

Il principale metabolita di vortioxetina è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione e la clearance orale sono rispettivamente di 66 ore e 33 L/h. Circa 2/3 dei metaboliti inattivi di vortioxetina sono escreti nelle urine e circa 1/3 nelle feci. Solo quantitativi irrilevanti di vortioxetina sono escreti nelle feci. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* sono raggiunte in circa 2 settimane.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica è lineare e indipendente dal tempo negli ambiti di dose studiati (da 2,5 a 60 mg/die).

In accordo con l'emivita, l'indice di accumulo è tra 5 e 6 in base all' AUC_{0-24h} a seguito di dosi multiple comprese tra 5 e 20 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei soggetti sani anziani (età ≥ 65 anni; N=20) l'esposizione a vortioxetina è aumentata fino al 27% (C_{max} e AUC) rispetto ai soggetti sani giovani di controllo (età ≤ 45 anni) dopo dosi multiple da 10 mg/die. La dose minima efficace da 5 mg di vortioxetina una volta al giorno deve essere sempre utilizzata come dose iniziale nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 4.2). Comunque deve

essere esercitata cautela quando si prescrivono a pazienti anziani dosi superiori a 10 mg di vortioxetina una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, un'insufficienza renale valutata con la formula di Cockcroft-Gault (lieve, moderata o grave; n=8 per gruppo) ha causato un modesto incremento di esposizione (fino al 30%), rispetto ai controlli sani. In pazienti con malattia renale terminale, solo una piccola frazione di vortioxetina è stata persa durante la dialisi (AUC e C_{max} sono stati 13% e 27% inferiori, rispettivamente; n=8) dopo una singola dose di vortioxetina. Non sono necessari aggiustamenti di dose sulla base della funzione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

La farmacocinetica nei soggetti (N = 6-8) con insufficienza epatica lieve, moderata o grave (criteri di Child-Pugh A, B o C, rispettivamente) è stata confrontata con volontari sani. Le variazioni dell'AUC sono state meno del 10% inferiori nei soggetti affetti da insufficienza epatica lieve o moderata e del 10% superiori in quelli affetti da insufficienza epatica grave. Le variazioni del C_{max} sono state inferiori di meno del 25% in tutti i gruppi. Non sono necessari aggiustamenti di dose in base alla funzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Genotipi per il CYP2D6

Le concentrazioni plasmatiche di vortioxetina sono state circa il doppio nei metabolizzatori lenti CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori rapidi. La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4/2C9 a metabolizzatori lenti del CYP2D6 può potenzialmente risultare in una maggiore esposizione (vedere paragrafo 4.5).

Nei metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6, le concentrazioni plasmatiche di vortioxetina 10 mg/die sono state comprese tra quelle ottenute nei metabolizzatori rapidi a 5 mg/die e 10 mg/die.

In relazione alla risposta individuale, può essere considerato un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di vortioxetina in pazienti pediatriche con disturbo depressivo maggiore in seguito a somministrazione orale di 5-20 mg una volta al giorno è stata caratterizzata utilizzando analisi di modellizzazione della popolazione basate sui dati di uno studio farmacocinetico (7-17 anni) e di due studi di efficacia e sicurezza (7-17 anni). La farmacocinetica di vortioxetina nei pazienti pediatriche era simile a quella osservata nei pazienti adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di vortioxetina negli studi di tossicità generale nel topo, nel ratto e nel cane è stata associata principalmente a segni clinici correlati con il Sistema Nervoso Centrale. Questi hanno compreso salivazione (ratto e cane), dilatazione pupillare (cane) e due episodi di convulsioni nei cani nel programma di studio di tossicità generale. È stata stabilita una soglia di assenza di effetti con riferimento alle convulsioni con un corrispondente margine di sicurezza di 5, considerando la dose terapeutica massima raccomandata di 20 mg/die. Gli organi bersaglio di tossicità sono stati ristretti al rene (ratto) e al fegato (topo e ratto). Le variazioni del rene nei ratti (glomerulonefrite, ostruzione tubulare renale, materiale cristallino nel tubulo renale) e nel fegato di topi e ratti (ipertrofia epatocellulare, necrosi degli epatociti, iperplasia dei dotti biliari, materiale cristallino nei condotti biliari) sono state osservate con esposizioni di più di 10 volte (topi) e 2 volte (ratti) l'esposizione umana alla massima dose terapeutica raccomandata di 20 mg / die. Queste rilevazioni sono state principalmente attribuite all'ostruzione, da parte di materiale cristallino correlato alla vortioxetina specifico per i roditori, dei tubuli renali e dei dotti biliari, rispettivamente, e si ritengono a basso rischio per l'uomo.

Vortioxetina non è risultata genotossica nella batteria di test standard *in vitro* ed *in vivo*.

In base ai risultati degli studi convenzionali a 2 anni di carcinogenicità nel topo o nel ratto, non si ritiene che vortioxetina possa determinare un rischio di carcinogenicità nell'uomo.

Vortioxetina non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto, sulle performance di accoppiamento, sugli organi riproduttivi o sulla morfologia e motilità dello sperma. Vortioxetina non è risultata teratogena nei ratti o nei conigli ma è stata osservata tossicità riproduttiva in termini di effetti sul peso del feto ed un ritardo dell'ossificazione nel ratto ad esposizioni di più di 10 volte l'esposizione umana alla massima dose terapeutica raccomandata di 20 mg/die. Effetti simili sono stati visti nel coniglio ad esposizioni sub-terapeutiche.

In studi pre e post-natali nel ratto, vortioxetina è risultata associata ad accresciuta mortalità dei cuccioli, riduzione della crescita del peso corporeo e ritardato sviluppo del cucciolo a dosi che non causano tossicità materna e con esposizioni simili a quelle ottenute nell'uomo dopo somministrazione di vortioxetina a 20 mg/die (vedere paragrafo 4.6).

Materiale correlato a vortioxetina è risultato distribuito nel latte di ratti allattanti (vedere paragrafo 4.6).

In studi di tossicità giovanile nel ratto, tutti i risultati correlati al trattamento con vortioxetina sono risultati coerenti con quelli rilevati negli animali adulti.

Gli studi di valutazione dei rischi ambientali hanno mostrato che la vortioxetina ha il potenziale di essere persistente, bioaccumulativa e tossica per l'ambiente (rischio per gli organismi acquatici). Tuttavia, la dose raccomandata di vortioxetina è considerata avere un rischio trascurabile per l'ambiente acquatico e terrestre (vedere il paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Brintellix 5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Macrogol 400
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

Brintellix 10 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Macrogol 400
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Brintellix 15 mg compresse rivestite con film
Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Macrogol 400
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Brintellix 20 mg compresse rivestite con film
Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Macrogol 400
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Brintellix 5 mg compresse rivestite con film Blister: trasparente; blister di PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 14, 28 e 98 compresse rivestite con film.

Blister perforati divisibili in dosi unitarie: PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 56 x 1 e 98 x 1 compresse rivestite con film. Confezione multipla contenente 126 (9x14) e 490 (5 x (98 x 1)) compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE).
Confezioni da 100 e 200 compresse rivestite con film.

Brintellix 10 mg compresse rivestite con film
Blister: trasparente; blister di PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 7, 14, 28, 56 e 98 compresse rivestite con film.

