

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten
Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten
Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten
Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 5 mg vortioxetine.

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 10 mg vortioxetine.

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 15 mg vortioxetine.

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 20 mg vortioxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten

Roze, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met “TL” gegraveerd op één zijde en “5” op de andere zijde.

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten

Gele, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met “TL” gegraveerd op één zijde en “10” op de andere zijde.

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten

Oranje, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met “TL” gegraveerd op één zijde en “15” op de andere zijde.

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten

Rode, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met “TL” gegraveerd op één zijde en “20” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brintellix is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De start- en aanbevolen dosering van Brintellix is eenmaal daags 10 mg vortioxetine bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg vortioxetine eenmaal daags of verlaagd worden tot een minimum van 5 mg vortioxetine eenmaal daags.

Na het verdwijnen van de depressieve symptomen is een behandeling van nog minstens 6 maanden aanbevolen om het antidepressieve effect te behouden.

Stoppen van de behandeling

Patiënten behandeld met vortioxetine kunnen abrupt stoppen met het innemen van het geneesmiddel zonder dat het nodig is de dosis geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

De laagste effectieve dosering van 5 mg eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥ 65 jaar. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten ≥ 65 jaar worden behandeld met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags waarvoor de gegevens beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-remmers

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5).

Cytochroom P450-inductoren

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een aangepaste dosis vortioxetine overwogen worden indien een cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenytoïne) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brintellix bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4). Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1). De veiligheid van Brintellix bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1.

Verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Brintellix is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) of selectieve MAO-A-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Brintellix wordt niet aanbevolen voor de behandeling van depressie bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van vortioxetine niet vastgesteld zijn in deze leeftijdsgroep. Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1). In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.1). In klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva, werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen dan bij degenen die behandeld werden met placebo.

Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Convulsies

Convulsies zijn een mogelijk risico bij antidepressiva. Daarom moet vortioxetine voorzichtig ingesteld worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of bij patiënten met onstabiele epilepsie (zie rubriek 4.5). De behandeling moet worden stopgezet bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt of bij wie de frequentie van de convulsies toeneemt.

Serotoninesyndroom (SS) of Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS)

Serotoninesyndroom (SS) of Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS), mogelijk levensbedreigende aandoeningen, kunnen voorkomen met vortioxetine. Het risico op SS of NMS wordt verhoogd bij gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen met een serotonerg effect (inclusief opioïden en triptanen),

geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme aantasten (inclusief MAO-remmers), antipsychotica en andere dopamineantagonisten. Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van klachten en symptomen van SS of NMS (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder andere veranderingen van de mentale toestand (bijvoorbeeld agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire aberraties (bijvoorbeeld hyperreflexie, incoördinatie) en/of maagdarfstoornissen (bijvoorbeeld nausea, braken, diarree). Indien dit voorkomt moet de behandeling met vortioxetine onmiddellijk worden stopgezet en een symptomatische behandeling worden gestart.

Manie/hypomanie

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van vortioxetine bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie en de behandeling moet stopgezet worden bij patiënten die in een manische fase terecht komen.

Agressie/agitatie

Patiënten die worden behandeld met antidepressiva, waaronder vortioxetine, kunnen ook gevoelens van agressie, boosheid, agitatie en prikkelbaarheid ervaren. De toestand en ziektestatus van de patiënt moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten er met klem op worden gewezen dat ze medische hulp moeten inroepen als agressief/geagiteerd gedrag ontstaat of verergert.

Hemorragie

Abnormale bloedingen zoals ecchymosen, purpura en andere bloedingen, zoals gastro-intestinale bloedingen of gynaecologische bloedingen, zijn zelden gerapporteerd bij het gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect, waaronder vortioxetine. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen en dit risico is mogelijk ook van toepassing op vortioxetine (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die anticoagulantia innemen en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden [bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur (ASA)] (zie rubriek 4.5) en bij patiënten waarvan bekend is dat ze bleedingsneigingen/-aandoeningen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, die mogelijk te wijten is aan een inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zelden gerapporteerd bij gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect (SSRI's, SNRI's). Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten, zoals oudere patiënten, patiënten met levercirrose of patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hyponatriëmie veroorzaken.

Er moet overwogen worden de behandeling met vortioxetine te stoppen bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en een geschikte medische interventie moet ingesteld worden.

