

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 5 mg comprimate filmate  
Brintellix 10 mg comprimate filmate  
Brintellix 15 mg comprimate filmate  
Brintellix 20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Brintellix 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromură de vortioxetină echivalent cu vortioxetină (vortioxetinum) 5 mg.

### Brintellix 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromură de vortioxetină echivalent cu vortioxetină (vortioxetinum) 10 mg.

### Brintellix 15 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromură de vortioxetină echivalent cu vortioxetină (vortioxetinum) 15 mg.

### Brintellix 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține bromură de vortioxetină echivalent cu vortioxetină (vortioxetinum) 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

### Brintellix 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, cu formă migdalată (5 x 8,4 mm), marcate cu „TL” pe o față și cu „5” pe cealaltă.

### Brintellix 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galbenă, cu formă migdalată (5 x 8,4 mm), marcate cu „TL” pe o față și cu „10” pe cealaltă.

### Brintellix 15 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare portocalie, cu formă migdalată (5 x 8,4 mm), marcate cu „TL” pe o față și cu „15” pe cealaltă.

### Brintellix 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșie, cu formă migdalată (5 x 8,4 mm), marcate cu „TL” pe o față și cu „20” pe cealaltă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Brintellix este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

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

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

### Întreruperea tratamentului

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

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

#### *Inhibitori ai citocromului P450*

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

#### *Inductori ai citocromului P450*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

#### *Insuficiență renală sau hepatică*

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

### Mod de administrare

Brintellix se administrează pe cale orală.

Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

## 4.3 Contraindicații

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

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

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Copii și adolescenți

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

### Suicid/ideăție suicidară sau agravare clinică

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

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

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

### Convulsii

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

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

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

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

### Manie/hipomanie

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

### Agresivitate/agitație

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

### Hemoragie

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

### Hiponatremia

Hiponatremia, probabil din cauza sindromului secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), a fost rar raportată în cazul utilizării antidepresivelor cu efect serotoninergic (ISRS, IRSN). Trebuie avută precauție în cazul pacienților cu risc, cum sunt cei vârstnici, pacienții cu ciroză hepatică sau pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hiponatremie. Întreruperea tratamentului cu vortioxetină trebuie luată în considerare la pacienții cu hiponatremie simptomatică, și trebuie instituit tratament medical adecvat.

### Glaucom

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

### Vârstnici

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

### Insuficiență renală sau hepatică

Având în vedere că subiecții cu insuficiență renală sau hepatică sunt vulnerabili și având în vedere că datele privind utilizarea Brintellix la aceste subpopulații sunt limitate, trebuie procedat cu precauție când sunt tratați acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Brintellix conține sodiu

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

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

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

### Alte medicamente care pot afecta potențial vortioxetina

#### *IMAO ireversibili neselectivi*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Medicamente serotoninergice*

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

#### *Sunătoare*

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

#### *Medicamente care scad pragul convulsiv*

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

#### *TEC (terapia electroconvulsivantă)*

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

#### *Inhibitori CYP2D6*

Expunerea la vortioxetină a crescut de 2,3 ori din punctul de vedere al ariei de sub curbă (ASC) atunci când vortioxetina în doză de 10 mg/zi a fost administrată concomitent cu bupropion (inhibitor puternic al CYP2D6 în doză de 150 mg de două ori pe zi) timp de 14 zile la 44 de subiecți sănătoși. Administrarea concomitentă a determinat o incidență mai mare a reacțiilor adverse atunci când bupropion a fost adăugat tratamentului cu vortioxetină decât atunci când vortioxetina a fost adăugată

tratamentului cu bupropion. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, poate fi luată în considerare o doză mai mică de vortioxetină dacă un inhibitor puternic al CYP2D6 (ex. bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) este asociat tratamentului cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

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

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

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

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

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

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

#### *Inductori ai citocromului P450*

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

#### *Alcool etilic*

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

#### *Acid acetilsalicilic*

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

#### Potențialul vortioxetinei de a afecta alte medicamente

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

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect semnificativ, comparativ cu placebo, asupra valorilor INR, ale protrombinei sau ale R-/S-warfarinei plasmatice în urma administrării concomitente a unor doze multiple de vortioxetină împreună cu doze stabile de warfarină. De asemenea, la subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect inhibitor semnificativ comparativ cu placebo asupra agregării plachetare sau asupra farmacocineticii acidului acetilsalicilic sau acidului salicilic atunci când după doze multiple de vortioxetină a fost adăugat acid acetilsalicilic 150 mg/zi. Cu toate acestea, trebuie avută precauție atunci când vortioxetina este asociată cu anticoagulante orale, medicamente antiagregante plachetare sau medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii (de exemplu, acid acetilsalicilic (AAS) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), din cauza unui risc potențial crescut de sângerare care poate fi atribuit unei interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.4).

#### *Substraturi ale citocromului P450*

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

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

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

#### *Litiu, triptofan*

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

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

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

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

### Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea vortioxetinei la femeile însărcinate.

Studiile pe animale au demonstrat efecte toxice asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

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

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

Brintellix trebuie administrat la femeile gravide numai dacă beneficiile preconizate depășesc riscul potențial pentru făt.

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



## Alăptarea

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

Un risc asupra sugarului nu poate fi exclus.

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

## Fertilitatea

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

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost greața.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Lista este bazată pe informații provenite din studii clinice și experiența după punerea pe piață.

| APARATE, SISTEME ȘI ORGANE                               | FRECVENȚĂ                  | REAȚIE ADVERSĂ   |
|--|----------------------------|--|
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Cu frecvență necunoscută*  | Reacție anafilactică   |
| Tulburări endocrine                                      | Cu frecvență necunoscută*  | Hiperprolactinemie, în unele cazuri asociată cu galactoree   |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | Cu frecvență necunoscută*  | Hiponatremie   |
| Tulburări psihice  | Frecvente                  | Vise anormale  |
|  | Cu frecvență necunoscută * | Insomnie   |
|  | Cu frecvență necunoscută * | Agitație, agresivitate (vezi pct. 4.4)   |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Frecvente                  | Amețeli  |
|  | Mai puțin frecvente        | Tremor   |
|  | Cu frecvență Necunoscută*  | Sindrom serotoninergic<br>Cefalee<br>Acatizie<br>Bruxism<br>Trismus<br>Sindromul picioarelor neliniștite |
| Tulburări oculare  | Mai puțin frecvente        | Vedere încețoșată  |
|  | Rare                       | Midriază (care poate duce la glaucom cu unghi închis acut – vezi pct. 4.4)                               |
| Tulburări vasculare                                      | Mai puțin frecvente        | Hiperemie facială tranzitorie  |
|  | Cu frecvență necunoscută*  | Hemoragie (inclusiv contuzii, echimoze, epistaxis, sângerare gastrointestinală sau vaginală)             |
| Tulburări gastrointestinale                              | Foarte frecvente           | Greață   |
|  | Frecvente                  | Diaree,<br>Constipație,<br>Vărsături<br>Dispepsie  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Frecvente                  | Prurit, inclusiv prurit generalizat<br>Hiperhidroză  |
|  | Mai puțin frecvente        | Transpirații nocturne  |
|  | Cu frecvență Necunoscută*  | Angioedem,<br>Urticarie<br>Erupție cutanată  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Cu frecvență necunoscută   | Sindrom de întrerupere   |

\* Pe baza cazurilor din experiența după punerea pe piață

#### Descrierea unor reacții adverse selectate

##### *Greața*

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

### *Pacienți vârstnici*

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

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

### *Disfuncția sexuală*

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

### *Efectul de clasă*

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

### *Copii și adolescenți*

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

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

### *Simptomele la întreruperea tratamentului cu vortioxetină*

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

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

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

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

În caz de supradozaj abordarea trebuie să cuprindă tratamentul simptomelor clinice și monitorizare corespunzătoare. Este recomandat ca urmărirea clinică să fie făcută într-un departament specializat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța vortioxetinei a fost studiată în tulburarea depresivă majoră (TDM) într-un program clinic care a inclus mai mult de 6700 de pacienți, dintre care mai mult de 3700 au fost tratați cu vortioxetină în studii pe termen scurt ( $\leq 12$  săptămâni). Au fost realizate douăsprezece studii dublu-orb, controlate placebo, cu durata de 6/8 săptămâni, cu doză fixă, pentru a investiga eficacitatea vortioxetinei pe termen scurt în TDM la adulți (incluzând vârstnicii). Eficacitatea vortioxetinei a fost demonstrată cel puțin la o doză terapeutică în 9 din 12 studii, demonstrând o diferență de cel puțin 2 puncte față de placebo a scorurilor totale pe scalele Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sau Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D<sub>24</sub>). Aceasta a fost susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a celor cu remisiune, precum și ameliorările scorurilor pe scalele Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I). Eficacitatea vortioxetinei crește cu creșterea dozei.

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

vortioxetinei este susținută de analiza grupului de respondenți, în care proporția respondenților variază de la 46% la 49% pentru vortioxetină versus 34% pentru placebo ( $p < 0,01$ ; analiza NRI).

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

Eficacitatea vortioxetinei 10 sau 20 mg/zi a fost în plus demonstrată într-un studiu comparativ de 12 săptămâni, dublu-orb, în doză flexibilă, versus agomelatină 25 sau 50 mg/zi la pacienți cu TDM. Vortioxetina a fost semnificativ statistic superioară agomelatinei, determinată prin ameliorarea scorului total MADRS și susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a pacienților cu remisiune, precum și prin ameliorarea CGI-I.

#### *Menținere*

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

#### *Vârstnici*

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

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

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

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

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

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

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

analiza studiilor similare arată că vortioxetina se diferențiază de placebo ( $p < 0,05$ ) cu o dimensiune a efectului standardizat de 0,24.

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

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

#### *Siguranța și tolerabilitatea*

Siguranța și tolerabilitatea vortioxetinei a fost stabilită în studiile pe termen scurt și lung pentru intervalul de doză de la 5 la 20 mg/zi. Pentru informații privind efectele adverse vezi pct. 4.8.

Vortioxetina nu crește incidența insomniei sau somnolenței comparativ cu placebo.

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

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

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

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

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

În studiul efectuat la copii cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani, efectul mediu al celor două doze de vortioxetină 10 și 20 mg/zi nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic diferit față de placebo, pe baza scorului total conform scalei revizuite de evaluare a depresiei la copii (Children's Depression Rating Scale Revised, CDRS-R) în săptămâna 8, la fel ca și referința activă (fluoxetină 20 mg/zi) și nici dozele individuale de vortioxetină (10 și 20 mg/zi) nu au prezentat o diferență nominal semnificativă față de placebo. În general, profilul reacțiilor adverse ale vortioxetine la copii a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute a durerilor abdominale raportate la copii. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 2,0% la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi, 1,3% pentru vortioxetină 10 mg/zi, 0,7% pentru placebo și nicio întrerupere pentru fluoxetină. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în grupurile de tratament cu vortioxetină au fost greață, cefalee, vărsături, amețeli și dureri abdominale. Incidența grețurilor, a vărsăturilor și a durerilor abdominale a fost mai mare în grupurile de vortioxetină decât în grupul placebo. Ideea suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate ca reacții adverse în timpul perioadei introductive în regim simplu orb, controlate cu placebo, de 4 săptămâni (placebo 2/677 [0,3%]), și în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 1/149 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). În plus, reacția adversă „idee suicidară activă nespecifică” a fost raportată în C-SSRS la 5 pacienți în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 20 mg/zi 1/153 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%] și fluoxetină 3/82 [3,7%]). Ideea suicidară și comportamentul suicidar măsurate conform scalei Columbia de evaluare a severității suicidare (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) au fost similare între grupurile de tratament.

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

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

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu vortioxetină la copii cu vârsta sub 7 ani cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2 cu informații asupra utilizării la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

### Distribuția

Volumul mediu de distribuție ( $V_{ss}$ ) este de 2600 l, indicând o distribuție extravasculară extensivă. Vortioxetina este legată în proporție mare de proteinele plasmatică (98 până la 99%), iar legarea pare a fi independentă de concentrațiile plasmatică ale acesteia.

### Metabolizare

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

În studiile de interacțiune medicamentoasă nu a fost observat niciun efect inhibitor sau de inducere al vortioxetinei asupra izoenzimelor CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5). Vortioxetina este un slab substrat și inhibitor pentru P-gp.

Metabolitul major al vortioxetinei este inactiv din punct de vedere farmacologic.

### Eliminare

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

### Linearitate/non-linearitate

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

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiență renală*

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



### *Insuficiență hepatică*

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

### *Genotipuri CYP2D6*

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

În studii la șobolani pre și postnatale, vortioxetina s-a asociat cu o creștere a mortalității în rândul puilor, reducerea creșterii masei corporale și întârzieri ale dezvoltării puilor, la doze care nu au

determinat toxicitate maternă și cu o expunere aferentă similară cu cea obținută la om în urma administrării de vortioxetină 20 mg/zi (vezi pct. 4.6).

Un material derivat din vortioxetină s-a distribuit în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 4.6).

În studii de toxicitate juvenilă la șobolani toate observațiile legate de de tratamentul cu vortioxetină au fost concordante cu cele făcute la animalele adulte.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Brintellix 5 mg comprimate filmate

##### *Nucleul comprimatului*

Manitol  
Celuloză microcristalină  
Hidroxiopropilceluloză  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

##### *Filmul comprimatului*

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fier (E172)

#### Brintellix 10 mg comprimate filmate

##### *Nucleul comprimatului*

Manitol  
Celuloză microcristalină  
Hidroxiopropilceluloză  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

##### *Filmul comprimatului*

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fier (E172)

#### Brintellix 15 mg comprimate filmate

##### *Nucleul comprimatului*

Manitol  
Celuloză microcristalină  
Hidroxiopropilceluloză  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

#### *Filmul comprimatului*

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fier (E172)  
Oxid galben de fier (E172)

#### Brintellix 20 mg comprimate filmate

##### *Nucleul comprimatului*

Manitol  
Celuloză microcristalină  
Hidroxiopropilceluloză  
Amidon glicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

#### *Filmul comprimatului*

Hipromeloză  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită niciun fel de condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Brintellix 5 mg comprimate filmate

Blister: Transparent; blister din PVC/PVdC/aluminiu  
Mărimi de ambalaj: 14, 28 și 98 de comprimate filmate

Blistere perforate de tip unidoză: PVC/PVdC/aluminiu.  
Mărimi de ambalaj de 56 x 1 și 98 x 1 comprimate filmate.  
Ambalaj multiplu conținând 126 (9x14) și 490 (5 x (98x1)) comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE).  
Mărimi de ambalaj: 100 și 200 de comprimate filmate.