Blister perforati divisibili in dosi unitarie: PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 56 x 1 e 98 x 1 compresse rivestite con film.
Confezione multipla contenente 126 (9x14) e 490 (5 x (98 x 1)) compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE).
Confezioni da 100 e 200 compresse rivestite con film.

Brintellix 15 mg compresse rivestite con film
Blister: trasparente; blister di PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 14, 28, 56 e 98 compresse rivestite con film.

Blister perforati divisibili in dosi unitarie: PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 56 x 1 e 98 x 1 compresse rivestite con film.
Confezione multipla contenente 490 (5 x (98 x 1)) compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE).
Confezioni da 100 e 200 compresse rivestite con film.

Brintellix 20 mg compresse rivestite con film
Blister: trasparente; blister di PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 14, 28, 56 e 98 compresse rivestite con film.

Blister perforati divisibili in dosi unitarie: PVC/PVdC/alluminio.
Confezioni da 56 x 1 e 98 x 1 compresse rivestite con film.
Confezione multipla contenente 126 (9x14) e 490 (5 x (98 x 1)) compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE).
Confezioni da 100 e 200 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo prodotto medicinale può costituire un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottliavej 9
2500 Valby
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Brintellix 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/891/001-007
EU/1/13/891/037-038

Brintellix 10 mg compresse rivestite con film
EU/1/13/891/008-017
EU/1/13/891/039

Brintellix 15 mg compresse rivestite con film
EU/1/13/891/018-026

Brintellix 20 mg compresse rivestite con film
EU/1/13/891/027-035
EU/1/13/891/040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2013
Data del rinnovo più recente: 20 Novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brintellix 20 mg/mL gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene vortioxetina (D,L)-lattato equivalente a 20 mg di vortioxetina (vortioxetine).

Ogni goccia contiene vortioxetina (D,L)-lattato equivalente a 1 mg di vortioxetina.

Eccipiente con effetti noti: ogni goccia contiene 4,25 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

Soluzione limpida, da quasi incolore a giallina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brintellix è indicato per il trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale e raccomandata di Brintellix per gli adulti con meno di 65 anni di età è 10 mg di vortioxetina una volta al giorno.

In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere incrementata fino ad un massimo di 20 mg di vortioxetina una volta al giorno o ridotta ad un minimo di 5 mg di vortioxetina una volta al giorno.

5 mg corrispondono a 5 gocce.

10 mg corrispondono a 10 gocce.

15 mg corrispondono a 15 gocce.

20 mg corrispondono a 20 gocce.

Dopo la risoluzione dei sintomi depressivi, è raccomandato continuare il trattamento per almeno 6 mesi al fine di consolidare la risposta antidepressiva.

Interruzione del trattamento

Può essere considerata una riduzione graduale della dose per prevenire l'insorgenza di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per fornire raccomandazioni specifiche per un regime posologico di riduzione per i pazienti in terapia con Brintellix.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

La minima dose efficace di 5 mg di vortioxetina una volta al giorno deve sempre essere utilizzata come dose iniziale per i pazienti di età ≥ 65 anni. Deve essere osservata cautela quando si trattano pazienti di età ≥ 65 anni con dosi superiori a 10 mg di vortioxetina una volta al giorno, rispetto ai quali i dati sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450

In base alla risposta individuale del paziente, devono essere prese in considerazione dosi inferiori di vortioxetina nel caso in cui venga aggiunto al trattamento con vortioxetina un potente inibitore del CYP2D6 (es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) (vedere paragrafo 4.5).

Induttori del citocromo P450

In base alla risposta individuale del paziente, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose di vortioxetina nel caso in cui venga aggiunto al trattamento con vortioxetina un induttore ad ampio raggio del citocromo P450 (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Brintellix non deve essere usato nei pazienti pediatrici (di età inferiore ai 18 anni) affetti da disturbo depressivo maggiore (MDD) in quanto non è stata dimostrata l'efficacia (vedere paragrafo 5.1). La sicurezza di Brintellix nei pazienti pediatrici è descritta nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Insufficienza renale o epatica

Non sono necessari aggiustamenti di dose in base alla funzione renale o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Brintellix è per uso orale.

Le gocce orali possono essere assunte con o senza cibo.

Le gocce possono essere miscelate con acqua, succhi o altre bevande non alcoliche.

La bottiglia deve essere completamente capovolta. Se non esce nessuna goccia, è possibile picchiare leggermente la bottiglia per avviare il flusso.



4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di inibitori non selettivi delle monoamino ossidasi (IMAO) o inibitori selettivi delle MAO-A (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso nella popolazione pediatrica

Brintellix non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni affetti da MDD in quanto non è stata dimostrata l'efficacia (vedere paragrafo 5.1). In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina nei bambini e negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per una maggiore incidenza di episodi di dolore addominale e una maggiore incidenza di ideazione suicidaria riportata specialmente negli adolescenti rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8 e 5.1). In studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi, sono stati osservati, con frequenza superiore rispetto ai soggetti trattati con placebo, comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) e ostilità (prevalentemente aggressioni, comportamenti oppositivi, rabbia).

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un rischio aumentato di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste finché non si verifica una remissione significativa. Poiché un miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o per un periodo più lungo, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a miglioramento avvenuto. È noto nella pratica clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi iniziali di guarigione.

È noto che i pazienti con storia di eventi correlati al suicidio o che presentano un grado significativo di ideazione suicidaria, prima dell'inizio della terapia hanno un rischio elevato di avere pensieri suicidari o commettere tentativi di suicidio e devono quindi ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. Una metanalisi di studi con antidepressivi, controllati verso placebo, in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti con meno di 25 anni.

Il trattamento deve essere accompagnato da una attenta supervisione dei pazienti ed in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e a seguito di cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere informati circa la necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamenti o pensieri suicidari e cambiamenti inusuali nel comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico qualora questi sintomi si presentassero.

Convulsioni

Le convulsioni sono un rischio potenziale degli antidepressivi. Pertanto, vortioxetina va introdotta con cautela in pazienti che hanno una storia di convulsioni o in pazienti con epilessia instabile (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento deve essere sospeso in tutti i pazienti che sviluppano convulsioni o in quelli con frequenza di convulsioni aumentata.

Sindrome Serotoninergica (SS) o Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La Sindrome Serotoninergica (SS) o la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), condizioni potenzialmente pericolose per la vita, possono verificarsi con vortioxetina. Il rischio di SS o SNM è maggiore con l'uso concomitante di principi attivi serotoninergici (inclusi gli oppiacei e i triptani), di medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (inclusi gli IMAO), di antipsicotici ed altri antagonisti della dopamina. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di SS o SNM (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della SS comprendono alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es. tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia) aberrazioni neuromuscolari (es. iperreflessia, mancanza di coordinazione) e/o sintomi gastroenterici (es. nausea,

vomito, diarrea). Se si dovessero presentare, il trattamento con vortioxetina va sospeso immediatamente e deve essere introdotto un trattamento sintomatico.

Mania/ipomania

Vortioxetina va usata con cautela nei pazienti con storia di mania/ipomania e deve essere sospesa nei pazienti che virano alla fase maniacale.