Glaucoom

Mydriase is gemeld in combinatie met het gebruik van antidepressiva, waaronder vortioxetine. Dit mydriatische effect kan in potentie de ooghoek vernauwen, met verhoogde intraoculaire druk en kamerhoekblokglaucoom tot gevolg. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van vortioxetine aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk en aan patiënten met een risico op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Brintellix bij oudere patiënten met depressieve episodes. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van patiënten ≥ 65 jaar met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Verminderde nier- of leverfunctie

Gezien het feit dat proefpersonen met een verminderde nier- of leverfunctie kwetsbaar zijn, en gezien het feit dat de gegevens over het gebruik van Brintellix in deze subpopulaties beperkt zijn, is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Brintellix bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vortioxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door oxidatie gekatalyseerd door CYP2D6 en in mindere mate CYP3A4/5 en CYP2C9 (zie rubriek 5.2).

Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op vortioxetine

Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom, is vortioxetine gecontra-indiceerd in elke combinatie met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers. Vortioxetine mag pas worden gestart 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer. Men moet minstens 14 dagen wachten na het stopzetten van een behandeling met vortioxetine, alvorens te starten met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

De combinatie van vortioxetine met een reversibele en selectieve MAO-A-remmer, zoals moclobemide, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient van het toegevoegde geneesmiddel een minimale dosering gegeven te worden en dient er een nauwgezette controle plaats te vinden op het optreden van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

De combinatie van vortioxetine met een zwakke, reversibele en niet-selectieve MAO-remmer, zoals het antibioticum linezolid, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient van het toegevoegde geneesmiddel een minimale dosering gegeven te worden en dient er een nauwgezette controle plaats te vinden op het optreden van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Irreversibele selectieve MAO-B-remmers (selegiline, rasagiline)

Hoewel het risico op het serotoninesyndroom bij selectieve MAO-B-remmers lager wordt geschat dan bij MAO-A-remmers, moet de combinatie van vortioxetine en irreversibele MAO-B-remmers, zoals selegiline of rasagiline, met voorzichtigheid worden toegediend. Nauwgezette controle op het optreden van het serotoninesyndroom is nodig bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen met een serotonerg effect

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een serotonerg effect bijvoorbeeld opioïden (inclusief tramadol) en triptanen (inclusief sumatriptan), kan leiden tot het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Sint-janskruid

Het gelijktijdig gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan resulteren in een hogere incidentie van bijwerkingen, waaronder het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

Antidepressiva met een serotonerg effect kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen [bijvoorbeeld antidepressiva (tricyclische, SSRI's, SNRI's), antipsychotica (fentiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion, tramadol] (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er is geen klinische ervaring met gelijktijdige toediening van vortioxetine en ECT. Voorzichtigheid is daarom geboden.

CYP2D6-remmers

De blootstelling aan vortioxetine (*area under the curve* - AUC) was 2,3 keer verhoogd wanneer vortioxetine 10 mg/dag werd toegediend samen met bupropion (een sterke CYP2D6-remmer, 150 mg tweemaal daags) gedurende 14 dagen bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdige toediening resulteerde in een hogere incidentie van bijwerkingen wanneer bupropion werd toegevoegd aan vortioxetine dan wanneer vortioxetine werd toegevoegd aan bupropion. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) wordt toegevoegd aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers en CYP2C9- en CYP2C19-remmers

Een 1,3-voudige en 1,5-voudige verhoging van de vortioxetine-AUC werd waargenomen nadat bij gezonde proefpersonen vortioxetine werd toegevoegd volgend op een behandeling van respectievelijk 6 dagen met ketoconazol 400 mg/dag (een CYP3A4/5- en P-glycoproteïneremmer) of 6 dagen met fluconazol 200 mg/dag (een CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4/5-remmer). Er is geen dosisaanpassing nodig.

Er werd geen remmend effect waargenomen van een enkelvoudige dosis van 40 mg omeprazol (een CYP2C19-remmer) op de farmacokinetiek van meervoudige doses vortioxetine bij gezonde proefpersonen.

Interacties bij trage CYP2D6-metaboliseerders

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, conivaptan en veel van de HIV-proteaseremmers) en CYP2C9-remmers (zoals fluconazol en amiodaron) aan trage CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 5.2) is niet specifiek onderzocht, maar de verwachting is dat dit zal leiden tot een sterker verhoogde blootstelling aan vortioxetine bij deze patiënten in vergelijking met het matige effect hierboven beschreven. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden als er tegelijkertijd een sterke remmer van CYP3A4 of CYP2C9 aan trage CYP2D6-metaboliseerders wordt toegediend.