#### Brintellix 10 mg comprimate filmate

Blister: Transparent; blister din PVC/PVdC/aluminiu  
Mărimi de ambalaj: 7, 14, 28, 56 și 98 de comprimate filmate

Blistere perforate de tip unidoză: PVC/PVdC/aluminiu.  
Mărimi de ambalaj de 56 x 1 și 98 x 1 comprimate filmate.  
Ambalaj multiplu conținând 126 (9x14) și 490 (5 x (98x1)) comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE).

Mărimi de ambalaj: 100 și 200 de comprimate filmate.

Brintellix 15 mg comprimate filmate

Blister: Transparent; blister din PVC/PVdC/aluminiu

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 56 și 98 de comprimate filmate

Blistere perforate de tip unidoză: PVC/PVdC/aluminiu.

Mărimi de ambalaj de 56 x 1 și 98 x 1 comprimate filmate.

Ambalaj multiplu conținând 490 (5 x (98x1)) comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE).

Mărimi de ambalaj: 100 și 200 de comprimate filmate.

Brintellix 20 mg comprimate filmate

Blister: Transparent; blister din PVC/PVdC/aluminiu

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 56 și 98 de comprimate filmate

Blistere perforate de tip unidoză: PVC/PVdC/aluminiu.

Mărimi de ambalaj de 56 x 1 și 98 x 1 comprimate filmate.

Ambalaj multiplu conținând 126 (9x14) și 490 (5 x (98x1)) comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE).

Mărimi de ambalaj: 100 și 200 de comprimate filmate.

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

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

Acest medicament poate fi riscant pentru mediu (vezi pct. 5.3).

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

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

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Danemarca

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

Brintellix 5 mg comprimate filmate

EU/1/13/891/001-007

EU/1/13/891/037-038

Brintellix 10 mg comprimate filmate

EU/1/13/891/008-017

EU/1/13/891/039

Brintellix 15 mg comprimate filmate

EU/1/13/891/018-026

Brintellix 20 mg comprimate filmate

EU/1/13/891/027-035

EU/1/13/891/040

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

Data primei autorizări: 18 decembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 20 mg/ml picături orale, soluție

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml conține (D,L)-lactat de vortioxetină echivalent cu vortioxetină (vortioxetinum) 20 mg.

Fiecare picătură conține (D,L)-lactat de vortioxetină echivalent cu vortioxetină 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare picătură conține etanol 4,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Picături orale, soluție

Soluție transparentă, incoloră până la gălbuie.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Brintellix este indicat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

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

#### Doze

Doza inițială și cea recomandată pentru Brintellix este de vortioxetină 10 mg o dată pe zi la adulți cu vârsta mai mică de 65 de ani.

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

5 mg corespund la 5 picături

10 mg corespund la 10 picături

15 mg corespund la 15 picături

20 mg corespund la 20 picături

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

#### Întreruperea tratamentului

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

La pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani trebuie să fie folosită ca doză inițială întotdeauna doza eficientă cea mai mică, de vortioxetină 5 mg o dată pe zi. Este recomandată precauție atunci când pacienții cu vârsta

≥ 65 de ani sunt tratați cu doze mai mari de vortioxetină 10 mg o dată pe zi pentru care există date limitate (vezi pct. 4.4)

#### *Inhibitori ai citocromului P450*

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

#### *Inductori ai citocromului P450*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

#### *Insuficiență renală sau hepatică*

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

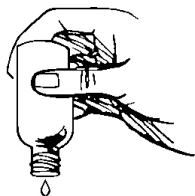
#### Mod de administrare

Brintellix se administrează pe cale orală.

Picăturile orale pot fi administrate cu sau fără alimente.

Picăturile pot fi administrate cu apă, suc sau alte băuturi non-alcoolice.

Sticla trebuie să fie complet rotită în sus. Dacă nu ies picături, flaconul poate fi lovit ușor pentru a porni fluxul.



### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Brintellix nu trebuie administrat la copii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 7 – 17 ani cu TDM, deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată (vezi pct 5.1). În general, profilul de reacții adverse la vortioxetină la copii și adolescenți a fost similar cu cel constatat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute a reacțiilor adverse legate de durerea abdominală și o incidență crescută a ideății suicidare în mod special la adolescenți, comparativ cu adulții (vezi pct 4.8 și 5.1).

În studii clinice la copii și adolescenți tratați cu medicamente antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid și ideatie suicidară) precum și ostilitatea (predominant agresiune, comportament de tip opozant, furie) au fost observate mai frecvent la acești pacienți decât la cei tratați cu placebo.

## Suicid/idee suicidară sau agravare clinică

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

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

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

## Convulsii

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

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

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

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

## Manie/hipomanie

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

## Agresivitate/agitație

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



## Hemoragie

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

## Hiponatremia

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

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

## Glaucom

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

## Vârstnici

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

## Insuficiență renală sau hepatică

Având în vedere că subiecții cu insuficiență renală sau hepatică sunt vulnerabili și având în vedere că datele privind utilizarea Brintellix la aceste subpopulații sunt limitate, trebuie procedat cu precauție când sunt tratați acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

## Conținutul de excipienți

Acest medicament conține 85 mg alcool (alcool etilic 96%) per fiecare ml, care este echivalent cu 10,1% v/v.

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

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

### Alte medicamente care pot afecta potențial vortioxetina

#### *IMAO ireversibili neselectivi*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Medicamente serotoninergice*

Administrarea concomitentă a unui medicament cu efect serotoninergic (ex. tramadol, sumatriptan și alți triptani) poate determina sindrom serotoninergic (vezi pct. 4.4).

#### *Sunătoare*

Administrarea concomitentă a antidepresivelor cu efect serotoninergic de exemplu opioide. ( inclusiv tramadol) și triptani (inclusiv sumatriptan) poate determina o incidență crescută a reacțiilor adverse inclusiv sindromul serotoninergic (vezi pct. 4.4).

#### *Medicamente care scad pragul convulsiv*

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

#### *TEC (terapia electroconvulsivantă)*

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

#### *Inhibitori CYP2D6*

Expunerea la vortioxetină a crescut de 2,3 ori din punctul de vedere al ariei de sub curbă(ASC) atunci când vortioxetina în doză de 10 mg/zi a fost administrată concomitent cu bupropion (inhibitor puternic al CYP2D6) în doză de 150 mg de două ori pe zi timp de 14 zile la 44 de subiecți sănătoși. Administrarea concomitentă a determinat o incidență mai mare a reacțiilor adverse atunci când bupropion a fost adăugat tratamentului cu vortioxetină decât atunci când vortioxetina a fost adăugată tratamentului cu bupropion. În funcție de răspunsul individual al fiecărui pacient, poate fi luată în considerare o doză mai mică de vortioxetină dacă un inhibitor puternic al CYP2D6 (ex. bupropion, chinidină, fluoxetină, paroxetină) este asociat tratamentului cu vortioxetină (vezi pct. 4.2).

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

La subiecți sănătoși a fost observată o creștere de 1,3 ori și respectiv de 1,5 ori a ASC aferentă vortioxetinei atunci când, după 6 zile de tratament cu ketoconazol 400 mg/zi (un inhibitor CYP3A4/5 și al glicoproteinei P), respectiv după 6 zile de tratament cu fluconazol 200 mg/zi (un inhibitor CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4/5) a fost administrată concomitent vortioxetina. Nu este necesară ajustarea dozelor.

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

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

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

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

#### *Inductori ai citocromului P450*

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

#### *Alcool etilic*

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

#### *Acid acetilsalicilic*

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

#### Potențialul vortioxetinei de a afecta alte medicamente

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

La subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect semnificativ, comparativ cu placebo, asupra valorilor INR, ale protrombinei sau ale R-/S-warfarinei plasmatice în urma administrării concomitente timp de 14 zile a unor doze multiple de vortioxetină împreună cu doze stabile de warfarină. De asemenea, la subiecți sănătoși nu a fost observat niciun efect inhibitor semnificativ, comparativ cu placebo, asupra agregării plachetare sau asupra farmacocineticii acidului acetilsalicilic sau acidului salicilic atunci când după doze multiple de vortioxetină a fost adăugat acid acetilsalicilic 150 mg/zi. Cu toate acestea, trebuie avută precauție atunci când vortioxetina este asociată cu anticoagulante orale, medicamente antiagregante plachetare sau medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii (de exemplu, acid acetilsalicilic (AAS) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), din cauza unui risc potențial crescut de sângerare care poate fi atribuit unei interacțiuni farmacodinamice (vezi pct. 4.4).

##### *Substraturi ale citocromului P450*

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

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

Nu au fost observate interacțiuni farmacodinamice. Nu a fost observată o afectare semnificativă a funcției cognitive comparativ cu placebo în cazul vortioxetinei administrată concomitent cu o doză unică de 10 mg diazepam. Nu au fost observate efecte semnificative comparativ cu placebo asupra

concentrațiilor de hormoni sexuali în urma administrării concomitente de vortioxetină cu o combinație de contraceptive orale (etinil estradiol 30 µg / levonogestrel 150 µg).

#### *Litiu, triptofan*

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

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

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

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

#### Sarcina

Există date limitate cu privire la utilizarea vortioxetinei la femeile însărcinate.

Studiile pe animale au demonstrat efecte toxice asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).

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

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

Brintellix trebuie administrat la femeile gravide numai dacă beneficiile preconizate depășesc riscul potențial pentru făt.

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

#### Alăptarea

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

Un risc asupra sugarului nu poate fi exclus.

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

## Fertilitatea

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

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost greața.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Lista este bazată pe informații provenite din studii clinice și experiența după punerea pe piață.

| APARATE, SISTEME ȘI ORGANE                               | FRECVENȚĂ                  | REAȚIE ADVERSĂ   |
|--|----------------------------|--|
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Cu frecvență necunoscută*  | Reacție anafilactică   |
| Tulburări endocrine                                      | Cu frecvență necunoscută*  | Hiperprolactinemie, în unele cazuri asociată cu galactoree   |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | Cu frecvență necunoscută*  | Hiponatremie   |
| Tulburări psihice  | Frecvente                  | Vise anormale  |
|  | Cu frecvență necunoscută * | Insomnie   |
|  | Cu frecvență necunoscută * | Agitație, agresivitate (vezi pct. 4.4)   |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Frecvente                  | Amețeli  |
|  | Mai puțin frecvente        | Tremor   |
|  | Cu frecvență Necunoscută*  | Sindrom serotoninergic<br>Cefalee<br>Acatizie<br>Bruxism<br>Trismus<br>Sindromul picioarelor neliniștite |
| Tulburări oculare  | Mai puțin frecvente        | Vedere încețoșată  |
|  | Rare                       | Midriază (care poate duce la glaucom cu unghi închis acut – vezi pct. 4.4)                               |
| Tulburări vasculare                                      | Mai puțin frecvente        | Hiperemie facială tranzitorie  |
|  | Cu frecvență necunoscută*  | Hemoragie (inclusiv contuzii, echimoze, epistaxis, sângerare gastrointestinală sau vaginală)             |
| Tulburări gastrointestinale                              | Foarte frecvente           | Greață   |
|  | Frecvente                  | Diaree,<br>Constipație,<br>Vărsături<br>Dispepsie  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Frecvente                  | Prurit, inclusiv prurit generalizat<br>Hiperhidroză  |
|  | Mai puțin frecvente        | Transpirații nocturne  |
|  | Cu frecvență Necunoscută*  | Angioedem,<br>Urticarie<br>Erupție cutanată  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Cu frecvență necunoscută   | Sindrom de întrerupere   |

\* Pe baza cazurilor din experiența după punerea pe piață

#### Descrierea unor reacții adverse selectate

##### *Greața*

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

#### *Pacienți vârstnici*

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

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

#### *Disfuncția sexuală*

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

#### *Efectul de clasă*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

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

#### *Simptomele la întreruperea tratamentului cu vortioxetină*

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

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

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

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

În caz de supradozaj abordarea trebuie să cuprindă tratamentul simptomelor clinice și monitorizare corespunzătoare. Este recomandat ca urmărirea clinică să fie făcută într-un departament specializat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța vortioxetinei a fost studiată în tulburarea depresivă majoră (TDM) într-un program clinic care a inclus mai mult de 6700 de pacienți, dintre care mai mult de 3700 au fost tratați cu vortioxetină în studii pe termen scurt ( $\leq 12$  săptămâni). Au fost realizate douăsprezece studii dublu-orb, controlate placebo, cu durată de 6/8 săptămâni, cu doză fixă, pentru a investiga eficacitatea vortioxetinei pe termen scurt în TDM la adulți (incluzând vârstnicii). Eficacitatea vortioxetinei a fost demonstrată cel puțin la o doză terapeutică în 9 din 12 studii, demonstrând o diferență de cel puțin 2 puncte față de placebo a scorurilor totale pe scalele Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sau Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D<sub>24</sub>). Aceasta a fost susținută de relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a celor cu remisiune, precum și ameliorările scorurilor pe scalele Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I), Sheehan Disability Scale (SDS) scorul afectării funcționale și scorul Mental Component Summary pe scala SF-36. Eficacitatea vortioxetinei crește cu creșterea dozei.

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



vortioxetinei este susținută de analiza grupului de respondenți, în care proporția respondenților variază de la 46% la 49% pentru vortioxetină versus 34% pentru placebo ( $p < 0,01$ ; analiza NRI).

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

Eficacitatea vortioxetinei 10 sau 20 mg/zi a fost în plus demonstrată într-un studiu comparativ de 12 săptămâni, dublu-orb, în doză flexibilă, versus agomelatină 25 sau 50 mg/zi la pacienți cu TDM. Vortioxetina a fost semnificativ statistic superioară agomelatinei, determinată prin ameliorarea scorului total MADRS și susținută relevanța clinică demonstrată prin proporția respondenților și a pacienților cu remisiune, precum și prin ameliorarea CGI-I.

### *Menținere*

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

### *Vârstnici*

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

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

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

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

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

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

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

analiza studiilor similare arată că vortioxetina se diferențiază de placebo ( $p < 0,05$ ) cu o dimensiune a efectului standardizat de 0,24.