Aggressività/agitazione

I pazienti trattati con antidepressivi, inclusa la vortioxetina, possono inoltre provare rabbia, aggressività, agitazione e irritabilità. Le condizioni del paziente e il suo stato di malattia devono essere strettamente monitorati. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere avvertiti di consultare un medico in caso emergano comportamenti aggressivi o stati di agitazione, o qualora tali comportamenti si aggravino.

Emorragia

Anomalie di sanguinamento quali ecchimosi, porpora ed altri eventi emorragici, come sanguinamenti gastroenterici o ginecologici sono stati segnalati raramente con l'utilizzo di antidepressivi ad azione serotoninergica, inclusa la vortioxetina. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum; tale rischio potrebbe riguardare anche vortioxetina (vedere paragrafo 4.6). Si suggerisce cautela nei pazienti che assumono anticoagulanti e/o farmaci noti per interferire con la funzionalità piastrinica [es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggioranza degli antidepressivi triciclici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), acido acetilsalicilico (ASA)] (vedere paragrafo 4.5) e in pazienti con tendenza al sanguinamento / disturbi emorragici noti.

Iponatremia

E' stata riportata raramente iponatremia, probabilmente dovuta a secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH) in corso di trattamento con antidepressivi ad effetto serotoninergico (gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, SSRI e della serotonina-noradrenalina, SNRI). Deve essere osservata cautela nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti affetti da cirrosi epatica o pazienti trattati contemporaneamente con prodotti medicinali noti per causare iponatremia. In pazienti con iponatremia sintomatica, deve essere considerata la sospensione di vortioxetina e deve essere introdotto un appropriato intervento medico.

Glaucoma

È stata segnalata midriasi associata all'uso di antidepressivi, inclusa la vortioxetina. Tale effetto midriatico ha il potenziale di restringere l'angolo dell'occhio con conseguente aumento della pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso. Si consiglia cautela nel prescrivere vortioxetina a pazienti con aumentata pressione intraoculare, o a coloro che sono a rischio di glaucoma acuto ad angolo stretto.

Anziani

I dati circa l'utilizzo di Brintellix nei pazienti anziani affetti da episodi depressivi maggiori sono limitati. Di conseguenza deve essere adottata cautela quando si trattano pazienti di età ≥ 65 anni con dosi superiori a 10 mg di vortioxetina una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Insufficienza renale o epatica

Data la vulnerabilità dei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica e poiché i dati sull'utilizzo di Brintellix in queste sottopopolazioni sono limitati, deve essere osservata cautela quando si trattano questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene 85 mg di alcol (etanolo 96%) in ogni mL, equivalente a 10,1% v/v.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vortioxetina è ampiamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso il processo di ossidazione catalizzato dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9 (vedere paragrafo 5.2).

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su vortioxetina

Inibitori irreversibili non selettivi delle MAO

A causa del rischio di Sindrome Serotoninergica, vortioxetina è controindicata in qualsiasi associazione con gli inibitori irreversibili non selettivi delle MAO. Vortioxetina non deve essere iniziata per almeno 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile non selettivo. Vortioxetina deve essere sospesa da almeno 14 giorni prima di iniziare il trattamento con un inibitore irreversibile non selettivo delle MAO (vedere paragrafo 4.3).

Inibitore reversibile selettivo delle MAO-A (moclobemide)

L'associazione di vortioxetina con un inibitore reversibile selettivo delle MAO-A, come moclobemide, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Qualora si dovesse dimostrare necessaria questa associazione, il medicinale aggiunto deve essere somministrato ad una dose minima e sotto attento monitoraggio clinico per il rischio di Sindrome Serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Inibitore reversibile non selettivo delle MAO (linezolid)

L'associazione di vortioxetina con un debole inibitore reversibile non selettivo delle MAO, quale l'antibiotico linezolid, è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Qualora si dovesse dimostrare necessaria questa associazione, il medicinale aggiunto deve essere somministrato ad una dose minima e sotto attento monitoraggio clinico per il rischio di Sindrome Serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori irreversibili selettivi delle MAO-B (selegilina, rasagilina)

Malgrado sia atteso un rischio minore di Sindrome Serotoninergica con gli inibitori selettivi delle MAO-B, rispetto agli inibitori delle MAO-A, la associazione di vortioxetina con inibitori irreversibili delle MAO-B, quali selegilina e rasagilina, deve essere somministrata con cautela. Qualora venisse effettuata questa associazione, è necessario un attento monitoraggio del rischio di Sindrome Serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali serotoninergici

La co-somministrazione di medicinali ad effetto serotoninergico es. oppiacei (incluso tramadolo) e triptani (incluso sumatriptan), può indurre Sindrome Serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Erba di San Giovanni

La concomitante somministrazione di antidepressivi con effetto serotoninergico e preparati a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), può determinare una maggiore incidenza di reazioni avverse compresa la Sindrome Serotoninergica (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che abbassano la soglia di convulsività

Gli antidepressivi con effetto serotoninergico possono abbassare la soglia di convulsività. Va osservata cautela in caso di uso concomitante con altri medicinali capaci di abbassare la soglia di convulsività

[es. antidepressivi (triciclici, SSRI, SNRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni), meflochina, bupropione, tramadolo] (vedere paragrafo 4.4).

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

Non ci sono esperienze cliniche circa la concomitante somministrazione di vortioxetina ed ECT, pertanto va osservata cautela.

Inibitori del CYP2D6

L'esposizione a vortioxetina è aumentata di 2,3 volte in termini di area sotto la curva (AUC) quando vortioxetina 10 mg/die è stata co-somministrata con bupropione (un potente inibitore del CYP2D6 150 mg due volte al giorno) per 14 giorni in volontari sani. La co-somministrazione ha comportato una più elevata incidenza di reazioni avverse quando il bupropione è stato aggiunto a vortioxetina rispetto a quando vortioxetina è stata aggiunta al bupropione. In base alla risposta individuale del paziente, si può considerare una dose più bassa di vortioxetina se si aggiunge un potente inibitore del CYP2D6 (es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) al trattamento con vortioxetina (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4 ed inibitori del CYP2C9 e del CYP2C19

Quando vortioxetina è stata co-somministrata dopo 6 giorni di ketoconazolo 400 mg/die (inibitore del CYP3A4/5 e della glicoproteina P) o dopo 6 giorni di fluconazolo 200 mg/die (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5) in volontari sani, è stato osservato un aumento di 1,3 volte e 1,5 volte rispettivamente dell'AUC di vortioxetina. Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Non sono stati osservati effetti inibitori da parte di 40 mg, in dose singola, di omeprazolo (inibitore del CYP2C19) sulla farmacocinetica a dosi multiple di vortioxetina in volontari sani.

Interazioni nei metabolizzatori lenti del CYP2D6

La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (quali itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, conivaptan e molti degli inibitori della proteasi del HIV) ed inibitori del CYP2C9 (quali fluconazolo ed amiodarone) a pazienti metabolizzatori lenti del CYP2D6 (vedere paragrafo 5.2) non è stata specificatamente studiata ma è previsto che porti ad un più marcato aumento dell'esposizione a vortioxetina in questi pazienti, in confronto con l'effetto moderato descritto sopra.