Cytochroom P450-inductoren

Wanneer bij gezonde proefpersonen een enkelvoudige dosering van 20 mg vortioxetine gelijktijdig werd toegediend, volgend op een behandeling van 10 dagen met rifampicine 600 mg/dag (een brede inductor van CYP-iso-enzymen), werd een daling van 72% in de vortioxetine-AUC waargenomen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een aanpassing van de dosering overwogen worden als een brede cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine of fenytoïne) wordt toegevoegd aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.2).

Alcohol

Bij gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosering vortioxetine van 20 of 40 mg met een enkelvoudige dosering ethanol (0,6 g/kg) bij gezonde proefpersonen werd geen effect op de farmacokinetiek van vortioxetine of ethanol en, in vergelijking met placebo, geen significante verslechtering van de cognitieve functies waargenomen. Alcoholgebruik is echter niet aangeraden tijdens de behandeling met antidepressiva.

Acetylsalicylzuur

Bij gezonde proefpersonen werd geen effect waargenomen van meervoudige dosering acetylsalicylzuur 150 mg/dag op de farmacokinetiek van meervoudige doses vortioxetine.

Mogelijke invloed van vortioxetine op andere geneesmiddelen

Anticoagulantia en geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden

Er werden bij gezonde proefpersonen geen significante effecten waargenomen, in vergelijking met placebo, op de INR, protrombinewaarden of plasma-R-/S-warfarinewaarden, volgend op een toediening van meervoudige dosering vortioxetine in combinatie met een stabiele dosis warfarine. Er werd bij gezonde proefpersonen ook geen significant remmend effect, in vergelijking met placebo, waargenomen op de bloedplaatjesaggregatie of farmacokinetiek van acetylsalicylzuur of salicylzuur wanneer acetylsalicylzuur 150 mg/dag gelijktijdig werd toegediend na meervoudige doses vortioxetine. Echter, men moet voorzichtig zijn wanneer vortioxetine gecombineerd wordt met orale anticoagulantia of geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden, vanwege een mogelijk verhoogd risico op bloedingen veroorzaakt door een farmacodynamische interactie (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-substraten

In vitro toonde vortioxetine geen relevant potentieel voor remming of inductie van cytochroom P450-iso-enzymen (zie rubriek 5.2).

Volgend op meervoudige dosering vortioxetine werd bij gezonde proefpersonen geen remmend effect waargenomen op de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (ethinylestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (cafeïne) of CYP2D6 (dextromethorfan).

Er werden geen farmacodynamische interacties waargenomen. Er werd, in vergelijking met placebo, geen significante vermindering van de cognitieve functie waargenomen na gelijktijdig gebruik van vortioxetine met een enkelvoudige dosering van 10 mg diazepam. Er werden, in vergelijking met placebo, geen significante effecten waargenomen op de spiegels van geslachtshormonen na gelijktijdig gebruik van vortioxetine met een oraal combinatieanticonceptivum (ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Lithium, tryptofaan

Bij gezonde proefpersonen werd geen klinisch relevant effect waargenomen tijdens steady-state lithiumblootstelling na gelijktijdige toediening meervoudige dosering van vortioxetine. Er zijn echter meldingen bekend van verhoogde effecten wanneer antidepressiva met een serotonerg effect werden gebruikt in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdig gebruik van vortioxetine met deze geneesmiddelen.

Verstoring van urine-drugstests

In enzymimmunoassays zijn er meldingen gedaan van vals-positieve resultaten in urine voor methadon bij patiënten die vortioxetine hadden genomen. Bij het interpreteren van positieve resultaten van urine-drugstests is voorzichtigheid geboden en dient bevestiging met behulp van een andere analysemethode (bijvoorbeeld chromatografische methoden) te worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vortioxetine bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap geneesmiddelen met een serotonerg effect heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanose, apnoe, convulsies, temperatuurstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door ontwenning of door overmatige serotonerge activiteit. In de meeste gevallen begonnen deze complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op Persistentende Pulmonale Hypertensie bij de Neonaat (PPHN) kan verhogen. Hoewel geen enkele studie de link tussen PPHN en een behandeling met vortioxetine heeft onderzocht, kan dit mogelijke risico niet uitgesloten worden, rekening houdend met het verwante werkingsmechanisme (verhoging van serotonineconcentraties).