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

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

#### *Siguranța și tolerabilitatea*

Siguranța și tolerabilitatea vortioxetinei a fost stabilită în studiile pe termen scurt și lung pentru intervalul de doză de la 5 la 20 mg/zi. Pentru informații privind efectele adverse vezi pct. 4.8.

Vortioxetina nu crește incidența insomniei sau somnolenței comparativ cu placebo.

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

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

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

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

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

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

### *Copii și adolescenți*

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

În studiul efectuat la copii cu vârste cuprinse între 7 și 11 ani, efectul mediu al celor două doze de vortioxetină 10 și 20 mg/zi nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic diferit față de placebo, pe baza scorului total conform scalei revizuite de evaluare a depresiei la copii (Children's Depression Rating Scale Revised, CDRS-R) în săptămâna 8, la fel ca și referința activă (fluoxetină 20 mg/zi) și nici dozele individuale de vortioxetină (10 și 20 mg/zi) nu au prezentat o diferență nominal semnificativă față de placebo. În general, profilul reacțiilor adverse ale vortioxetine la copii a fost similar cu cel observat la adulți, cu excepția unei incidențe crescute a durerilor abdominale raportate la copii. Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 2,0% la pacienții tratați cu vortioxetină 20 mg/zi, 1,3% pentru vortioxetină 10 mg/zi, 0,7% pentru placebo și nicio întrerupere pentru fluoxetină. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în grupurile de tratament cu vortioxetină au fost greață, cefalee, vărsături, amețeli și dureri abdominale. Incidența grețurilor, a vărsăturilor și a durerilor abdominale a fost mai mare în grupurile de vortioxetină decât în grupul placebo. Ideea suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate ca reacții adverse în timpul perioadei introductive în regim simplu orb, controlate cu placebo, de 4 săptămâni (placebo 2/677 [0,3%]), și în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 10 mg/zi 1/149 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). În plus, reacția adversă „idee suicidară activă nespecifică” a fost raportat în C-SSRS la 5 pacienți în timpul perioadei de tratament de 8 săptămâni (vortioxetină 20 mg/zi 1/153 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%] și fluoxetină 3/82 [3,7%]). Ideea și comportamentele suicidare măsurate conform scalei Columbia de evaluare a severității suicidare (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) au fost similare între grupurile de tratament.

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

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

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate cu vortioxetină la copii cu vârsta sub 7 ani cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2 cu informații asupra utilizării la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

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

### Distribuția

Volumul mediu de distribuție ( $V_{ss}$ ) este de 2600 l, indicând o distribuție extravasculară extensivă. Vortioxetina este legată în proporție mare de proteinele plasmatică (98 până la 99%), iar legarea pare a fi independentă de concentrațiile plasmatică ale acesteia.

### Metabolizare

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

În studiile de interacțiune medicamentoasă nu a fost observat niciun efect inhibitor sau de inducere al vortioxetinei asupra izoenzimelor CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5). Vortioxetina este un slab substrat și inhibitor pentru P-gp.

Metabolitul major al vortioxetinei este inactiv din punct de vedere farmacologic.

### Eliminare

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

### Linearitate/non-linearitate

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

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiență renală*

După o singură doză de vortioxetină 10 mg, insuficiența renală estimată utilizând formula Cockcroft-Gault (ușoară, moderată sau severă;  $n=8$  per grup) a determinat creșteri modeste ale expunerii (de până la 30%) comparativ cu corespondenții sănătoși de control. La pacienții cu afecțiuni renale în stadiu final, doar o fracțiune mică a vortioxetinei s-a pierdut pe parcursul dializei (ASC și  $C_{max}$  au fost cu

13% și respectiv 27% mai mici; n=8) după o singură doză de vortioxetină 10 mg. Nu este necesară ajustarea dozelor pe baza funcției renale (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Genotipuri CYP2D6*

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

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

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

#### *Copii și adolescenți*

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

Vortioxetina nu are efect la șobolan asupra fertilității, capacității de împerechere, organelor de reproducere sau morfologiei și motilității spermei. Vortioxetina nu a avut efect teratogen la șobolani sau iepuri, dar a fost observată toxicitate asupra reproducerii în termeni de efecte asupra greutateii fetale și întârziere a osificării la șobolani, în cazul expunerii de mai mult de 10 ori decât expunerea la om la doza terapeutică maximă recomandată de 20 mg/zi. Efecte similare au fost observate la iepuri la o expunere sub-terapeutică (vezi pct. 4.6).

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

Un material derivat din vortioxetină s-a distribuit în laptele șobolanilor care alăptau (vezi pct. 4.6).

În studii de toxicitate juvenilă la șobolani toate observațiile legate de de tratamentul cu vortioxetină au fost concordante cu cele făcute la animalele adulte.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxipropilbetadex  
Etanol (96 %)  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După deschidere, picăturile trebuie utilizate în 8 săptămâni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită niciun fel de condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de sticlă brună de 15 ml (tipul III) și dop filetat (polipropilenă), cu picurător (LD polietilenă),  
(închidere de siguranță pentru copii).  
Cutie cu 1 flacon de sticlă de 15 ml

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

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

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

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

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

EU/1/13/891/036

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

Data primei autorizări: 18 decembrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
DK-2500 Valby  
Danemarca

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de
- informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 5 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
56 x 1 comprimate filmate  
98 x 1 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/891/001 14 comprimate filmate  
EU/1/13/891/002 28 comprimate filmate  
EU/1/13/891/003 56 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/004 98 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/006 100 comprimate filmate  
EU/1/13/891/007 200 comprimate filmate  
EU/1/13/891/037 98 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Brintellix 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE AMBALAJ INTERMEDIAR/COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU  
(FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)****3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 5 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 Comprimate filmate

98 x 1 Comprimate filmate.

Component al unui ambalaj multiplu, care nu poate fi comercializat separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. Numărul(ele) autorizației de punere pe piață</b> |
|---|

EU/1/13/891/038 126 comprimate filmate (9 x 14)  
EU/1/13/891/005 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. Seria de fabricație</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. Clasificare generală privind modul de eliberare</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. Instrucțiuni de utilizare</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. Informații în Braille</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 5 mg

|   |
|---|
| <b>17. Identificator unic – Cod de bare bidimensional</b> |
|---|

|   |
|---|
| <b>18. Identificator unic – Date lizibile pentru persoane</b> |
|---|

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****ETICHETĂ AMBALAJE MULTIPLE AMBALATE ÎN FOLIE  
(INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 5 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg vortioxetinum (sub formă debromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 126 comprimate filmate (9 x 14)  
Ambalaj multiplu: 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**



|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/038 126 comprimate filmate (9 x 14)  
EU/1/13/891/005 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 5 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 5 mg comprimat  
Vortioxetinum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 10 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
56 x 1 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
98 x 1 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/891/008 7 comprimate filmate  
EU/1/13/891/009 14 comprimate filmate  
EU/1/13/891/010 28 comprimate filmate  
EU/1/13/891/011 56 comprimate filmate  
EU/1/13/891/012 98 comprimate filmate  
EU/1/13/891/013 56 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/014 98 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/016 100 comprimate filmate  
EU/1/13/891/017 200 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Brintellix 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INTERMEDIAR/COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 10 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 Comprimate filmate.

98 x 1 Comprimate filmate.

Component al unui ambalaj multiplu, care nu poate fi comercializat separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/039 126 comprimate filmate (9 x 14)  
EU/1/13/891/015 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 10 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETĂ AMBALAJE MULTIPLE AMBALATE ÎN FOLIE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 10 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 126 comprimate filmate (9 x 14)  
Ambalaj multiplu: 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/039 126 comprimate filmate (9 x 14)  
EU/1/13/891/015 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 10 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 10 mg comprimate  
vortioxetinum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 15 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
56 x 1 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
98 x 1 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/891/018 14 comprimate filmate  
EU/1/13/891/019 28 comprimate filmate  
EU/1/13/891/020 56 comprimate filmate  
EU/1/13/891/021 98 comprimate filmate  
EU/1/13/891/022 56 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/023 98 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/025 100 comprimate filmate  
EU/1/13/891/026 200 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Brintellix 15 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INTERMEDIAR/COMPONENTĂ A AMBALAJULUI  
MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 15 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

98 x 1 Comprimate filmate.  
Component al unui ambalaj multiplu, care nu poate fi comercializat separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/024 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 15 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETĂ AMBALAJE MULTIPLE AMBALATE ÎN FOLIE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 15 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 15 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottoliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/024 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 15 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 15 mg comprimat  
vortioxetinum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 20 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
56 x 1 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
98 x 1 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
200 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/891/027 14 comprimate filmate  
EU/1/13/891/028 28 comprimate filmate  
EU/1/13/891/029 56 comprimate filmate  
EU/1/13/891/030 98 comprimate filmate  
EU/1/13/891/031 56 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/032 98 x 1 comprimate filmate  
EU/1/13/891/034 100 comprimate filmate  
EU/1/13/891/035 200 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Brintellix 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INTERMEDIAR/COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 20 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
98 x 1 Comprimate filmate.  
Component al unui ambalaj multiplu, care nu poate fi comercializat separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/040 126 comprimate filmate (9 x 14)  
EU/1/13/891/033 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 20 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**ETICHETĂ AMBALAJE MULTIPLE AMBALATE ÎN FOLIE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 20 mg comprimate filmate  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 20 mg vortioxetinum (sub formă de bromură)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 126 comprimate filmate (9 x 14)  
Ambalaj multiplu: 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/040 126 comprimate filmate (9 x 14)  
EU/1/13/891/033 490 comprimate filmate (5 x (98x1))

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 20 mg

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU COMPRIMATE**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 20 mg comprimat  
vortioxetinum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

H. Lundbeck A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE ȘI ETICHETĂ PENTRU FLACON**

**3. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brintellix 20 mg/ml picături orale, soluție  
Vortioxetinum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare picătură conține 1 mg vortioxetinum (sub formă de (D,L)-lactat)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține etanol

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Picături orale, soluție  
15 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

[numai cutie secundară]

Răsturnați complet flaconul. Dacă nu iese picături, loviți ușor flaconul pentru a ajuta la curgerea soluției.



**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



|                            |
|----------------------------|
| <b>8. DATA DE EXPIRARE</b> |
|----------------------------|

EXP {LL-AAAA}

După deschidere, a se utiliza în 8 săptămâni

|   |
|---|
| <b>9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE</b> |
|---|

|   |
|---|
| <b>10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL</b> |
|---|

|   |
|---|
| <b>11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

H. Lundbeck A/S

Ottliavej 9

2500 Valby

Danemarca

|   |
|---|
| <b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b> |
|---|

EU/1/13/891/036 15 ml

|                                |
|--------------------------------|
| <b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b> |
|--------------------------------|

Lot

|  |
|--|
| <b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b> |
|--|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b> |
|--------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Brintellix 20 mg/ml [numai cutie secundară]

|   |
|---|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|---|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [numai cutie secundară]

|   |
|---|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---|

[numai cutie secundară]

PC:

SN:

NN:

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Brintellix 5 mg comprimate filmate** Vortioxetină (Vortioxetinum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix
3. Cum să luați Brintellix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brintellix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează**

Brintellix conține substanța activă vortioxetină. Aceasta aparține unei clase de medicamente numite antidepresive.

Brintellix este utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Brintellix a demonstrat faptul că ameliorează o gamă largă de simptome depresive, incluzând tristețea, tensiune interioară (senzație de anxietate), tulburări de somn (reducerea perioadei de somn), scăderea apetitului, dificultăți de concentrare, senzația de inutilitate, pierderea interesului față de activitățile favorite, senzația de încetineală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix**

##### **Nu luați Brintellix:**

- dacă sunteți alergic la vortioxetină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei cunoscute ca fiind inhibitori neselectivi de monoaminoxidază sau inhibitori selectivi MAO-A; întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

##### **Atenționări și precauții**

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Brintellix dacă:

- luați medicamente cu efect așa zis serotoninergic, cum sunt:
  - tramadol și medicamente similare (puternice calmante ale durerii)
  - sumatriptan și medicamente similare cu numele substanței active terminându-se în „triptan” (utilizate pentru a trata migrena).

Luând aceste medicamente împreună cu Brintellix poate să crească riscul apariției sindromului serotoninergic. Acest sindrom se poate asocia cu halucinații, mișcări crispate involuntare, bătăi rapide ale inimii, creșterea tensiunii arteriale, febră, greață și diaree.

- ați avut crize convulsive (convulsii).  
Medicul dumneavoastră vă va trata cu precauție dacă aveți un istoric de crize convulsive sau dacă aveți o boală convulsivă decompensată/epilepsie. Convulsiile reprezintă un risc potențial în cazul medicamentelor utilizate pentru a trata depresia. Tratamentul trebuie întrerupt la oricare pacient care dezvoltă crize convulsive sau la care crizele convulsive cresc ca frecvență.
- ați avut episoade de manie
- aveți tendința de a sângera sau de a vă învineți ușor sau dacă sunteți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).
- aveți nivelul scăzut de sodiu în sânge.
- aveți vârsta de 65 de ani sau mai mare.
- aveți o boală renală severă
- aveți o boală a ficatului severă sau o boală a ficatului numită ciroză.
- aveți sau ați avut anterior tensiune crescută la nivelul ochiului sau glaucom. Dacă ochii dumneavoastră devin dureroși sau apare vedere încețoșată în timpul tratamentului, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

Atunci când luați tratament antidepresiv, incluzând vortioxetina, este posibil să aveți, de asemenea, stări de agresivitate, agitație, furie și iritabilitate. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Gânduri de sinucidere și agravarea depresiei dumneavoastră**

Dacă sunteți depresiv și/sau aveți tulburări de anxietate puteți uneori să aveți gânduri de a vă autovătăma sau de a vă sinucide. Acestea pot să se intensifice la începutul tratamentului cu antidepresive, deoarece acestor medicamente le ia timp să-și facă efectul, în mod obișnuit în jur de două săptămâni dar uneori și mai mult.

Sunteți mult mai înclinați să gândiți în felul acesta dacă:

- ați avut înainte gânduri de autovătămare sau de sinucidere.
- sunteți un adult tânăr.

Informațiile provenind din studiile clinice au arătat un risc crescut de comportament suicidar la adulții cu vârsta mai mică de 25 de ani și cu afecțiuni psihice care au fost tratați cu un antidepresiv.