A seconda della risposta dei singoli pazienti, può essere presa in considerazione una dose inferiore di vortioxetina se un forte inibitore di CYP3A4 o CYP2C9 è co-somministrato nei metabolizzatori lenti del CYP2D6.

Induttori del citocromo P450

Quando è stata co-somministrata una singola dose da 20 mg di vortioxetina dopo 10 giorni di rifampicina 600 mg/die (un induttore ad ampio raggio degli isoenzimi CYP) in volontari sani, è stata osservata una riduzione del 72% dell'AUC di vortioxetina. In base alla risposta individuale dei pazienti, si può considerare un aggiustamento della dose se viene aggiunto a vortioxetina un induttore ad ampio raggio del citocromo P450 (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina) (vedere paragrafo 4.2).

Alcol

Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica di vortioxetina o dell'etanolo, e nessun deficit significativo della funzione cognitiva, rispetto al placebo, è stato osservato quando vortioxetina è stata co-somministrata in una dose singola da 20 mg o 40 mg con una dose singola di etanolo (0,6 g/Kg) in volontari sani. In ogni caso l'assunzione di alcol non è consigliabile durante il trattamento antidepressivo.

Acido acetilsalicilico

Non sono stati osservati, in volontari sani, effetti di dosi multiple da 150 mg/die di acido acetilsalicilico sulla farmacocinetica a dosi multiple di vortioxetina.

Potenziale capacità di vortioxetina di influire su altri medicinali

Medicinali anticoagulanti ed antiplastrinici

Non sono stati osservati, rispetto al placebo, effetti significativi sui valori di (international normalized ratio INR), di protrombina o R-/S-warfarin a seguito della co-somministrazione di dosi multiple di vortioxetina con dosi stabili di warfarin in volontari sani. Inoltre, non sono stati osservati effetti inibitori significativi, rispetto al placebo, sull'aggregazione piastrinica o alla farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico o dell'acido salicilico, in seguito alla co-somministrazione di 150 mg/die di acido acetilsalicilico dopo dosi multiple di vortioxetina in volontari sani. Comunque, va usata cautela quando vortioxetina è associata ad anticoagulanti orali o medicinali antiplastrinici o medicinali utilizzati per alleviare il dolore (ad es. acido acetilsalicilico (ASA) o FANS) a causa dell'aumentato rischio potenziale di sanguinamenti attribuibili alle interazioni farmacodinamiche (vedere paragrafo 4.4).

Substrati del citocromo P450

In vitro, vortioxetina non ha mostrato un rilevante potenziale di inibizione o induzione degli isoenzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2).

A seguito di dosi multiple di vortioxetina, non sono stati osservati effetti inibitori in volontari sani, sugli enzimi del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazolo, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiolo, midazolam), CYP2B6 (bupropione), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarina), CYP1A2 (caffeine), or CYP2D6 (destrometorfano).

Non sono state osservate interazioni farmacodinamiche. Non è stato osservato un deficit significativo della funzione cognitiva, rispetto al placebo, relativamente a vortioxetina a seguito della co-somministrazione di una dose singola da 10 mg di diazepam. Non sono stati osservati effetti significativi sui livelli degli ormoni sessuali, rispetto al placebo, a seguito della co-somministrazione di vortioxetina con un contraccettivo orale combinato (etinil estradiolo 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Litio, triptofano

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti nel corso dell'esposizione allo steady-state di litio dopo co-somministrazione con dosi multiple di vortioxetina in volontari sani. Comunque, ci sono stati casi di aumento dell'effetto quando antidepressivi serotoninergici sono stati somministrati con litio o triptofano; pertanto, l'uso concomitante di vortioxetina con questi medicinali deve essere effettuato con cautela.

Interferenza con test di screening farmacologici nelle urine

Vi sono state segnalazioni di risultati falsi positivi in analisi delle urine con enzimi per il metadone nei pazienti che hanno assunto vortioxetina. Deve essere adottata cautela nell'interpretazione di risultati positivi nei test di screening farmacologici nelle urine, e dev'essere presa in considerazione una conferma mediante una tecnica di analisi alternativa (ad es. metodi cromatografici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di vortioxetina nelle donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sull'animale hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nei neonati, a seguito di uso materno di medicinali serotoninergici nelle fasi finali della gravidanza, possono verificarsi i seguenti sintomi: difficoltà respiratorie, cianosi, apnea, convulsioni, temperatura instabile, difficoltà di nutrizione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto costante, sonnolenza e difficoltà a dormire. Questi sintomi possono essere dovuti ad effetti da sospensione o da eccesso di attività serotoninergica. Nella

maggioranza dei casi, queste complicazioni sono iniziate immediatamente o precocemente (<24 ore) dopo il parto.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso degli SSRI in gravidanza, soprattutto nelle fasi finali, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Sebbene non siano stati eseguiti studi che abbiano esaminato l'associazione tra PPHN e trattamento con vortioxetina, questo rischio potenziale non può essere escluso in considerazione del relativo meccanismo d'azione (aumento delle concentrazioni di serotonina).

Brintellix deve essere somministrata alle donne in gravidanza solo se i benefici previsti superano i potenziali rischi per il feto.

I dati osservazionali dimostrano l'esistenza di un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a un SSRI/SNRI nel mese precedente il parto. Sebbene non vi siano studi che hanno esplorato il nesso di causalità tra il trattamento con vortioxetina e la comparsa di emorragia postpartum, sussiste un potenziale rischio se si tiene conto del relativo meccanismo d'azione (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

I dati disponibili nell'animale hanno mostrato che vortioxetina/metaboliti di vortioxetina vengono escreti nel latte. È prevedibile che vortioxetina venga escretata nel latte umano (vedere paragrafo 5.3).

Un rischio per i bambini allattati al seno non può essere escluso.

Deve essere presa una decisione se sospendere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi dal trattamento con Brintellix tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento per la donna.

Fertilità

Gli studi di fertilità nei ratti maschi e femmine non hanno mostrato effetti di vortioxetina sulla fertilità, la qualità dello sperma o sulle performance di accoppiamento (vedere paragrafo 5.3).

Casi clinici nell'uomo relativi all'uso di medicinali appartenenti alla classe farmacologica di antidepressivi correlata (SSRI), hanno mostrato un effetto sulla qualità dello sperma. Tale effetto è reversibile. Un effetto sulla fertilità umana non è stato osservato sino ad ora.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brintellix ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, poichè sono stati segnalati effetti collaterali come vertigini, i pazienti devono prestare attenzione nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari pericolosi, soprattutto all'inizio del trattamento con vortioxetina o in caso di variazioni di dose.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata la nausea.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). L'elenco si basa su informazioni di trial clinici e sull'esperienza post-marketing.