Brintellix mag alleen aan zwangere vrouwen worden toegediend als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Observationele gegevens hebben bewijs geleverd voor een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan een SSRI of SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte. Hoewel geen onderzoek is gedaan naar een verband tussen behandeling met vortioxetine en postpartumbloedingen, is er sprake van een potentieel risico, rekening houdend met het daarmee samenhangende werkingsmechanisme (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat vortioxetine/vortioxetinemetabolieten in melk worden uitgescheiden. Er wordt verwacht dat vortioxetine in moedermelk uitgescheiden wordt (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Brintellix moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsstudies bij mannelijke en vrouwelijke ratten toonden geen effect van vortioxetine op de vruchtbaarheid, spermakwaliteit of paringsprestatie (zie rubriek 5.3).

Bij geneesmiddelen uit de verwante farmacologische klasse van antidepressiva (SSRI's) hebben meldingen bij de mens aangetoond dat er een effect op de kwaliteit van het sperma is, welke reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moeten

patiënten echter voorzichtig zijn bij het rijden en het bedienen van gevaarlijke machines, vooral tijdens het begin van een behandeling met vortioxetine of wanneer de dosering wordt aangepast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking was nausea

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De lijst is gebaseerd op informatie uit klinische onderzoeken en postmarketingervaringen.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend*	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend*	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Abnormale dromen
	Niet bekend*	Insomnia
	Niet bekend*	Agitatie, agressie (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Niet bekend*	Serotoninesyndroom Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zelden	Mydriase (wat kan leiden tot acuut nauwekamerhoekglaucoom - zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Soms	Overmatig blozen
	Niet bekend*	Hemorragie (inclusief kneuzing, ecchymose, bloedneus, gastro-intestinale of vaginale bloeding)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Diarree Constipatie Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus, inclusief pruritus gegeneraliseerd Hyperhidrose
	Soms	Nachtzweet
	Niet bekend*	Angio-oedeem, Urticaria Rash

* Op basis van gevallen bij de geneesmiddelenbewaking.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nausea

Bijwerkingen waren in het algemeen licht tot matig en kwamen voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard en leidden doorgaans niet tot het

stopzetten van de behandeling. Bijwerkingen in het maagdarmsstelsel, zoals nausea, kwamen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Ouderen

De mate van terugtrekking uit de studies was hoger bij patiënten ≥ 65 jaar bij een dosering van ≥ 10 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 20 mg vortioxetine eenmaal daags, was de incidentie van nausea en constipatie hoger bij patiënten ≥ 65 jaar (respectievelijk 42% en 15%) dan bij patiënten < 65 jaar (respectievelijk 27% en 4%) (zie rubriek 4.4).

Seksuele disfunctie

In klinisch onderzoek werd seksuele disfunctie beoordeeld met de *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX). Doseringen van 5 tot 15 mg lieten geen verschil met placebo zien. De dosering van 20 mg vortioxetine werd echter geassocieerd met een verhoging van seksuele disfunctie (TESD) (zie rubriek 5.1).

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die een geneesmiddel uit een verwante farmacologische klasse antidepressiva (SSRI's of TCA's) krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend en het is onbekend of dit risico ook relevant is voor vortioxetine.

Pediatrische patiënten

Een totaalaantal van 308 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD) werd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie behandeld met vortioxetine. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De inname van vortioxetine in klinische onderzoeken in het dosisbereik van 40 mg tot 75 mg heeft een verergering van de volgende bijwerkingen veroorzaakt: nausea, houdingsafhankelijke duizeligheid, diarree, buikpijn, gegeneraliseerde pruritus, somnolentie en overmatig blozen.

Postmarketingervaringen hebben vooral betrekking op overdoses van vortioxetine tot 80 mg. In de meeste gevallen werden geen symptomen of lichte symptomen gemeld. De frequentst gemelde symptomen waren nausea en braken.

Er is weinig ervaring met overdoses van vortioxetine boven 80 mg. Na doseringen die enkele malen hoger lagen dan het therapeutische dosisbereik, zijn voorvallen met convulsies en het serotoninesyndroom gemeld.