Dacă aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere în oricare moment al zilei, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. S-ar putea să găsiți util să spuneți unei rude sau prieten apropiat că sunteți depresiv sau aveți tulburări de anxietate și să-i cereți să citească acest prospect. Ați putea să-i cereți să vă spună dacă depresia sau anxietatea dumneavoastră se agravează sau dacă este îngrijorat de modificări ale comportamentului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Brintellix nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată. Siguranța medicamentului Brintellix la copii și adolescenții cu vârstă între 7 – 17 ani este descrisă la pct. 4.

### **Alte medicamente și Brintellix**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- fenelzină, iproniazid, izocarboxazid, nialamid, tranilcipromină (medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei numite inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei); nu trebuie să luați niciunul dintre aceste medicamente împreună cu Brintellix. Dacă ați luat oricare dintre aceste medicamente va trebui să așteptați timp de 14 zile înainte de a începe tratamentul cu Brintellix. După întreruperea tratamentului cu Brintellix trebuie să așteptați 14 zile înainte de a lua oricare dintre aceste medicamente
- moclobemidă (un medicament pentru tratamentul depresiei)
- selegilină, rasagilină (medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson)
- linezolidă (un medicament pentru tratamentul infecției bacteriene)
- medicamente cu efect serotoninergic, de exemplu, tramadol și medicamente similare (analgice puternice) și sumatriptan și medicamente similare cu denumiri de substanțe active care se termină în „triptani” (utilizate pentru tratarea migrenei). Administrarea acestor medicamente împreună cu Brintellix poate crește riscul apariției sindromului serotoninic (consultați secțiunea Atenționări și precauții)
- litiu (un medicament pentru tratamentul depresiei și a tulburărilor mintale) sau triptofan.
- medicamente cunoscute a determina scăderea nivelului de sodiu.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei și a altor infecții).
- carbamazepină, fenitoină (medicamente utilizate în tratamentul epilepsiei sau a altor boli).
- warfarină, dipiridamol, fenprocumon, unele antipsihotice, fenotiazine, antidepresive triciclice, doze scăzute de acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (medicamente pentru subțierea sângelui și medicamente utilizate pentru calmarea durerii). Acestea pot crește tendința la sângerare.

Medicamente care cresc riscul crizelor convulsive:

- sumatriptan și medicamente similare cu numele substanței active terminându-se în „triptan”
- tramadol (un puternic calmant al durerii)
- mefloquin (un medicament pentru a preveni și trata malarie)
- bupropion (un medicament utilizat în tratamentul depresiei și de asemenea pentru a renunța la fumat)
- fluoxetină, paroxetină și alte medicamente utilizate pentru a trata depresia numite ISRS/IRSN, triciclice
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un medicament pentru a trata depresia)
- chinidină (un medicament utilizat pentru a trata tulburările de ritm al inimii)
- clorpromazină, clorprotixenă, haloperidol (medicamente utilizate pentru a trata tulburările mintale aparținând unor grupe numite fenotiazine, tioxantene, butirofenone).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja oricare dintre medicamentele menționate anterior deoarece medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă dumneavoastră aveți deja un risc pentru convulsii.

Dacă vi se efectuează o testare de depistare a drogurilor din probă de urină (screening), faptul că luați Brintellix poate duce la rezultate pozitive pentru metadonă atunci când se utilizează unele dintre metodele de testare, chiar dacă este posibil ca dumneavoastră nu luați metadonă. Dacă se întâmplă acest lucru, poate fi efectuat un test mai specific.

### **Brintellix și alcoolul**

Nu este recomandată asocierea acestui medicament cu alcool.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuită înainte de a lua acest medicament.

## **Sarcina**

Brintellix nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în situația în care medicul consideră că este absolut necesar acest lucru.

Dacă luați medicamente pentru tratamentul depresiei incluzând Brintellix pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină trebuie să fiți conștientă că următoarele manifestări pot fi observate la nou-născut: probleme de respirație, piele albăstruie, crize convulsive, modificări ale temperaturii corporale, tulburări de alimentare, glicemie scăzută, musculatură rigidă sau moale, reflexe intense, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți de somn. Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă noul-născut prezintă oricare dintre aceste simptome.

Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră cunosc faptul că luați Brintellix. Atunci când este luat pe durata sarcinii, în mod special în ultimele 3 luni de sarcină, medicamente cum este Brintellix pot crește riscul unei afecțiuni severe la copii, numită hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN), determinând copilul să respire rapid și să aibă o culoare vineție. Aceste simptome apar în general în primele 24 de ore de la nașterea copilului. În cazul în care copilul prezintă astfel de simptome trebuie să luați imediat legătura cu moașa și/sau medicul dumneavoastră.

Dacă luați Brintellix spre sfârșitul sarcinii, poate exista un risc crescut de sângerare vaginală abundentă la scurt timp după naștere, mai ales dacă aveți istoric de afecțiuni hemoragice. Medicul dumneavoastră sau moașa trebuie să știe că luați Brintellix, astfel încât să vă poată sfătui.

## **Alăptarea**

Este de așteptat ca să ajungă în laptele matern componentele medicamentului Brintellix. Brintellix nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Medicul dumneavoastră va lua decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a opri utilizarea Brintellix luând în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Brintellix nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli, este recomandată precauție în efectuarea acestor activități la inițierea tratamentului cu Brintellix sau la schimbarea dozelor.

## **Brintellix conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Brintellix**

Întotdeauna să luați acest medicament exact în felul în care v-a fost indicat de către doctor. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în cazul în care nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Brintellix este de 10 mg vortioxetină administrată sub forma unei singure doze zilnice la adulți cu vârsta sub 65 de ani. Doza poate fi crescută de către medicul dumneavoastră la un maximum de 20 mg vortioxetină pe zi sau scăzută la un minimum de 5 mg vortioxetină pe zi în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Pentru pacienții vârstnici, de 65 de ani sau peste, doza de inițiere este de 5 mg vortioxetină o dată pe zi.

## **Modul de administrare**

Luați comprimatul cu un pahar de apă.  
Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

## **Durata tratamentului**

Luați Brintellix pentru perioada de timp recomandată de medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Brintellix chiar dacă durează un timp până să simțiți o ameliorare a condiției dumneavoastră.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni după ce vă simțiți bine din nou.

## **Dacă luați mai mult Brintellix decât ar trebui**

Dacă luați mai mult Brintellix decât doza prescrisă, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de urgențe spitalicească. Să aveți la îndemână cutia sau comprimatele rămase. Faceți acest lucru chiar dacă nu sunt prezente tulburări. Semnele de supradoză sunt amețelile, greața, diareea, disconfortul stomacal, mâncărimile la nivelul întregului corp, somnolența sau valurile de roșeață.

În urma dozelor de câteva ori mai mari decât doza prescrisă, au fost raportate crize (convulsii) și o afecțiune rară numită sindrom serotoninergic.

## **Dacă uitați să luați Brintellix**

Luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

## **Dacă încetați să luați Brintellix**

Nu vă opriți a lua Brintellix fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza înainte de a vă opri efectiv administrarea acestui medicament.

Unii pacienți care opresc administrarea Brintellix s-au confruntat cu simptome ca amețeală, durere de cap, senzația de furnicături cum ar fi senzația de dezmorțire sau de electrocutare (în special la nivelul capului), incapacitatea de a dormi, senzația de rău sau vărsături, senzația de anxietate, iritabilitate sau agitație, senzația de oboseală sautremurături. Aceste simptome pot apărea în prima săptămână după oprirea administrării Brintellix.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate au fost ușoare către moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile adverse au fost în mod obișnuit temporare și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost raportate, cu următoarele frecvențe.

Foarte frecvente: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- greață

Frecvente: poate afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree, constipație, vărsături
- amețeli
- mâncărime la nivelul întregului corp
- vise anormale
- transpirații abundente
- indigestie

Mai puțin frecvente: poate afecta până la 1 din 100 de persoane

- valuri de roșeață
- transpirații nocturne
- vedere încetșată
- tremurături involuntare (tremor)

Rare: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane

- pupile mărite (midriază), care pot crește riscul de glaucom (vezi pct. 2)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- valori scăzute ale sodiului în sânge (simptomele pot include amețală, slăbiciune, confuzie, somnolență sau oboseală semnificativă sau greață sau vărsături; simptomele mai grave sunt leșinul, convulsiile sau căderile)
- sindrom serotoninergic (vezi pct. 2)
- reacții alergice, care pot fi grave, cauzând umflare la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau înghițire și/sau o scădere bruscă a tensiunii arteriale (care vă poate face să resimțiți o senzație de amețală sau leșin)
- urticarie
- sângerare excesivă sau inexplicabilă (inclusiv vânătăi, sângerări nazale, sângerări gastrointestinale și vaginale)
- erupție pe piele
- tulburări de somn (insomnie)
- agitație și agresivitate. Dacă manifestați aceste reacții adverse, contactați-l pe medicul dumneavoastră (vezi pct. 2)
- durere de cap
- concentrație crescută în sânge a unui hormon numit prolactină
- un impuls constant de a se mișca (acatizie)
- scrâșnitul dinților (bruxism)
- incapacitatea de a deschide gura (trismus/blocarea maxilarului)
- sindromul picioarelor neliniștite (impulsul de a mișca picioarele pentru a opri senzațiile de durere sau ciudate, care apare deseori noaptea)
- scurgere lăptoasă anormală din sâni (galactoree)

Un risc crescut pentru fracturi osoase a fost observat la pacienții care iau acest tip de medicamente.

Un risc crescut de disfuncție sexuală a fost raportat la utilizarea dozei de 20 mg, iar la unii pacienți această reacție adversă a fost observată la doze scăzute.

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la vortioxetină observate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți, cu excepția reacțiilor adverse legate de durerea abdominală, care au fost observate mai frecvent decât la adulți și gânduri suicidare, care au fost observate mai frecvent la adolescenți decât la adulți.



### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Brintellix**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Brintellix**

- Substanța activă este vortioxetină. Fiecare comprimat filmat conține vortioxetină 5 mg (sub formă de bromură).
- Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, amidon glicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu, hipromeloză, Macrogol 400, dioxid de titan (E171) oxid roșu de fier (E172).

### **Cum arată Brintellix și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate de culoare roz, cu formă migdalată 5 x 8.4 mm (comprimat) marcate cu „TL” pe o față și cu „5” pe cealaltă.

Brintellix comprimate filmate de 5 mg este disponibil în ambalaje cu blistere cu 14, 28, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) comprimate și în flacoane de 100 și 200 de comprimate.

Mărimile de ambalaj de 56 x 1, 98 x 1 și 490 comprimate filmate sunt disponibile sub formă de blister cu doze unitare.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311(Danija)  
lietuva@lundbeck.com

**България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

**Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 535 7979

**Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

**Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

**Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 253 621 6033

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

**România**

Lundbeck Romania SRL  
Tel: +40 21319 88 26

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311 (Dānija)  
latvia@lundbeck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate asupra acestui medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Brintellix 10 mg comprimate filmate** Vortioxetină (Vortioxetinum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix
3. Cum să luați Brintellix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brintellix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează**

Brintellix conține substanța activă vortioxetină. Aceasta aparține unei clase de medicamente numite antidepresive.

Brintellix este utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Brintellix a demonstrat faptul că ameliorează o gamă largă de simptome depresive, incluzând tristețea, tensiune interioară (senzație de anxietate), tulburări de somn (reducerea perioadei de somn), scăderea apetitului, dificultăți de concentrare, senzația de inutilitate, pierderea interesului față de activitățile favorite, senzația de încetineală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix**

##### **Nu luați Brintellix:**

- dacă sunteți alergic la vortioxetină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei cunoscute ca fiind inhibitori neselectivi de monoaminoxidază sau inhibitori selectivi MAO-A; întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

##### **Atenționări și precauții**

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Brintellix dacă:

- luați medicamente cu efect așa zis serotoninergic, cum sunt:
  - tramadol și medicamente similare (puternice calmante ale durerii)
  - sumatriptan și medicamente similare, cu numele substanței active terminându-se în „triptan” (utilizate pentru a trata migrena).

Luând aceste medicamente împreună cu Brintellix poate să crească riscul apariției sindromului serotoninergic. Acest sindrom se poate asocia cu halucinații, mișcări crispate involuntare, bătăi rapide ale inimii, creșterea tensiunii arteriale, febră, greață și diaree.

- ați avut crize convulsive (convulsii).  
Medicul dumneavoastră vă va trata cu precauție dacă aveți un istoric de crize convulsive sau dacă aveți o boală convulsivă decompensată/epilepsie. Convulsiile reprezintă un risc potențial în cazul medicamentelor utilizate pentru a trata depresia. Tratamentul trebuie întrerupt la oricare pacient care dezvoltă crize convulsive sau la care crizele convulsive cresc ca frecvență.
- ați avut episoade de manie
- aveți tendința de a sângera sau de a vă învineți ușor sau dacă sunteți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).
- aveți nivelul scăzut de sodiu în sânge.
- aveți vârsta de 65 de ani sau mai mare.
- aveți o boală renală severă
- aveți o boală a ficatului severă sau o boală a ficatului numită ciroză.
- aveți sau ați avut anterior tensiune crescută la nivelul ochiului sau glaucom. Dacă ochii dumneavoastră devin dureroși sau apare vedere încețoșată în timpul tratamentului, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

Atunci când luați tratament antidepresiv, incluzând vortioxetina, este posibil să aveți, de asemenea, stări de agresivitate, agitație, furie și iritabilitate. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Gânduri de sinucidere și agravarea depresiei dumneavoastră**

Dacă sunteți depresiv și/sau aveți tulburări de anxietate puteți uneori să aveți gânduri de a vă autovătăma sau de a vă sinucide. Acestea pot să se intensifice la începutul tratamentului cu antidepresive, deoarece acestor medicamente le ia timp să-și facă efectul, în mod obișnuit în jur de două săptămâni dar uneori și mai mult.

Sunteți mult mai înclinați să gândiți în felul acesta dacă:

- ați avut înainte gânduri de autovătămare sau de sinucidere.
- sunteți un adult tânăr.

Informațiile provenind din studiile clinice au arătat un risc crescut de comportament suicidar la adulții cu vârsta mai mică de 25 de ani și cu afecțiuni psihice care au fost tratați cu un antidepresiv.