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	FREQUENZA	REAZIONE AVVERSA
Disturbi del sistema immunitario	Non nota*	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota*	Iperprolattinemia, in alcuni casi associata a galattorrea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota*	Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Sogni anomali
	Non nota*	Insonnia
	Non nota*	Agitazione, aggressività (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiro
	Non comune	Tremore
	Non nota*	Sindrome da Serotonina Cefalea, Acatisia, Bruxismo, Trisma, Sindrome delle gambe senza riposo
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione annebbiata
	Raro	Midriasi (che può portare a glaucoma acuto ad angolo chiuso - vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Non comune	Rossore
	Non nota	Emorragia (inclusi contusione, ecchimosi, epistassi, sanguinamento gastrointestinale o vaginale)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, Stipsi, Vomito, Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito, incluso prurito generalizzato Iperidrosi
	Non comune	Sudorazione notturna
	Non nota*	Angioedema, Orticaria Eruzione cutanea
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota*	Sindrome da sospensione

* In base a casi post-commercializzazione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nausea

Le reazioni avverse sono state solitamente lievi o moderate e si sono verificate entro le prime due settimane di trattamento. Le reazioni sono state abitualmente transitorie e generalmente non hanno condotto all'interruzione della terapia. Le reazioni avverse gastrointestinali, quali la nausea, si sono presentate più frequentemente nelle donne che negli uomini.

Pazienti anziani

Per dosi ≥ 10 mg di vortioxetina una volta al giorno, il tasso di abbandono dagli studi è stato maggiore nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Per dosi da 20 mg di vortioxetina una volta al giorno, l'incidenza di nausea e costipazione è risultata maggiore nei pazienti di età ≥ 65 anni (42% e 15% rispettivamente) che nei pazienti di età < 65 anni (27% e 4% rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Disfunzione sessuale

Negli studi clinici, la disfunzione sessuale è stata valutata utilizzando l'Arizona Sexual Experience Scale (ASEX). Dosi da 5 a 15 mg non hanno mostrato differenze rispetto al placebo. La dose da 20 mg di vortioxetina è stata, invece, associata ad un aumento delle disfunzioni sessuali emergenti durante il trattamento (TESD) (vedere paragrafo 5.1). L'esperienza post-marketing ha riscontrato casi di disfunzione sessuale con dosi di vortioxetina inferiori a 20 mg.

Effetti di classe

Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni o più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee in pazienti che ricevono prodotti medicinali appartenenti alle classi farmacologiche di antidepressivi correlate (SSRI o triciclici). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto e non è noto se il rischio si associ anche a vortioxetina.

Popolazione pediatrica

Un totale di 304 bambini di età compresa tra 7 e 11 anni e 308 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da MDD è stato trattato con vortioxetina in due studi in doppio cieco, controllato con placebo, rispettivamente. In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina nei bambini e negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per una maggiore incidenza riportata negli adolescenti rispetto agli adulti di episodi di dolore addominale e di una maggiore incidenza di ideazione suicidaria riportata specificamente negli adolescenti rispetto agli adulti (vedere paragrafo 5.1).

Due studi di estensione in aperto a lungo termine sono stati condotti con dosi di vortioxetina comprese tra 5 e 20 mg/die per un periodo di trattamento di 6 mesi (N=662) e 18 mesi (N=94), rispettivamente. Nel complesso, il profilo di sicurezza e di tollerabilità di vortioxetina nella popolazione pediatrica dopo un uso a lungo termine è stato comparabile a quanto osservato dopo un uso a breve termine.

Sintomi alla sospensione del trattamento con vortioxetina

Negli studi clinici, sono stati sistematicamente valutati i sintomi da sospensione dopo la brusca interruzione del trattamento con vortioxetina. Non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante rispetto al placebo nell'incidenza o nella natura dei sintomi da sospensione dopo il trattamento con vortioxetina (vedere paragrafo 5.1). Casi caratterizzati da sintomi da sospensione sono stati riscontrati durante l'esperienza post-marketing e hanno incluso sintomi quali capogiri, cefalea, disturbi della sensibilità (inclusi parestesia, sensazione di scosse elettriche), disturbi del sonno (inclusa insonnia), nausea e/o vomito, ansia, irritabilità, agitazione, stanchezza e tremore. Questi sintomi possono manifestarsi entro la prima settimana di sospensione del trattamento con vortioxetina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'ingestione di vortioxetina negli studi clinici, nel dosaggio compreso tra 40 mg e 75 mg ha causato un aggravamento delle seguenti reazioni avverse: nausea, capogiro posturale, diarrea, fastidio addominale, prurito generalizzato, sonnolenza e rossore.

L'esperienza post-marketing riguarda principalmente sovradosaggi di vortioxetina fino a 80 mg. Nella maggior parte dei casi, non è stato riferito alcun sintomo o solo sintomi lievi. I sintomi riferiti con maggiore frequenza sono stati nausea e vomito.

Esiste esperienza limitata relativa ai sovradosaggi di vortioxetina superiori a 80 mg. A seguito di dosaggi diverse volte superiori all'intervallo di dosi terapeutico, sono stati riferiti eventi di convulsioni e sindrome serotoninergica.

La gestione del sovradosaggio si deve basare sul trattamento dei sintomi clinici e sul relativo monitoraggio. E' raccomandato un monitoraggio medico in ambito specialistico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici; Altri antidepressivi, codice ATC: N06AX26

Meccanismo d'azione

Si ritiene che il meccanismo d'azione di vortioxetina correli con la sua attività diretta di modulazione dei recettori serotoninergici e inibizione del trasportatore della serotonina (5-HT). Dati preclinici indicano che vortioxetina è un antagonista dei recettori 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1B}, un agonista dei recettori 5-HT_{1A} e un inibitore del trasportatore della serotonina, portando ad una modulazione della neurotrasmissione in diversi sistemi, incluso principalmente quello della serotonina ma probabilmente anche quelli della noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, acido γ -amminobutirrico (GABA) e glutammato. Questa attività multimodale è considerata responsabile degli effetti antidepressivo ed ansiolitico-simile e del miglioramento della funzione cognitiva, di apprendimento e della memoria asservati con vortioxetina negli studi su animali. Tuttavia il preciso contributo dei singoli *target* al profilo farmacodinamico osservato non è chiaro e deve essere esercitata cautela quando si estrapolano i dati sull'animale direttamente all'uomo.

Nell'uomo sono stati condotti due studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) usando ligandi del trasportatore 5-HT (¹¹C-MADAM o ¹¹C-DASB) per quantificare l'occupazione del trasportatore 5-HT nel cervello a differenti livelli di dose. L'occupazione media del trasportatore 5-HT nei nuclei del rafe è stata approssimativamente del 50% a 5 mg/die, 65% a 10 mg/die e di oltre l'80% a 20 mg/die.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di vortioxetina sono state studiate in un programma clinico che ha incluso più di 6.700 pazienti, dei quali più di 3.700 trattati con vortioxetina in studi a breve termine (≤ 12 settimane) sul disturbo depressivo maggiore (MDD). Per valutare l'efficacia a breve termine di vortioxetina nel MDD negli adulti (inclusi gli anziani), sono stati condotti 12 studi in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 6-8 settimane, a dosi fisse. L'efficacia di vortioxetina è stata dimostrata in 9 studi su 12, con almeno un gruppo di dosaggio che ha mostrato almeno una differenza di 2 punti, rispetto al placebo, al punteggio totale della Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) o della Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D₂₄). Questo è stato supportato in termini di rilevanza clinica dalla proporzione di pazienti che ha raggiunto la risposta clinica e la remissione e dal miglioramento dei punteggi della Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). L'efficacia di vortioxetina è aumentata con l'incremento della dose.