Dacă aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere în oricare moment al zilei, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. S-ar putea să găsiți util să spuneți unei rude sau prieten apropiat că sunteți depresiv sau aveți tulburări de anxietate și să-i cereți să citească acest prospect. Ați putea să-i cereți să vă spună dacă depresia sau anxietatea dumneavoastră se agravează sau dacă este îngrijorat de modificări ale comportamentului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Brintellix nu trebuie administrat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată. Siguranța medicamentului Brintellix la copii și adolescenții cu vârstă între 7 – 17 ani este descrisă la pct. 4.

### **Alte medicamente și Brintellix**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- fenelzină, iproniazid, izocarboxazid, nialamid, tranilcipromină (medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei numite inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei); nu trebuie să luați niciunul dintre aceste medicamente împreună cu Brintellix. Dacă ați luat oricare dintre aceste medicamente va trebui să așteptați timp de 14 zile înainte de a începe tratamentul cu Brintellix. După întreruperea tratamentului cu Brintellix, trebuie să așteptați 14 zile înainte de a lua oricare dintre aceste medicamente.
- moclobemidă (un medicament pentru tratamentul depresiei)
- selegilină, rasagilină (medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson)
- linezolidă (un medicament pentru tratamentul infecției bacteriene)
- medicamente cu efect serotoninergic, de exemplu, tramadol și medicamente similare (analgezice puternice) și sumatriptan și medicamente similare cu denumiri de substanțe active care se termină în „triptani” (utilizate pentru tratarea migrenei). Administrarea acestor medicamente împreună cu Brintellix poate crește riscul apariției sindromului serotoninic (consultați secțiunea Atenționări și precauții)
- litiu (un medicament pentru tratamentul depresiei și a tulburărilor mintale) sau triptofan
- medicamente cunoscute a determina scăderea nivelului de sodiu.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei și a altor infecții).
- carbamazepină, fenitoină (medicamente utilizate în tratamentul epilepsiei sau a altor boli).
- warfarină, dipiridamol, fenprocumon, unele antipsihotice, fenotiazine, antidepresive triciclice, doze scăzute de acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (medicamente pentru subțierea sângelui și medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii). Acestea pot crește tendința la sângerare.

Medicamente care cresc riscul crizelor convulsive:

- sumatriptan și medicamente similare cu numele substanței active terminându-se în „triptan”
- tramadol (un puternic calmant al durerii)
- mefloquin (un medicament pentru a preveni și trata malaria)
- bupropion (un medicament utilizat în tratamentul depresiei și de asemenea pentru a renunța la fumat)
- fluoxetină, paroxetină și alte medicamente utilizate pentru a trata depresia numite ISRS/IRSN, triciclice
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un medicament pentru a trata depresia)
- chinidină (un medicament utilizat pentru a trata tulburările de ritm al inimii)
- clorpromazină, clorprotixenă, haloperidol (medicamente utilizate pentru a trata tulburările mintale și care aparțin unor grupe numite fenotiazine, tioxantene, butirofenone).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja oricare dintre medicamentele menționate anterior deoarece medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă dumneavoastră aveți deja un risc pentru convulsii.

Dacă vi se efectuează o testare de depistare a drogurilor din probă de urină (screening), faptul că luați Brintellix poate duce la rezultate pozitive pentru metadonă atunci când se utilizează unele dintre metodele de testare, chiar dacă este posibil ca dumneavoastră nu luați metadonă. Dacă se întâmplă acest lucru, poate fi efectuat un test mai specific.

### **Brintellix și alcoolul**

Nu este recomandată asocierea acestui medicament cu alcool.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuită înainte de a lua acest medicament.

## **Sarcina**

Brintellix nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în situația în care medicul consideră că este absolut necesar acest lucru.

Dacă luați medicamente pentru tratamentul depresiei incluzând Brintellix pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină trebuie să fiți conștientă că următoarele manifestări pot fi observate la nou-născut: probleme de respirație, piele albăstruie, crize convulsive, modificări ale temperaturii corporale, tulburări de alimentare, glicemie scăzută, musculatură rigidă sau moale, reflexe intense, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți de somn. Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă noul-născut prezintă oricare dintre aceste simptome.

Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră cunosc faptul că luați Brintellix. Atunci când este luat pe durata sarcinii, în mod special în ultimele 3 luni de sarcină, medicamente cum este Brintellix pot crește riscul unei afecțiuni severe la copii, numită hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN), determinând copilul să respire rapid și să aibă o culoare vineție. Aceste simptome apar în general în primele 24 de ore de la nașterea copilului. În cazul în care copilul prezintă astfel de simptome trebuie să luați imediat legătura cu moașa și/sau medicul dumneavoastră.

Dacă luați Brintellix spre sfârșitul sarcinii, poate exista un risc crescut de sângerare vaginală abundentă la scurt timp după naștere, mai ales dacă aveți istoric de afecțiuni hemoragice. Medicul dumneavoastră sau moașa trebuie să știe că luați Brintellix, astfel încât să vă poată sfătui.

## **Alăptarea**

Este de așteptat ca să ajungă în laptele matern componentele medicamentului Brintellix. Brintellix nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Medicul dumneavoastră va lua decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a opri utilizarea Brintellix luând în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Brintellix nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli, este recomandată precauție în efectuarea acestor activități la inițierea tratamentului cu Brintellix sau la schimbarea dozelor.

## **Brintellix conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Brintellix**

Întotdeauna să luați acest medicament exact în felul în care v-a fost indicat de către doctor. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în cazul în care nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Brintellix este de 10 mg vortioxetină administrată sub forma unei singure doze zilnice la adulți cu vârsta sub 65 de ani. Doza poate fi crescută de către medicul dumneavoastră la un maximum de 20 mg vortioxetină pe zi sau scăzută la un minimum de 5 mg vortioxetină pe zi în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Pentru pacienții vârstnici, de 65 de ani sau peste, doza de inițiere este de 5 mg vortioxetină o dată pe zi.

## **Utilizarea la copii și adolescenți**

Brintellix nu se utilizează la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

## **Modul de administrare**

Luați comprimatul cu un pahar de apă.  
Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

## **Durata tratamentului**

Luați Brintellix pentru perioada de timp recomandată de medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Brintellix chiar dacă durează un timp până să simțiți o ameliorare a condiției dumneavoastră.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni după ce vă simțiți bine din nou.

## **Dacă luați mai mult Brintellix decât ar trebui**

Dacă luați mai mult Brintellix decât doza prescrisă, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de urgențe spitalicească. Să aveți la îndemână cutia sau comprimatele rămase. Faceți acest lucru chiar dacă nu sunt prezente tulburări. Semnele de supradoză sunt amețelile, greața, diareea, disconfortul stomacal, mâncărimile la nivelul întregului corp, somnolența sau valurile de roșeață.

În urma dozelor de câteva ori mai mari decât doza prescrisă, au fost raportate crize (convulsii) și o afecțiune rară numită sindrom serotoninergic.

## **Dacă uitați să luați Brintellix**

Luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

## **Dacă încetați să luați Brintellix**

Nu vă opriți a lua Brintellix fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza înainte de a vă opri efectiv administrarea acestui medicament.

Unii pacienți care opresc administrarea Brintellix s-au confruntat cu simptome ca amețeală, durere de cap, senzația de furnicături cum ar fi senzația de dezmorțire sau de electrocutare (în special la nivelul capului), incapacitatea de a dormi, senzația de rău sau vărsături, senzația de anxietate, iritabilitate sau agitație, senzația de oboseală sau tremurături. Aceste simptome pot apărea în prima săptămână după oprirea administrării Brintellix.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.



În general, reacțiile adverse observate au fost ușoare către moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile adverse au fost în mod obișnuit temporare și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost raportate cu următoarele frecvențe.

Foarte frecvente: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- greață

Frecvente: poate afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree, constipație, vărsături
- amețeli
- mâncărime la nivelul întregului corp
- vise anormale
- transpirații abundente
- indigestie

Mai puțin frecvente: poate afecta până la 1 din 100 de persoane

- valuri de roșeață
- transpirații nocturne
- vedere încețoșată
- tremurături involuntare (tremor)

Rare: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane

pupile mărite (midriază), care pot crește riscul de glaucom (vezi pct. 2)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- valori scăzute ale sodiului în sânge (simptomele pot include amețală, slăbiciune, confuzie, somnolență sau oboseală semnificativă sau greață sau vărsături; simptomele mai grave sunt leșinul, convulsiile sau căderile)
- sindrom serotoninergic (vezi pct. 2)
- reacții alergice, care pot fi grave, cauzând umflare la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau înghițire și/sau o scădere bruscă a tensiunii arteriale (care vă poate face să resimțiți o senzație de amețală sau leșin)
- urticarie
- sângerare excesivă sau inexplicabilă (inclusiv vânătăi, sângerări nazale, sângerări gastrointestinale și vaginale)
- erupție pe piele
- tulburări de somn (insomnie)
- agitație și agresivitate. Dacă manifestați aceste reacții adverse, contactați-l pe medicul dumneavoastră (vezi pct. 2)
- durere de cap
- concentrație crescută în sânge a unui hormon numit prolactină
- un impuls constant de a se mișca (acatizie)
- scrâșnitul dinților (bruxism)
- incapacitatea de a deschide gura (trismus/blocarea maxilarului)
- sindromul picioarelor neliniștite (impulsul de a mișca picioarele pentru a opri senzațiile de durere sau ciudate, care apare deseori noaptea)
- scurgere lăptoasă anormală din sâni (galactoree)

Un risc crescut pentru fracturi osoase a fost observat la pacienții care iau acest tip de medicamente.

Un risc crescut de disfuncție sexuală a fost raportat la utilizarea dozei de 20 mg, iar la unii pacienți această reacție adversă a fost observată la doze scăzute.

## **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la vortioxetină observate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți, cu excepția reacțiilor adverse legate de durerea abdominală, care au fost observate mai frecvent decât la adulți și gânduri suicidare, care au fost observate mai frecvent la adolescenți decât la adulți.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Brintellix**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Brintellix**

- Substanța activă este vortioxetină. Fiecare comprimat filmat conține vortioxetină 10 mg (sub formă de vortioxetină).
- Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, amidon glicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu, hipromeloză, Macrogol 400, dioxid de titan (E171) oxid galben de fier (E172).

### **Cum arată Brintellix și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate de culoare galbenă, cu formă migdalată 5 x 8.4 mm (comprimat) marcate cu „TL” pe o față și cu „10” pe cealaltă.

Brintellix comprimate filmate de 10 mg este disponibil în ambalaje cu blistere cu 7, 14, 28, 56, 56 x 1, 98, 98 x 1, 126 (9x14), 490 (5 x (98 x 1)) comprimate și în flacoane de 100 și 200 de comprimate.

Ambalajele de 56 x 1, 98 x 1 și de 490 de comprimate filmate sunt ambalate în blister cu doze unitare.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 797 9

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311(Danija)  
lietuva@lundbeck.com

**България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

**Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 535 7979

**Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

**Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

**Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

**Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 253 621 6033

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

**România**

Lundbeck Romania SRL  
Tel: +40 21319 88 26

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311 (Dānija)  
latvia@lundbeck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate asupra acestui medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Brintellix 15 mg comprimate filmate** Vortioxetină (Vortioxetinum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix
3. Cum să luați Brintellix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brintellix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează**

Brintellix conține substanța activă vortioxetină. Aceasta aparține unei clase de medicamente numite antidepresive.

Brintellix este utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Brintellix a demonstrat faptul că ameliorează o gamă largă de simptome depresive, incluzând tristețea, tensiune interioară (senzație de anxietate), tulburări de somn (reducerea perioadei de somn), scăderea apetitului, dificultăți de concentrare, senzația de inutilitate, pierderea interesului față de activitățile favorite, senzația de încetineală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix**

##### **Nu luați Brintellix:**

- dacă sunteți alergic la vortioxetină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei cunoscute ca fiind inhibitori neselectivi de monoaminoxidază sau inhibitori selectivi MAO-A; întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

##### **Atenționări și precauții**

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Brintellix dacă:

- luați medicamente cu efect așa zis serotoninergic, cum sunt:
  - tramadol și medicamente similare (puternice calmante ale durerii)
  - sumatriptan și medicamente similare, cu numele substanței active terminându-se în „triptan” (utilizate pentru a trata migrena).

Luând aceste medicamente împreună cu Brintellix poate să crească riscul apariției sindromului serotoninergic. Acest sindrom se poate asocia cu halucinații, mișcări crispate involuntare, bătăi rapide ale inimii, creșterea tensiunii arteriale, febră, greață și diaree.

- ați avut crize convulsive (convulsii).  
Medicul dumneavoastră vă va trata cu precauție dacă aveți un istoric de crize convulsive sau dacă aveți o boală convulsivă decompensată/epilepsie. Convulsiile reprezintă un risc potențial în cazul medicamentelor utilizate pentru a trata depresia. Tratamentul trebuie întrerupt la oricare pacient care dezvoltă crize convulsive sau la care crizele convulsive cresc ca frecvență.
- ați avut episoade de manie
- aveți tendința de a sângera sau de a vă învineți sau dacă sunteți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).
- aveți nivelul scăzut de sodiu în sânge.
- aveți vârsta de 65 de ani sau mai mare.
- aveți o boală renală severă
- aveți o boală a ficatului severă sau o boală a ficatului numită ciroză
- aveți sau ați avut anterior tensiune crescută la nivelul ochiului sau glaucom. Dacă ochii dumneavoastră devin dureroși sau apare vedere încețoșată în timpul tratamentului, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

Atunci când luați tratament antidepresiv, incluzând vortioxetina, este posibil să aveți, de asemenea, stări de agresivitate, agitație, furie și iritabilitate. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Gânduri de sinucidere și agravarea depresiei dumneavoastră**

Dacă sunteți depresiv și/sau aveți tulburări de anxietate puteți uneori să aveți gânduri de a vă autovătăma sau de a vă sinucide. Acestea pot să se intensifice la începutul tratamentului cu antidepresive, deoarece acestor medicamente le ia timp să-și facă efectul, în mod obișnuit în jur de două săptămâni dar uneori și mai mult.

Sunteți mult mai înclinați să gândiți în felul acesta dacă:

- ați avut înainte gânduri de autovătămare sau de sinucidere.
- sunteți un adult tânăr.

Informațiile provenind din studiile clinice au arătat un risc crescut de comportament suicidar la adulții cu vârsta mai mică de 25 de ani și cu afecțiuni psihice care au fost tratați cu un antidepresiv.

Dacă aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere în oricare moment al zilei, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. S-ar putea să găsiți util să spuneți unei rude sau prieten apropiat că sunteți depresiv sau aveți tulburări de anxietate și să-i cereți să citească acest prospect. Ați putea să-i cereți să vă spună dacă depresia sau anxietatea dumneavoastră se agravează sau dacă este îngrijorat de modificări ale comportamentului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Brintellix nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată. Siguranța medicamentului Brintellix la copii și adolescenți cu vârstă între 7 – 17 ani este descrisă la pct. 4.

### **Alte medicamente și Brintellix**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- fenelzină, iproniazid, izocarboxazid, nialamid, tranilcipromină (medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei numite inhibitori neselectivi ai monoaminooxidazei); nu trebuie să luați niciunul dintre aceste medicamente împreună cu Brintellix. Dacă ați luat oricare dintre aceste medicamente va trebui să așteptați timp de 14 zile înainte de a începe tratamentul cu Brintellix. După începerea tratamentului cu Brintellix trebuie să așteptați 14 zile înainte de a lua oricare dintre aceste medicamente.
- moclobemidă (un medicament pentru tratamentul depresiei)
- selegilină, rasagilină (medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson)
- linezolidă (un medicament pentru tratamentul infecției bacteriene)
- medicamente cu efect serotoninergic, de exemplu, tramadol și medicamente similare (analgice puternice) și sumatriptan și medicamente similare cu denumiri de substanțe active care se termină în „triptani” (utilizate pentru tratarea migrenei). Administrarea acestor medicamente împreună cu Brintellix poate crește riscul apariției sindromului serotoninic (consultați secțiunea Atenționări și precauții)
- litiu (un medicament pentru tratamentul depresiei și a tulburărilor mintale) sau triptofan
- medicamente cunoscute a determina scăderea nivelului de sodiu.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei și a altor infecții).
- carbamazepină, fenitoină (medicamente utilizate în tratamentul epilepsiei sau a altor boli).
- warfarină, dipiridamol, fenprocumon, unele antipsihotice, fenotiazine, antidepresive triciclice, doze scăzute de acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (medicamente pentru subțierea sângelui și medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii). Acestea pot crește tendința la sângerare.

Medicamente care cresc riscul crizelor convulsive:

- sumatriptan și medicamente similare cu numele substanței active terminându-se în „triptan”
- tramadol (un puternic calmant al durerii)
- mefloquin (un medicament pentru a preveni și trata malarie)
- bupropion (un medicament utilizat în tratamentul depresiei și de asemenea pentru a renunța la fumat)
- fluoxetină, paroxetină și alte medicamente utilizate pentru a trata depresia numite ISRS/IRSN, triciclice
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un medicament pentru a trata depresia)
- chinidină (un medicament utilizat pentru a trata tulburările de ritm al inimii)
- clorpromazină, clorprotixenă, haloperidol (medicamente utilizate pentru a trata tulburările mintale și care aparțin unor grupe numite fenotiazine, tioxantene, butirofenone).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja oricare dintre medicamentele menționate anterior deoarece medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă dumneavoastră aveți deja un risc pentru convulsii.

Dacă vi se efectuează o testare de depistare a drogurilor din probă de urină (screening), faptul că luați Brintellix poate duce la rezultate pozitive pentru metadonă atunci când se utilizează unele dintre metodele de testare, chiar dacă este posibil ca dumneavoastră nu luați metadonă. Dacă se întâmplă acest lucru, poate fi efectuat un test mai specific.

### **Brintellix și alcoolul**

Nu este recomandată asocierea acestui medicament cu alcool.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuită înainte de a lua acest medicament.

## **Sarcina**

Brintellix nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în situația în care medicul consideră că este absolut necesar acest lucru.

Dacă luați medicamente pentru tratamentul depresiei incluzând Brintellix pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină trebuie să fiți conștientă că următoarele manifestări pot fi observate la nou-născut: probleme de respirație, piele albăstruie, crize convulsive, modificări ale temperaturii corporale, tulburări de alimentare, glicemie scăzută, musculatură rigidă sau moale, reflexe intense, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți de somn. Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă noul-născut prezintă oricare dintre aceste simptome.

Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră cunosc faptul că luați Brintellix. Atunci când este luat pe durata sarcinii, în mod special în ultimele 3 luni de sarcină, medicamente cum este Brintellix pot crește riscul unei afecțiuni severe la copii, numită hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN), determinând copilul să respire rapid și să aibă o culoare vineție. Aceste simptome apar în general în primele 24 de ore de la nașterea copilului. În cazul în care copilul prezintă astfel de simptome trebuie să luați imediat legătura cu moașa și/sau medicul dumneavoastră.

Dacă luați Brintellix spre sfârșitul sarcinii, poate exista un risc crescut de sângerare vaginală abundentă la scurt timp după naștere, mai ales dacă aveți istoric de afecțiuni hemoragice. Medicul dumneavoastră sau moașa trebuie să știe că luați Brintellix, astfel încât să vă poată sfătui.

## **Alăptarea**

Este de așteptat ca să ajungă în laptele matern componentele medicamentului Brintellix. Brintellix nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Medicul dumneavoastră va lua decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a opri utilizarea Brintellix luând în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Brintellix nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli, este recomandată precauție în efectuarea acestor activități la inițierea tratamentului cu Brintellix sau la schimbarea dozelor.

## **Brintellix conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Brintellix**

Întotdeauna să luați acest medicament exact în felul în care v-a fost indicat de către doctor. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în cazul în care nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Brintellix este de 10 mg vortioxetină administrată sub forma unei singure doze zilnice la adulți cu vârsta sub 65 de ani. Doza poate fi crescută de către medicul dumneavoastră la un maximum de 20 mg vortioxetină pe zi sau scăzută la un minimum de 5 mg vortioxetină pe zi în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Pentru pacienții vârstnici, de 65 de ani sau peste, doza de inițiere este de 5 mg vortioxetină o dată pe zi.



## **Modul de administrare**

Luați comprimatul cu un pahar de apă.  
Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

## **Durata tratamentului**

Luați Brintellix pentru perioada de timp recomandată de medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Brintellix chiar dacă durează un timp până să simțiți o ameliorare a condiției dumneavoastră.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni după ce vă simțiți bine din nou.

## **Dacă luați mai mult Brintellix decât ar trebui**

Dacă luați mai mult Brintellix decât doza prescrisă, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de urgențe spitalicească. Să aveți la îndemână cutia sau comprimatele rămase. Faceți acest lucru chiar dacă nu sunt prezente tulburări. Semnele de supradoză sunt amețelile, greața, diareea, disconfortul stomacal, mâncărimile la nivelul întregului corp, somnolența sau valurile de roșeață.

În urma dozelor de câteva ori mai mari decât doza prescrisă, au fost raportate crize (convulsii) și o afecțiune rară numită sindrom serotoninergic.

## **Dacă uitați să luați Brintellix**

Luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

## **Dacă încetați să luați Brintellix**

Nu vă opriți a lua Brintellix fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza înainte de a vă opri efectiv administrarea acestui medicament.

Unii pacienți care opresc administrarea Brintellix s-au confruntat cu simptome ca amețeală, durere de cap, senzația de furnicături cum ar fi senzația de dezmorțire sau de electrocutare (în special la nivelul capului), incapacitatea de a dormi, senzația de rău sau vărsături, senzația de anxietate, iritabilitate sau agitație, senzația de oboseală sau tremurături. Aceste simptome pot apărea în prima săptămână după oprirea administrării Brintellix.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate au fost ușoare către moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile adverse au fost în mod obișnuit temporare și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost raportate cu următoarele frecvențe.

Foarte frecvente: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- greață

Frecvente: poate afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree, constipație, vărsături
- amețeli
- mâncărime la nivelul întregului corp
- vise anormale
- transpirații abundente
- indigestie

Mai puțin frecvente: poate afecta până la 1 din 100 de persoane

- valuri de roșeață
- transpirații nocturne
- vedere încetoșată
- tremurături involuntare (tremor)

Rare: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane

- pupile mărite (midriază), care pot crește riscul de glaucom (vezi pct. 2)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- valori scăzute ale sodiului în sânge (simptomele pot include amețală, slăbiciune, confuzie, somnolență sau oboseală semnificativă sau senzația de rău, greață sau vărsături grave sunt leșinul, convulsiile sau căderile)
- sindrom serotoninergic (vezi pct. 2)
- reacții alergice, care pot fi grave, cauzând umflare la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau înghițire și/sau o scădere bruscă a tensiunii arteriale (care vă poate face să resimțiți o senzație de amețală sau leșin)
- urticarie
- sângerare excesivă sau inexplicabilă (inclusiv vânătăi, sângerări nazale, sângerări gastrointestinale și vaginale)
- erupție pe piele
- tulburări de somn (insomnie)
- agitație și agresivitate. Dacă manifestați aceste reacții adverse, contactați-l pe medicul dumneavoastră (vezi pct. 2)
- durere de cap
- concentrație crescută în sânge a unui hormon numit prolactină
- un impuls constant de a se mișca (acatizie)
- scrâșnitul dinților (bruxism)
- incapacitatea de a deschide gura (trismus/blocarea maxilarului)
- sindromul picioarelor neliniștite (impulsul de a mișca picioarele pentru a opri senzațiile de durere sau ciudate, care apare deseori noaptea)
- scurgere lăptoasă anormală din sâni (galactoree)

Un risc crescut pentru fracturi osoase a fost observat la pacienții care iau acest tip de medicamente.

Un risc crescut de disfuncție sexuală a fost raportat la utilizarea dozei de 20 mg, iar la unii pacienți această reacție adversă a fost observată la doze scăzute.

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la vortioxetină observate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți, cu excepția reacțiilor adverse legate de durerea abdominală, care au fost observate mai frecvent decât la adulți și gânduri suicidare, care au fost observate mai frecvent la adolescenți decât la adulți.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Brintellix**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Brintellix**

- Substanța activă este vortioxetină. Fiecare comprimat filmat conține vortioxetină 15 mg (sub formă de bromură).
- Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, amidon glicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu, hipromeloză, Macrogol 400, dioxid de titan (E171) oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172).

### **Cum arată Brintellix și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate de culoare potocalie, cu formă migdalată 5 x 8.4 mm (comprimat) marcate cu „TL” pe o față și cu „15” pe cealaltă.

Brintellix comprimate filmate de 15 mg este disponibil în ambalaje cu blistere cu 14, 28, 56, 56 x 1, 98, 98 x 1, 490 (5 x (98 x 1)) comprimate și în flacoane de 100 și 200 de comprimate.

Ambalajele de 56 x 1, 98 x 1 și de 490 de comprimate filmate sunt ambalate în blister cu doze unitare.

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 535 797 9

**Lietuva**

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311(Danija)

lietuva@lundbeck.com

**България**

Lundbeck Export A/S Representative Office

Tel: +359 2 962 4696

**Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.

Tél: +32 2 535 7979

**Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.

Tel: +420 225 275 600

**Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.

Tel: +36 1 4369980

**Danmark**

Lundbeck Pharma A/S

Tlf: +45 4371 4270

**Malta**

H. Lundbeck A/S

Tel: + 45 36301311

**Deutschland**

Lundbeck GmbH

Tel: +49 40 23649 0

**Nederland**

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS

Tel: + 372 605 9350

**Norge**

H. Lundbeck AS

Tlf: +47 91 300 800

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 610 5036

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH

Tel: +43 1 253 621 6033

**España**

Lundbeck España S.A.

Tel: +34 93 494 9620

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.

Tel.: + 48 22 626 93 00

**France**

Lundbeck SAS

Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda

Tel: +351 21 00 45 900

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.

Tel.: + 385 1 6448263

**România**

Lundbeck Romania SRL

Tel: +40 21319 88 26

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited

Tel: +353 1 468 9800

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.

Tel.: +386 2 229 4500

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.

Tel: +421 2 5341 42 18

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.

Tel: +39 02 677 4171

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab

Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311 (Dānija)  
latvia@lundbeck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate asupra acestui medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Brintellix 20 mg comprimate filmate** Vortioxetină (Vortioxetinum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix
3. Cum să luați Brintellix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brintellix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează**

Brintellix conține substanța activă vortioxetină. Aceasta aparține unei clase de medicamente numite antidepresive.

Brintellix este utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Brintellix a demonstrat faptul că ameliorează o gamă largă de simptome depresive, incluzând tristețea, tensiune interioară (senzație de anxietate), tulburări de somn (reducerea perioadei de somn), scăderea apetitului, dificultăți de concentrare, senzația de inutilitate, pierderea interesului față de activitățile favorite, senzația de încetineală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix**

##### **Nu luați Brintellix:**

- dacă sunteți alergic la vortioxetină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei cunoscute ca fiind inhibitori neselectivi de monoaminoxidază sau inhibitori selectivi MAO-A; întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

##### **Atenționări și precauții**

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Brintellix dacă:

- luați medicamente cu efect așa zis serotoninergic, cum sunt:
  - tramadol și medicamente similare (puternice calmante ale durerii)

- sumatriptan și medicamente similare, cu numele substanței active terminându-se în „triptan” (utilizate pentru a trata migrena).

Luând aceste medicamente împreună cu Brintellix poate să crească riscul apariției sindromului serotoninergic. Acest sindrom se poate asocia cu halucinații, mișcări crispate involuntare, bătăi rapide ale inimii, creșterea tensiunii arteriale, febră, greață și diaree.