L'effetto nei singoli studi è stato supportato dalla metanalisi (MMRM) del cambiamento medio del punteggio totale della MADRS dal basale alla settimana 6/8, negli studi a breve termine, controllati verso placebo negli adulti. Nella metanalisi, la differenza media complessiva rispetto al placebo negli studi è stata statisticamente significativa: -2,3 punti (p = 0,007), -3,6 punti (p < 0,001) e -4,6 punti (p

<0,001) rispettivamente per i dosaggi da 5, 10 e 20 mg/die; la dose da 15 mg/die non si è differenziata dal placebo nella metanalisi ma la differenza media rispetto al placebo è stata di -2,6 punti. L'efficacia di vortioxetina è supportata dall'analisi aggregata dei dati di pazienti che hanno risposto al trattamento, nella quale la proporzione di tali pazienti andava dal 46% al 49% per vortioxetina rispetto al 34% per il placebo ($p < 0,01$; analisi (non-response imputation (NRI)).

Inoltre, vortioxetina, nel range di dose 5-20 mg/die, ha mostrato efficacia sull'ampio range di sintomi depressivi (valutati dal miglioramento di tutti i singoli item della MADRS).

L'efficacia di vortioxetina 10 o 20 mg/die è stata, inoltre, dimostrata in uno studio della durata di 12 settimane, in doppio cieco, a dose flessibile, di confronto rispetto ad agomelatina 25 o 50 mg/die in pazienti affetti da MDD.

Vortioxetina è risultata statisticamente significativamente migliore rispetto ad agomelatina, come misurato attraverso il miglioramento del punteggio totale della MADRS e supportato dalla rilevanza clinica dimostrata dalla proporzione di pazienti che hanno risposto al trattamento e di pazienti che hanno raggiunto la remissione e dal miglioramento della scala clinical global impression-Improvement (CGI-I.)

Mantenimento

Il mantenimento dell'effetto antidepressivo è stato dimostrato in uno studio di prevenzione delle ricadute. I pazienti, in remissione dopo un iniziale periodo di trattamento di 12 settimane in aperto con vortioxetina, sono stati randomizzati a vortioxetina 5 o 10 mg/die o placebo e tenuti sotto osservazione per eventuali ricadute nel corso di un periodo in doppio cieco di almeno 24 settimane (da 24 a 64 settimane). Vortioxetina è risultata superiore ($p=0,004$) al placebo nella misura di esito primaria, il tempo di ricaduta del MDD, con un hazard ratio di 2,0; ciò significa che il rischio di ricaduta è stato due volte più elevato nel gruppo placebo che nel gruppo vortioxetina.

Anziani

Nello studio di 8 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a dosi fisse in pazienti depressi anziani (età ≥ 65 anni, $n=451$, 156 dei quali erano trattati con vortioxetina), vortioxetina 5 mg/die è risultata superiore al placebo in termini di miglioramento dei punteggi totali della MADRS e dell'HAM-D₂₄. L'effetto osservato con vortioxetina è stato di 4,7 punti di differenza rispetto al placebo nel punteggio totale della MADRS alla settimana 8 (analisi MMRM).

Pazienti con depressione grave o con depressione e livelli elevati di sintomi d'ansia

Nei pazienti depressi gravi (punteggio MADRS totale basale ≥ 30) e in pazienti depressi con livelli elevati di sintomi d'ansia (punteggio HAM-A totale basale ≥ 20), vortioxetina si è dimostrata efficace anche negli studi a breve termine negli adulti [la differenza media complessiva rispetto al placebo nel punteggio totale della MADRS alla settimana 6/8 è andata, rispettivamente, da 2,8 a 7,3 punti e da 3,6 a 7,3 punti (analisi MMRM)]. Nello studio specifico sugli anziani, vortioxetina è risultata efficace anche in questi pazienti.

Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato anche dimostrato in questa popolazione di pazienti nello studio a lungo termine di prevenzione delle ricadute.

Effetti di vortioxetina sui punteggi di: Digit Symbol Substitution Test (DSST), University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA)(misurazioni oggettive), Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) e Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ)(misurazioni soggettive)

L'efficacia di vortioxetina (5-20 mg/die) in pazienti con MDD è stata valutata in 2 studi su pazienti adulti e in 1 studio, a breve termine, su pazienti anziani, controllati verso placebo.

Vortioxetina ha avuto un effetto statisticamente significativo rispetto al placebo, utilizzando il Digit Symbol Substitution Test (DSST), compreso tra $\Delta = 1.75$ ($p = 0.019$) e 4.26 ($p < 0.0001$) nei 2 studi negli adulti e $\Delta = 2.79$ ($p = 0.023$) nello studio sugli anziani. Nella meta-analisi (ANCOVA, LOCF) delle variazioni medie rispetto al basale del numero dei simboli corretti del DSST in tutti i 3 studi, vortioxetina si è differenziata rispetto al placebo ($p < 0.05$) con un effect size standardizzato di 0.35.

Quando aggiustato per le variazioni della MADRS il punteggio totale nelle meta-analisi degli stessi studi, ha dimostrato che vortioxetina si differenziava dal placebo ($p < 0.05$), con un effect size standardizzato di 0.24.

Uno studio ha valutato l'effetto di vortioxetina sulla capacità di funzionamento mediante la University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetina si è statisticamente differenziata dal placebo con risultati di 8.0 punti per vortioxetina rispetto a 5.1 punti per il placebo ($p=0.0003$).

In uno studio, vortioxetina si è dimostrata superiore al placebo nelle misurazioni dei parametri soggettivi, valutati utilizzando il Perceived Deficits Questionnaire con risultati di -14.6 per vortioxetina e -10.5 per il placebo ($p=0.002$). Vortioxetina non si è differenziata dal placebo nelle misurazioni dei parametri soggettive quando valutata utilizzando il Cognitive and Physical Functioning Questionnaire con risultati di -8.1 per vortioxetina rispetto a -6.9 per placebo ($p=0.086$).

Tollerabilità e sicurezza

La sicurezza e la tollerabilità di vortioxetina sono state stabilite in studi a breve e a lungo termine a dosi comprese tra 5 e 20mg/die. Per informazioni sugli effetti indesiderati, vedere il paragrafo 4.8.

Vortioxetina non ha aumentato l'incidenza di insonnia o sonnolenza rispetto al placebo.

Negli studi clinici a breve e lungo termine, controllati verso placebo, sono stati sistematicamente valutati i potenziali sintomi da sospensione dopo la brusca interruzione del trattamento con vortioxetina. Non sono risultate differenze clinicamente rilevanti rispetto al placebo nell'incidenza o nella natura dei sintomi da sospensione negli studi con vortioxetina sia a breve (6-12 settimane) che a lungo termine (24-64 settimane).

L'incidenza delle reazioni avverse sessuali spontaneamente riferite è stata bassa e simile al placebo negli studi clinici con vortioxetina a breve e lungo termine. Negli studi nei quali è stata usata la Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), l'incidenza di disfunzioni sessuali emergenti durante il trattamento (TESD) ed il punteggio totale dell'ASEX non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti rispetto al placebo relativamente ai sintomi di disfunzione sessuale, alle dosi da 5 a 15 mg/die di vortioxetina. Per la dose da 20 mg/die, è stato visto un aumento dei TESSD rispetto al placebo (una differenza di incidenza del 14,2%, IC al 95% [1,4; 27,0]).