- ați avut crize convulsive (convulsii).  
Medicul dumneavoastră vă va trata cu precauție dacă aveți un istoric de crize convulsive sau dacă aveți o boală convulsivă decompensată/epilepsie. Convulsiile reprezintă un risc potențial în cazul medicamentelor utilizate pentru a trata depresia. Tratamentul trebuie întrerupt la oricare pacient care dezvoltă crize convulsive sau la care crizele convulsive cresc ca frecvență.
- ați avut episoade de manie
- aveți tendința de a singera sau de a vă învineți ușor sau dacă sunteți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).
- aveți nivelul scăzut de sodiu în sânge.
- aveți vârsta de 65 de ani sau mai mare.
- aveți o boală renală severă
- aveți o boală a ficatului severă sau o boală a ficatului numită ciroză
- aveți sau ați avut anterior tensiune crescută la nivelul ochiului sau glaucom. Dacă ochii dumneavoastră devin dureroși sau apare vedere încețoșată în timpul tratamentului, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

Atunci când luați tratament antidepresiv, incluzând vortioxetina, este posibil să aveți, de asemenea, stări de agresivitate, agitație, furie și iritabilitate. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Gânduri de sinucidere și agravarea depresiei dumneavoastră**

Dacă sunteți depresiv și/sau aveți tulburări de anxietate puteți uneori să aveți gânduri de a vă autovătăma sau de a vă sinucide. Acestea pot să se intensifice la începutul tratamentului cu antidepresive, deoarece acestor medicamente le ia timp să-și facă efectul, în mod obișnuit în jur de două săptămâni dar uneori și mai mult.

Sunteți mult mai înclinați să gândiți în felul acesta dacă:

- ați avut înainte gânduri de autovătămare sau de sinucidere.
- sunteți un adult tânăr.

Informațiile provenind din studiile clinice au arătat un risc crescut de comportament suicidar la adulții cu vârsta mai mică de 25 de ani și cu afecțiuni psihice care au fost tratați cu un antidepresiv.

Dacă aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere în oricare moment al zilei, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. S-ar putea să găsiți util să spuneți unei rude sau prieten apropiat că sunteți depresiv sau aveți tulburări de anxietate și să-i cereți să citească acest prospect. Ați putea să-i cereți să vă spună dacă depresia sau anxietatea dumneavoastră se agravează sau dacă este îngrijorat de modificări ale comportamentului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Brintellix nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată. Siguranța medicamentului Brintellix la copii și adolescenți cu vârstă între 7 – 17 ani este descrisă la pct. 4.

## Alte medicamente și Brintellix

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- fenelzină, iproniazid, izocarboxazid, nialamid, tranilcipromină (medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei numite inhibitori neselectivi ai monoaminooxidazei); nu trebuie să luați niciunul dintre aceste medicamente împreună cu Brintellix. Dacă ați luat oricare dintre aceste medicamente va trebui să așteptați timp de 14 zile înainte de a începe tratamentul cu Brintellix. După întreruperea acestui tratamentului cu Brintellix trebuie să așteptați 14 zile înainte de a lua oricare dintre aceste medicamente.
- moclobemidă (un medicament pentru tratamentul depresiei)
- selegilină, rasagilină (medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson)
- linezolidă (un medicament pentru tratamentul infecției bacteriene)
- medicamente cu efect serotoninergic, de exemplu, tramadol și medicamente similare (analgice puternice) și sumatriptan și medicamente similare cu denumiri de substanțe active care se termină în „triptani” (utilizate pentru tratarea migrenei). Administrarea acestor medicamente împreună cu Brintellix poate crește riscul apariției sindromului serotoninic (consultați secțiunea Atenționări și precauții)
- litiu (un medicament pentru tratamentul depresiei și a tulburărilor mintale) sau triptofan
- medicamente cunoscute a determina scăderea nivelului de sodiu.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei și a altor infecții).
- carbamazepină, fenitoină (medicamente utilizate în tratamentul epilepsiei sau a altor boli).
- warfarină, dipiridamol, fenprocumon, unele antipsihotice, fenotiazine, antidepresive triciclice, doze scăzute de acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (medicamente pentru subțierea sângelui și medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii). Acestea pot crește tendința la sângerare.

Medicamente care cresc riscul crizelor convulsive:

- sumatriptan și medicamente similare cu numele substanței active terminându-se în „triptan”
- tramadol (un puternic calmant al durerii)
- mefloquin (un medicament pentru a preveni și trata malaria)
- bupropion (un medicament utilizat în tratamentul depresiei și de asemenea pentru a renunța la fumat)
- fluoxetină, paroxetină și alte medicamente utilizate pentru a trata depresia numite ISRS/IRSN, triciclice
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un medicament pentru a trata depresia)
- chinidină (un medicament utilizat pentru a trata tulburările de ritm al inimii)
- clorpromazină, clorprotixenă, haloperidol (medicamente utilizate pentru a trata tulburările mintale și care aparțin unor grupe numite fenotiazine, tioantene, butirofenone).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja oricare dintre medicamentele menționate anterior deoarece medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă dumneavoastră aveți deja un risc pentru convulsii.

Dacă vi se efectuează o testare de depistare a drogurilor din probă de urină (screening), faptul că luați Brintellix poate duce la rezultate pozitive pentru metadonă atunci când se utilizează unele dintre metodele de testare, chiar dacă este posibil ca dumneavoastră nu luați metadonă. Dacă se întâmplă acest lucru, poate fi efectuat un test mai specific.



## **Brintellix și alcoolul**

Nu este recomandată asocierea acestui medicament cu alcool.

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuită înainte de a lua acest medicament.

## **Sarcina**

Brintellix nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în situația în care medicul consideră că este absolut necesar acest lucru.

Dacă luați medicamente pentru tratamentul depresiei incluzând Brintellix pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină trebuie să fiți conștientă că următoarele manifestări pot fi observate la nou-născut: probleme de respirație, piele albăstruie, crize convulsive, modificări ale temperaturii corporale, tulburări de alimentare, glicemie scăzută, musculatură rigidă sau moale, reflexe intense, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți de somn. Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă noul-născut prezintă oricare dintre aceste simptome.

Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră cunosc faptul că luați Brintellix. Atunci când este luat pe durata sarcinii, în mod special în ultimele 3 luni de sarcină, medicamente cum este Brintellix pot crește riscul unei afecțiuni severe la copii, numită hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN), determinând copilul să respire rapid și să aibă o culoare vineție. Aceste simptome apar în general în primele 24 de ore de la nașterea copilului. În cazul în care copilul prezintă astfel de simptome trebuie să luați imediat legătura cu moașa și/sau medicul dumneavoastră.

Dacă luați Brintellix spre sfârșitul sarcinii, poate exista un risc crescut de sângerare vaginală abundentă la scurt timp după naștere, mai ales dacă aveți istoric de afecțiuni hemoragice. Medicul dumneavoastră sau moașa trebuie să știe că luați Brintellix, astfel încât să vă poată sfătui.

## **Alăptarea**

Este de așteptat ca să ajungă în laptele matern componentele medicamentului Brintellix. Brintellix nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Medicul dumneavoastră va lua decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a opri utilizarea Brintellix luând în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Brintellix nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli, este recomandată precauție în efectuarea acestor activități la inițierea tratamentului cu Brintellix sau la schimbarea dozelor.

## **Brintellix conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Brintellix**

Întotdeauna să luați acest medicament exact în felul în care v-a fost indicat de către doctor. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în cazul în care nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Brintellix este de 10 mg vortioxetină administrată sub forma unei singure doze zilnice la adulți cu vârsta sub 65 de ani. Doza poate fi crescută de către medicul dumneavoastră la un maximum de 20 mg vortioxetină pe zi sau scăzută la un minimum de 5 mg vortioxetină pe zi în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Pentru pacienții vârstnici, de 65 de ani sau peste, doza de inițiere este de 5 mg vortioxetină o dată pe zi.

### **Modul de administrare**

Luați comprimatul cu un pahar de apă.  
Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente.

### **Durata tratamentului**

Luați Brintellix pentru perioada de timp recomandată de medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Brintellix chiar dacă durează un timp până să simțiți o ameliorare a condiției dumneavoastră.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni după ce vă simțiți bine din nou.

### **Dacă luați mai mult Brintellix decât ar trebui**

Dacă luați mai mult Brintellix decât doza prescrisă, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de urgențe spitalicească. Să aveți la îndemână cutia sau comprimatele rămase. Faceți acest lucru chiar dacă nu sunt prezente tulburări. Semnele de supradoză sunt amețelile, greața, diareea, disconfortul stomacal, mâncărimile la nivelul întregului corp, somnolența sau valurile de roșeață.

În urma dozelor de câteva ori mai mari decât doza prescrisă, au fost raportate crize (convulsii) și o afecțiune rară numită sindrom serotoninergic.

### **Dacă uitați să luați Brintellix**

Luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Brintellix**

Nu vă opriți a lua Brintellix fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza înainte de a vă opri efectiv administrarea acestui medicament.

Unii pacienți care opresc administrarea Brintellix s-au confruntat cu simptome ca amețeală, durere de cap, senzația de furnicături cum ar fi senzația de dezmorțire sau de electrocutare (în special la nivelul capului), incapacitatea de a dormi, senzația de rău sau vărsături, senzația de anxietate, iritabilitate sau agitație, senzația de oboseală sau tremurături. Aceste simptome pot apărea în prima săptămână după oprirea administrării Brintellix.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate au fost ușoare către moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile adverse au fost în mod obișnuit temporare și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost raportate cu următoarele frecvențe.

Foarte frecvente: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- greață

Frecvente: poate afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree, constipație, vărsături
- amețeli
- mâncărime la nivelul întregului corp
- vise anormale
- transpirații abundente
- indigestie

Mai puțin frecvente: poate afecta până la 1 din 100 de persoane

- valuri de roșeață
- transpirații nocturne
- vedere încețoșată
- tremurături involuntare (tremor)

Rare: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane

- pupile mărite (midriază), care pot crește riscul de glaucom (vezi pct. 2)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- valori scăzute ale sodiului în sânge (simptomele pot include amețelă, slăbiciune, confuzie, somnolență sau oboseală semnificativă sau senzația de rău, sau greață sau vărsături grave sunt leșinul, convulsiile sau căderile)
- sindrom serotoninergic (vezi pct. 2)
- reacții alergice, care pot fi grave, cauzând umflare la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau înghițire și/sau o scădere bruscă a tensiunii arteriale (care vă poate face să resimțiți o senzație de amețelă sau leșin)
- urticarie
- sângerare excesivă sau inexplicabilă (inclusiv vânătăi, sângerări nazale, sângerări gastrointestinale și vaginale)
- erupție pe piele
- tulburări de somn (insomnie)
- agitație și agresivitate. Dacă manifestați aceste reacții adverse, contactați-l pe medicul dumneavoastră (vezi pct. 2)
- durere de cap
- concentrație crescută în sânge a unui hormon numit prolactină
- un impuls constant de a se mișca (acatizie)
- scrâșnitul dinților (bruxism)
- incapacitatea de a deschide gura (trismus/blocarea maxilarului)
- sindromul picioarelor neliniștite (impulsul de a mișca picioarele pentru a opri senzațiile de durere sau ciudate, care apare deseori noaptea)
- scurgere lăptoasă anormală din sâni (galactoree)

Un risc crescut pentru fracturi osoase a fost observat la pacienții care iau acest tip de medicamente.

Un risc crescut de disfuncție sexuală a fost raportat la utilizarea dozei de 20 mg, iar la unii pacienți această reacție adversă a fost observată la doze scăzute.

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la vortioxetină observate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți, cu excepția reacțiilor adverse legate de durerea abdominală, care au fost observate mai frecvent decât la adulți și gânduri suicidare, care au fost observate mai frecvent la adolescenți decât la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Brintellix**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Brintellix**

- Substanța activă este vortioxetină. Fiecare comprimat filmat conține vortioxetină 20 mg (sub formă de bromură).
- Celelalte componente sunt manitol (E421), celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, amidon glicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu, hipromeloză, Macrogol 400, dioxid de titan (E171) oxid roșu de fier (E172).

### **Cum arată Brintellix și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate de culoare roșie, cu formă migdalată 5 x 8.4 mm (comprimat) marcate cu „TL” pe o față și cu „20” pe cealaltă.

Brintellix comprimate filmate de 20 mg este disponibil în ambalaje cu blistere cu 14, 28, 56, 56 x 1, 98, 98 x 1, 126 (9x14), 490 (5 x (98x 1)) comprimate și în flacoane de 100 și 200 de comprimate.

Ambalajele de 56 x 1, 98 x 1 și de 490 de comprimate filmate sunt ambalate în blister cu doze unitare.

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

## **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311(Danija)  
lietuva@lundbeck.com

### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 535 7979

### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

### **Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

### **Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

### **Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 253 621 6033

### **España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

### **Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

### **France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

### **Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

### **Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

### **România**

Lundbeck Romania SRL  
Tel: +40 21319 88 26

### **Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

### **Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.

Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E

Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

H. Lundbeck A/S

Tel: +45 36301311(Dānija)

latvia@lundbeck.com

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.

Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab

Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB

Tel: +46 4069 98200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Lundbeck (Ireland) Limited

Tel: +353 1 468 9800

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate asupra acestui medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospect: Informații pentru pacient**

### **Brintellix 20 mg/ml picături orale, soluție** Vortioxetină (Vortioxetinum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix
3. Cum să luați Brintellix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brintellix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Brintellix și pentru ce se utilizează**

Brintellix conține substanța activă vortioxetină. Aceasta aparține unei clase de medicamente numite antidepresive.

Brintellix este utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Brintellix a demonstrat faptul că ameliorează o gamă largă de simptome depresive, incluzând tristețea, tensiune interioară (senzație de anxietate), tulburări de somn (reducerea perioadei de somn), scăderea apetitului, dificultăți de concentrare, senzația de inutilitate, pierderea interesului față de activitățile favorite, senzația de încetineală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Brintellix**

##### **Nu luați Brintellix:**

- dacă sunteți alergic la vortioxetină sau la oricare dintre excipienții acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă luați alte medicamente pentru tratamentul depresiei cunoscute ca fiind inhibitori neselectivi de monoaminoxidază sau inhibitori selectivi de MAO-A; întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

##### **Atenționări și precauții**

Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Brintellix dacă:

- luați medicamente cu efect așa zis serotoninergic, cum sunt:
  - tramadol și medicamente similare (puternice calmante ale durerii)
  - sumatriptan și medicamente similare, cu numele substanței active terminându-se în „triptan” (utilizate pentru a trata migrena).

Luând aceste medicamente împreună cu Brintellix poate să crească riscul apariției sindromului serotoninergic. Acest sindrom se poate asocia cu halucinații, mișcări crispate involuntare, bătăi rapide ale inimii, creșterea tensiunii arteriale, febră, greață și diaree.