L'effetto di vortioxetina sulla funzione sessuale è stato ulteriormente valutato nel corso di uno studio comparativo di 8 settimane in doppio cieco, a dosi flessibili ($n=424$) contro escitalopram in pazienti trattati per almeno 6 settimane con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) (citalopram, paroxetina o sertralina), con un basso livello di sintomi depressivi ($\text{CGI-S} \leq 3$ al basale) e TESSD indotti dal precedente trattamento con SSRI. Vortioxetina 10-20 mg/die presentava, da un punto di vista statistico, un TESSD significativamente più basso rispetto a escitalopram 10-20 mg/die come misurato dalla variazione del punteggio totale del CSFQ-14 (2,2 punti, $p=0,013$) alla settimana 8. La percentuale dei rispondenti non è risultata significativamente differente nel gruppo trattato con vortioxetina (162 (74,7%)) rispetto al gruppo sottoposto a escitalopram (137 (66,2%)) alla settimana 8 (OR 1,5 $p=0,057$). L'effetto antidepressivo è stato mantenuto in entrambi i gruppi di trattamento.

Vortioxetina, rispetto al placebo, non ha avuto effetti sul peso corporeo, sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa negli studi clinici a breve e a lungo termine.

Non sono state osservate variazioni significative delle condizioni epatiche o renali durante gli studi clinici.

Vortioxetina non ha mostrato effetti clinicamente significativi sui parametri elettrocardiografici, compresi gli intervalli QT, QTc, PR e QRS, in pazienti con MDD. In uno studio specifico sul QTc (thorough QTc study) in volontari sani a dosi fino a 40 mg/die, non è stato osservato un potenziale effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc.

Popolazione pediatrica

Due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a breve termine, a dose fissa (vortioxetina 10 mg/die e 20 mg/die), con riferimento attivo (fluoxetina), volti a valutare l'efficacia e la sicurezza sono stati condotti, rispettivamente, su bambini di età compresa tra 7 e 11 anni affetti da MDD e su adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da MDD. Gli studi hanno compreso un periodo di induzione con placebo in singolo cieco della durata di 4 settimane con intervento psicosociale standardizzato (pazienti trattati nello studio sui bambini N=677, nello studio sugli adolescenti N=777); solo i pazienti che non hanno risposto durante il periodo iniziale sono stati randomizzati (studio sui bambini, N=540, studio sugli adolescenti N=616).

Nello studio sui bambini di età compresa tra 7 a 11 anni, in base al punteggio totale della scala di valutazione della depressione dei bambini rivista (Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R), l'effetto medio delle due dosi di vortioxetina di 10 e 20 mg/die non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto al placebo alla settimana 8, né il riferimento attivo (fluoxetina 20 mg/die), né le dosi singole di vortioxetina (10 e 20 mg/die) hanno mostrato una differenza nominalmente significativa rispetto al placebo. In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina nei bambini è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per la maggiore incidenza di episodi di dolore addominale riportata nei bambini. L'interruzione a causa di eventi avversi è stata del 2,0% nei pazienti trattati con vortioxetina 20 mg/die, dell'1,3% per vortioxetina 10 mg/die, 0,7% per il placebo; nei pazienti in trattamento con fluoxetina non è stato necessario interrompere il trattamento. Gli eventi avversi più comunemente riportati nei gruppi trattati con vortioxetina sono stati nausea, cefalea, vomito, capogiro e dolore addominale. L'incidenza di nausea, vomito e dolore addominale è stata più elevata nei gruppi trattati con vortioxetina che nel gruppo placebo. L'ideazione e il comportamento suicidario sono stati segnalati come eventi avversi sia durante il periodo di induzione di 4 settimane in singolo cieco (placebo 2/677 [0,3%]), sia durante il periodo di trattamento di 8 settimane (vortioxetina 10 mg/die 1/149 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). Inoltre, l'evento 'pensieri suicidari attivi aspecifici' è stato riportato nella scala C-SSRS in 5 pazienti durante il periodo di trattamento di 8 settimane (vortioxetina 20 mg/die 1/153 [0,7%], nel gruppo placebo 1/153 [0,7%] e nel gruppo trattato con fluoxetina 3/82 [3,7%]). L'ideazione e il comportamento suicidario misurati dalla scala della Columbia University per la valutazione della gravità del rischio di suicidio (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) sono stati simili in tutti i gruppi di trattamento.

Negli studi su adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, in base al punteggio totale della scala di valutazione della depressione dei bambini rivista (CDRS-R), né 10 mg/die né 20 mg/die di vortioxetina sono stati superiori al placebo in maniera statisticamente significativa. Il riferimento attivo (fluoxetina 20 mg/die) si è distinto statisticamente dal placebo sul punteggio totale della scala CDRS-R. In generale, il profilo di reazioni avverse di vortioxetina negli adolescenti è stato simile a quello osservato negli adulti, tranne che per la maggiore incidenza riportata negli adolescenti rispetto agli adulti di episodi di dolore addominale e di ideazione suicidaria. L'interruzione a causa di eventi avversi (per lo più dovuta a ideazioni suicidarie, nausea e vomito) è stata più elevata nei pazienti trattati con vortioxetina 20 mg/die (5,6%) rispetto a vortioxetina 10 mg/die (2,7%), fluoxetina (3,3%) e placebo (1,3%). Gli eventi avversi più comunemente riportati nei gruppi di trattamento con vortioxetina sono stati nausea, vomito e cefalea. L'ideazione e il comportamento suicidari sono stati segnalati come eventi avversi sia durante il periodo di induzione di 4 settimane in singolo cieco [placebo 13/777 (1,7%)], sia durante il periodo di 8 settimane di trattamento [vortioxetina 10 mg/die 2/147 (1,4%), vortioxetina 20 mg/die 6/161 (3,7%), fluoxetina 6/153 (3,9%), placebo 0/154 (0%)]. L'ideazione e il comportamento suicidari misurati dalla scala C-SSRS sono stati simili in tutti i gruppi di trattamento.

Brintellix non deve essere usato nei pazienti pediatrici (inferiore a 18 anni di età) affetti da disturbo depressivo maggiore (vedere paragrafo 4.2).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi nel disturbo depressivo maggiore con vortioxetina nei bambini di età inferiore ai 7 anni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Vortioxetina è assorbita lentamente ma in modo adeguato dopo somministrazione orale ed il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto entro le 7 e le 11 ore. Dopo somministrazioni multiple di 5, 10 o 20 mg/die, sono stati osservati valori medi di C_{max} tra 9 e 33 ng/mL. La biodisponibilità assoluta è del 75%. Non sono stati osservati effetti del cibo sui parametri farmacocinetici (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_{ss}) è 2.600 L, indice di un'estensiva distribuzione extravascolare. Vortioxetina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (tra 98 e 99%) ed il legame appare indipendente dalle concentrazioni plasmatiche di vortioxetina.

Biotrasformazione

Vortioxetina è estensivamente metabolizzata a livello epatico, primariamente tramite ossidazione, catalizzata dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9, e successiva coniugazione con acido glucuronico.

Non sono stati osservati in studi di interazione farmaco-farmaco effetti, da parte di vortioxetina, di inibizione o induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5). Vortioxetina è un debole substrato ed inibitore della P-gp.

Il principale metabolita di vortioxetina è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione e la clearance orale sono rispettivamente di 66 ore e 33 L/h. Circa 2/3 dei metaboliti inattivi di vortioxetina sono escreti nelle urine e circa 1/3 nelle feci. Solo quantitativi irrilevanti di vortioxetina sono escreti nelle feci. Le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* sono raggiunte in circa 2 settimane.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica è lineare e indipendente dal tempo negli ambiti di dose studiati (da 2,5 a 60 mg/die).

In accordo con l'emivita, l'indice di accumulo è tra 5 e 6 in base all' AUC_{0-24h} a seguito di dosi multiple compresse tra 5 e 20 mg/die.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei soggetti sani anziani (età ≥ 65 anni; N=20) l'esposizione a vortioxetina è aumentata fino al 27% (C_{max} e AUC) rispetto ai soggetti sani giovani di controllo (età ≤ 45 anni) dopo dosi multiple da 10 mg/die. La dose minima efficace da 5 mg di vortioxetina una volta al giorno deve essere sempre utilizzata come dose iniziale nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 4.2). Comunque deve essere esercitata cautela quando si prescrivono a pazienti anziani a dosi superiori a 10 mg di vortioxetina una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, un'insufficienza renale valutata con la formula di Cockcroft-Gault (lieve, moderata o grave; n=8 per gruppo) ha causato un modesto incremento di esposizione (fino al 30%), rispetto ai controlli sani. In pazienti con malattia renale terminale, solo una

piccola frazione di vortioxetina è stata persa durante la dialisi (AUC e C_{max} sono stati 13% e 27% inferiori, rispettivamente; n=8) dopo una singola dose di vortioxetina. Non sono necessari aggiustamenti di dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

La farmacocinetica nei soggetti (N = 6-8) con insufficienza epatica lieve, moderata o grave (criteri di Child-Pugh A, B o C, rispettivamente) è stata confrontata con volontari sani. Le variazioni dell'AUC sono state meno del 10% inferiori nei soggetti affetti da insufficienza epatica lieve o moderata e del 10% superiori in quelli affetti da insufficienza epatica grave. Le variazioni del C_{max} sono state inferiori di meno del 25% in tutti i gruppi. Non sono necessari aggiustamenti di dose in base alla funzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Genotipi per il CYP2D6

Le concentrazioni plasmatiche di vortioxetina sono state circa il doppio nei metabolizzatori lenti CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori rapidi. La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4/2C9 a metabolizzatori lenti del CYP2D6 può potenzialmente risultare in una maggiore esposizione (vedere paragrafo 4.5).

Nei metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6, le concentrazioni plasmatiche di vortioxetina 10 mg/die sono state comprese tra quelle ottenute nei metabolizzatori rapidi a 5 mg/die e 10 mg/die.

In relazione alla risposta individuale, può essere considerato un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di vortioxetina in pazienti pediatrici con disturbo depressivo maggiore in seguito a somministrazione orale di 5-20 mg una volta al giorno è stata caratterizzata utilizzando analisi di modellizzazione della popolazione basate sui dati di uno studio farmacocinetico (7-17 anni) e di due studi di efficacia e sicurezza (7-17 anni). La farmacocinetica di vortioxetina nei pazienti pediatrici era simile a quella osservata nei pazienti adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione di vortioxetina negli studi di tossicità generale nel topo, nel ratto e nel cane è stata associata principalmente a segni clinici correlati con il Sistema Nervoso Centrale. Questi hanno compreso salivazione (ratto e cane), dilatazione pupillare (cane) e due episodi di convulsioni nei cani nel programma di studio di tossicità generale. È stata stabilita una soglia di assenza di effetti con riferimento alle convulsioni con un corrispondente margine di sicurezza di 5, considerando la dose terapeutica massima raccomandata di 20 mg/die.

Gli organi bersaglio di tossicità sono stati ristretti al rene (ratto) e al fegato (topo e ratto). Le variazioni del rene nei ratti (glomerulonefrite, ostruzione tubulare renale, materiale cristallino nel tubulo renale) e nel fegato di topi e ratti (ipertrofia epatocellulare, necrosi degli epatociti, iperplasia dei dotti biliari, materiale cristallino nei condotti bile) sono state osservate con esposizioni di più di 10 volte (topi) e 2 volte (ratti) l'esposizione umana alla massima dose terapeutica raccomandata di 20 mg / die. Queste rilevazioni sono state principalmente attribuite all'ostruzione, da parte di materiale cristallino correlato alla vortioxetina specifico per i roditori, dei tubuli renali e dei dotti biliari, rispettivamente, e si ritengono a basso rischio per l'uomo.

Vortioxetina non è risultata genotossica nella batteria di test standard *in vitro* ed *in vivo*.

In base ai risultati degli studi convenzionali a 2 anni di carcinogenicità nel topo o nel ratto, non si ritiene che vortioxetina possa determinare un rischio di carcinogenicità nell'uomo.

Vortioxetina non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto, sulle performance di accoppiamento, sugli organi riproduttivi o sulla morfologia e motilità dello sperma. Vortioxetina non è risultata teratogena nei ratti o nei conigli ma è stata osservata tossicità riproduttiva in termini di effetti sul peso del feto ed un ritardo dell'ossificazione nel ratto ad esposizioni di più di 10 volte l'esposizione umana alla

massima dose terapeutica raccomandata di 20 mg/die. Effetti simili sono stati visti nel coniglio ad esposizioni sub-terapeutiche.

In studi pre e post-natali nel ratto, vortioxetina è risultata associata ad accresciuta mortalità dei cuccioli, riduzione della crescita del peso corporeo e ritardato sviluppo del cucciolo a dosi che non causano tossicità materna e con esposizioni simili a quelle ottenute nell'uomo dopo somministrazione di vortioxetina a 20 mg/die (vedere paragrafo 4.6).

Materiale correlato a vortioxetina è risultato distribuito nel latte di ratti allattanti (vedere paragrafo 4.6).

In studi di tossicità giovanile nel ratto, tutti i risultati correlati al trattamento con vortioxetina sono risultati coerenti con quelli rilevati negli animali adulti.

Gli studi di valutazione dei rischi ambientali hanno mostrato che la vortioxetina ha il potenziale di essere persistente, bioaccumulativa e tossica per l'ambiente (rischio per gli organismi acquatici). Tuttavia, la dose raccomandata di vortioxetina è considerata avere un rischio trascurabile per l'ambiente acquatico e terrestre (vedere il paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex
Etanolo (96 per cento)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura, le gocce devono essere utilizzate entro 8 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 mL in un flacone di vetro ambrato (tipo III) e tappo a vite (polipropilene) con contagocce (LD-polietilene), (chiusura a prova di bambino).
Confezione da 1 flacone di vetro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/891/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2013

Data del rinnovo più recente: 20 Novembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK 2500 Valby
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per i PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e in qualsiasi successivo aggiornamento pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).