- ați avut crize convulsive (convulsii).  
Medicul dumneavoastră vă va trata cu precauție dacă aveți un istoric de crize convulsive sau dacă aveți o boală convulsivă decompensată/epilepsie. Convulsiile reprezintă un risc potențial în cazul medicamentelor utilizate pentru a trata depresia. Tratamentul trebuie întrerupt la oricare pacient care dezvoltă crize convulsive sau la care crizele convulsive cresc ca frecvență.
- ați avut episoade de manie
- aveți tendința de a sângera sau de a vă învineți ușor sau dacă sunteți gravidă (vezi „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).
- aveți nivelul scăzut de sodiu în sânge
- aveți vârsta de 65 de ani sau mai mare.
- aveți o boală renală severă
- aveți o boală a ficatului severă sau o boală a ficatului numită ciroză
- aveți sau ați avut anterior tensiune crescută la nivelul ochiului sau glaucom. Dacă ochii dumneavoastră devin dureroși sau apare vedere încețoșată în timpul tratamentului, contactați-l pe medicul dumneavoastră.

Atunci când luați tratament antidepresiv, incluzând vortioxetina, este posibil să aveți, de asemenea, stări de agresivitate, agitație, furie și iritabilitate. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

### **Gânduri de sinucidere și agravarea depresiei dumneavoastră**

Dacă sunteți depresiv și/sau aveți tulburări de anxietate puteți uneori să aveți gânduri de a vă autovătăma sau de a vă sinucide. Acestea pot să se intensifice la începutul tratamentului cu antidepresive, deoarece acestor medicamente le ia timp să-și facă efectul, în mod obișnuit în jur de două săptămâni dar uneori și mai mult.

Sunteți mult mai înclinați să gândiți în felul acesta dacă:

- ați avut înainte gânduri de autovătămare sau de sinucidere.
- sunteți un adult tânăr.

Informațiile provenind din studiile clinice au arătat un risc crescut de comportament suicidar la adulții cu vârsta mai mică de 25 de ani și cu afecțiuni psihice care au fost tratați cu un antidepresiv.

Dacă aveți gânduri de autovătămare sau de sinucidere în oricare moment al zilei, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. S-ar putea să găsiți util să spuneți unei rude sau prieten apropiat că sunteți depresiv sau aveți tulburări de anxietate și să-i cereți să citească acest prospect. Ați putea să-i cereți să vă spună dacă depresia sau anxietatea dumneavoastră se agravează sau dacă este îngrijorat de modificări ale comportamentului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Brintellix nu trebuie utilizat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), deoarece eficacitatea nu a fost demonstrată. Siguranța medicamentului Brintellix la copii și adolescenți cu vârstă între 7 – 17 ani este descrisă la pct. 4.

### **Alte medicamente și Brintellix**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:



- fenelzină, iproniazid, izocarboxazid, nialamid, tranilcipromină (medicamente utilizate pentru tratamentul depresiei numite inhibitori neselectivi ai monoaminooxidazei); nu trebuie să luați niciunul dintre aceste medicamente împreună cu Brintellix. Dacă ați luat oricare dintre aceste medicamente va trebui să așteptați timp de 14 zile înainte de a începe tratamentul cu Brintellix. După întreruperea tratamentului cu Brintellix trebuie să așteptați 14 zile înainte de a lua oricare dintre aceste medicamente.
- moclobemidă (un medicament pentru tratamentul depresiei)
- selegilină, rasagilină (medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson)
- linezolidă (un medicament pentru tratamentul infecției bacteriene)
- medicamente cu efect serotoninergic, de exemplu, tramadol și medicamente similare (analgice puternice) și sumatriptan și medicamente similare cu denumiri de substanțe active care se termină în „triptani” (utilizate pentru tratarea migrenei). Administrarea acestor medicamente împreună cu Brintellix poate crește riscul apariției sindromului serotoninic (consultați secțiunea Atenționări și precauții)
- litiu (un medicament pentru tratamentul depresiei și a tulburărilor mintale) sau triptofan.
- medicamente cunoscute a determina scăderea nivelului de sodiu.
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei și a altor infecții).
- carbamazepină, fenitoină (medicamente utilizate în tratamentul epilepsiei sau a altor boli).
- warfarină, dipiridamol, fenprocumon, unele antipsihotice, fenotiazine, antidepresive triciclice, doze scăzute de acid acetilsalicilic și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (medicamente pentru subțierea sângelui și medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii). Acestea pot crește tendința la sângerare.

Medicamente care cresc riscul crizelor convulsive:

- sumatriptan și medicamente similare cu numele substanței active terminându-se în „triptan”
- tramadol (un puternic calmant al durerii)
- mefloquin (un medicament pentru a preveni și trata malarie)
- bupropion (un medicament utilizat în tratamentul depresiei și de asemenea pentru a renunța la fumat)
- fluoxetină, paroxetină și alte medicamente utilizate pentru a trata depresia numite ISRS/IRSN, triciclice
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (un medicament pentru a trata depresia)
- chinidină (un medicament utilizat pentru a trata tulburările de ritm al inimii)
- clorpromazină, clorprotixenă, haloperidol (medicamente utilizate pentru a trata tulburările mintale și care aparțin unor grupe numite fenotiazine, tioxantene, butirofenone).

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja oricare dintre medicamentele menționate anterior deoarece medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă dumneavoastră aveți deja un risc pentru convulsii.

Dacă vi se efectuează o testare de depistare a drogurilor din probă de urină (screening), faptul că luați Brintellix poate duce la rezultate pozitive pentru metadonă atunci când se utilizează unele dintre metodele de testare, chiar dacă este posibil ca dumneavoastră nu luați metadonă. Dacă se întâmplă acest lucru, poate fi efectuat un test mai specific.

### **Brintellix și alcoolul**

Nu este recomandată asocierea acestui medicament cu alcool.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a fi sfătuită înainte de a lua acest medicament.

## **Sarcina**

Brintellix nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât în situația în care medicul consideră că este absolut necesar acest lucru.

Dacă luați medicamente pentru tratamentul depresiei incluzând Brintellix pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină trebuie să fiți conștientă că următoarele manifestări pot fi observate la nou-născut: probleme de respirație, piele albăstruie, crize convulsive, modificări ale temperaturii corporale, tulburări de alimentare, glicemie scăzută, musculatură rigidă sau moale, reflexe intense, tremor, mișcări neregulate, iritabilitate, letargie, plâns continuu, somnolență și dificultăți de somn. Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă noul-născut prezintă oricare dintre aceste simptome.

Asigurați-vă că moașa și/sau medicul dumneavoastră cunosc faptul că luați Brintellix. Atunci când este luat pe durata sarcinii, în mod special în ultimele 3 luni de sarcină, medicamente cum este Brintellix pot crește riscul unei afecțiuni severe la copii, numită hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului (HPPN), determinând copilul să respire rapid și să aibă o culoare vineție. Aceste simptome apar în general în primele 24 de ore de la nașterea copilului. În cazul în care copilul prezintă astfel de simptome trebuie să luați imediat legătura cu moașa și/sau medicul dumneavoastră.

Dacă luați Brintellix spre sfârșitul sarcinii, poate exista un risc crescut de sângerare vaginală abundentă la scurt timp după naștere, mai ales dacă aveți istoric de afecțiuni hemoragice. Medicul dumneavoastră sau moașa trebuie să știe că luați Brintellix, astfel încât să vă poată sfătui.

## **Alăptarea**

Este de așteptat ca să ajungă în laptele matern componentele medicamentului Brintellix. Brintellix nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Medicul dumneavoastră va lua decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a opri utilizarea Brintellix luând în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Brintellix nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Cu toate acestea, deoarece au fost raportate reacții adverse precum amețeli, este recomandată precauție în efectuarea acestor activități la inițierea tratamentului cu Brintellix sau la schimbarea dozelor.

## **Brintellix conține alcool etilic**

Acest medicament conține 85 mg alcool (alcool etilic 96%) per fiecare ml, care este echivalent cu 10,1% v/v. Cantitatea de 1 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 3 ml bere sau 1 ml vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte observabile.

## **3. Cum să luați Brintellix**

Întotdeauna să luați acest medicament exact în felul în care v-a fost indicat de către doctor. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul în cazul în care nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Brintellix este de 10 mg vortioxetină administrată sub forma unei singure doze zilnice la adulți cu vârsta sub 65 de ani. Doza poate fi crescută de către medicul dumneavoastră la un maximum de 20 mg vortioxetină pe zi sau scăzută la un minimum de 5 mg vortioxetină pe zi în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

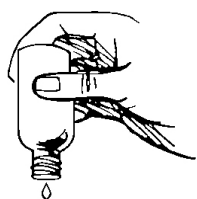
5 mg corespund la 5 picături.  
10 mg corespund la 10 picături.  
15 mg corespund la 15 picături.  
20 mg corespund la 20 picături.

Pentru pacienții vârstnici, de 65 de ani sau peste, doza de inițiere este de 5 mg vortioxetină o dată pe zi.

### **Modul de administrare**

Picăturile orale pot fi administrate cu sau fără alimente.  
Picăturile orale pot fi amestecate cu apă, suc sau alte băuturi non-alcoolice.  
Brintellix picături orale nu trebuie amestecat alte produse medicinale.

Răsturnați complet flaconul. Dacă nu ies picături, loviți ușor flaconul pentru a ajuta la curgerea soluției.



### **Durata tratamentului**

Luați Brintellix pentru perioada de timp recomandată de medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Brintellix chiar dacă durează un timp până să simțiți o ameliorare a condiției dumneavoastră.

Tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni după ce vă simțiți bine din nou.

### **Dacă luați mai mult Brintellix decât ar trebui**

Dacă luați mai mult Brintellix decât doza prescrisă, contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de urgențe spitalicească. Să aveți la îndemână flaconul sau soluția rămasă. Faceți acest lucru chiar dacă nu sunt prezente tulburări. Semnele de supradoză sunt amețelile, greața, diareea, disconfortul stomacal, mâncărimile la nivelul întregului corp, somnolența sau valurile de roșeață.

În urma dozelor de câteva ori mai mari decât doza prescrisă, au fost raportate crize (convulsii) și o afecțiune rară numită sindrom serotoninergic.

### **Dacă uitați să luați Brintellix**

Luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Brintellix**

Nu vă opriți a lua Brintellix fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza înainte de a vă opri efectiv administrarea acestui medicament.

Unii pacienți care opresc administrarea Brintellix s-au confruntat cu simptome ca amețeală, durere de cap, senzația de furnicături cum ar fi senzația de dezmorțire sau de electrocutare (în special la nivelul capului), incapacitatea de a dormi, senzația de rău sau vărsături, senzația de anxietate, iritabilitate sau

agitație, senzația de oboseală sau tremurături. Aceste simptome pot apărea în prima săptămână după oprirea administrării Brintellix.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În general, reacțiile adverse observate au fost ușoare către moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Reacțiile adverse au fost în mod obișnuit temporare și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost raportate cu următoarele frecvențe.

Foarte frecvente: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- greață

Frecvente: poate afecta până la 1 din 10 persoane

- diaree, constipație, vărsături
- amețeli
- mâncărime la nivelul întregului corp
- vise anormale
- transpirații abundente
- indigestie

Mai puțin frecvente: poate afecta până la 1 din 100 de persoane

- valuri de roșeață
- transpirații nocturne
- vedere încețoșată
- tremurături involuntar (tremor)

Rare: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane

- pupile mărite (midriază), care pot crește riscul de glaucom (vezi pct. 2)

Frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- valori scăzute ale sodiului în sânge (simptomele pot include amețelă, slăbiciune, confuzie, somnolență sau oboseală semnificativă sau senzația de rău, sau greață sau vărsături grave sunt leșinul, convulsiile sau căderile)
- sindrom serotoninergic (vezi pct. 2)
- reacții alergice, care pot fi grave, cauzând umflare la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau înghițire și/sau o scădere bruscă a tensiunii arteriale (care vă poate face să resimțiți o senzație de amețelă sau leșin)
- urticarie
- sângerare excesivă sau inexplicabilă (inclusiv vânătăi, sângerări nazale, sângerări gastrointestinale și vaginale)
- erupție pe piele
- tulburări de somn (insomnie)
- agitație și agresivitate. Dacă manifestați aceste reacții adverse, contactați-l pe medicul dumneavoastră (vezi pct. 2)
- durere de cap- concentrație crescută în sânge a unui hormon numit prolactină
- un impuls constant de a se mișca (acatizie)
- scrâșnitul dinților (bruxism)

- incapacitatea de a deschide gura (trismus/blocarea maxilarului)
- sindromul picioarelor neliniștite (impulsul de a mișca picioarele pentru a opri senzațiile de durere sau ciudate, care apare deseori noaptea)
- scurgere lăptoasă anormală din sâni (galactoree)

Un risc crescut pentru fracturi osoase a fost observat la pacienții care iau acest tip de medicamente.

Un risc crescut de disfuncție sexuală a fost raportat la utilizarea dozei de 20 mg, iar la unii pacienți această reacție adversă a fost observată la doze scăzute.

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la vortioxetină observate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți, cu excepția reacțiilor adverse legate de durerea abdominală, care au fost observate mai frecvent decât la adulți și gânduri suicidare, care au fost observate mai frecvent la adolescenți decât la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V\*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Brintellix**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După prima deschidere, picăturile trebuie utilizate în 8 săptămâni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Brintellix**

- Substanța activă este vortioxetină. Fiecare picătură de soluție conține vortioxetină 1 mg (sub formă de (D,L) + lactat).
- Celelalte componente sunt hidroxipropilbetadex, etanol (96 %) și apă purificată

### **Cum arată Brintellix și conținutul ambalajului**

Picături orale, soluție.

Soluție transparentă, aproape incoloră până la gălbuie.

Brintellix picături orale, soluție, este disponibilă în flacoane de sticlă brună de 20 ml, prevăzute cu dop filetat și picurător (cu închidere de siguranță pentru copii).

Fiecare sticlă conține 15 ml Brintellix, picături orale, soluție.

## **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Danemarca

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 535 7979

### **Lietuva**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311(Danija)  
lietuva@lundbeck.com

### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 535 7979

### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

### **Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

### **Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

### **Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 253 621 6033

### **España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

### **Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

### **France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

### **Portugal**

Lundbeck Romania SRL  
Tel: +351 21 00 45 900

### **Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 6448263

### **România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4069 98200

**Latvija**

H. Lundbeck A/S  
Tel: +45 36301311(Dānija)  
latvia@lundbeck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate asupra acestui medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.