De behandeling van een overdosis moet bestaan uit het behandelen van de klinische symptomen en relevante bewaking. Medische vervolgccontrole in een gespecialiseerde omgeving wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica; Andere antidepressiva, ATC-code: N06AX26

Werkingsmechanisme

Er wordt aangenomen dat het werkingsmechanisme van vortioxetine gerelateerd is aan de directe modulatie van serotonerge receptoractiviteit en remming van de serotonine- (5-HT-) transporter. Niet-klinische gegevens duiden erop dat vortioxetine een 5-HT₃-, 5-HT₇- en 5-HT_{1D}-receptorantagonist, een partiële 5-HT_{1B}-receptoragonist, een 5-HT_{1A}-receptoragonist en een 5-HT-transporterremmer is, hetgeen leidt tot modulatie van neurotransmissie in verschillende systemen, waaronder voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine-, dopamine-, histamine-, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen. Deze multimodale activiteit wordt verantwoordelijk geacht voor de antidepressieve en anxiolytisch-achtige effecten en de verbetering van cognitieve functies, leren en geheugen die werden waargenomen met vortioxetine in onderzoek bij dieren. De precieze bijdrage van de individuele targets aan het waargenomen farmacodynamische profiel blijft echter onduidelijk en voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het extrapoleren van diergegevens rechtstreeks naar de mens.

Bij mensen werden twee positronemissietomografische (PET-) studies uitgevoerd, waarbij 5-HT-transporterliganden (¹¹C-MADAM of ¹¹C-DASB) gebruikt werden om de 5-HT-transporterbezetting in de hersenen te kwantificeren over verschillende dosisniveaus. De gemiddelde 5-HT-transporterbezetting in de *raphe nuclei* was ongeveer 50% bij 5 mg/dag, 65% bij 10 mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20 mg/dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van vortioxetine werden bestudeerd in een klinisch programma dat meer dan 6.700 patiënten telde, van wie meer dan 3.700 patiënten werden behandeld met vortioxetine tijdens kortetermijnstudies (≤12 weken) bij een depressieve stoornis (MDD). Twaalf dubbelblinde, placebogecontroleerde, 6/8 weken durende, *fixed-dose* studies werden uitgevoerd om de kortetermijnwerkzaamheid van vortioxetine bij MDD bij volwassenen (inclusief oudere patiënten) te onderzoeken. De werkzaamheid van vortioxetine werd aangetoond bij minstens één doseringsgroep in 9 van de 12 studies, waarbij ten minste 2 punten verschil werd aangetoond in de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) of de Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D₂₄) totaalscore ten opzichte van placebo. Dit werd ondersteund door klinische relevantie, aangetoond door het aandeel *responders* en *remitters* en de verbetering van de *Clinical Global Impression – Global Improvement* (CGI-I) score. De werkzaamheid van vortioxetine nam toe naarmate de dosis hoger werd.

Het effect in de individuele studies werd ondersteund door de meta-analyse (MMRM) van de gemiddelde verandering in totale MADRS-score in week 6/8 ten opzichte van baseline in de kortdurende, placebogecontroleerde studies bij volwassenen. In de meta-analyse was het totale gemiddelde verschil ten opzichte van placebo over de studies statistisch significant: -2,3 punten (p = 0,007), -3,6 punten (p <0,001) en -4,6 punten (p <0,001) voor respectievelijk de doseringen van 5, 10 en 20 mg/dag. De dosering van 15 mg/dag gaf geen verschil ten opzichte van placebo in de meta-analyse, maar het gemiddelde verschil met placebo was -2,6 punten. De werkzaamheid van vortioxetine werd ondersteund door de gepoolde *responderanalyse*, waarbij het aandeel *responders* varieerde van 46% tot 49% voor vortioxetine versus 34% voor placebo (p <0,01; NRI-analyse).

Bovendien bleek vortioxetine, in het doseringsbereik van 5-20 mg/dag, werkzaam op de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen (beoordeeld op basis van een verbetering van de scores op alle afzonderlijke MADRS-items).

De werkzaamheid van vortioxetine 10 of 20 mg/dag werd verder aangetoond in een 12 weken durende, dubbelblinde, vergelijkende studie met flexibele doses versus agomelatine 25 of 50 mg/dag bij patiënten met MDD. Vortioxetine was statistisch significant beter dan agomelatine gemeten als een verbetering in de MADRS-totaalscore en ondersteund door de klinische relevantie, aangetoond door de aandelen *responders* en *remitters* en de verbetering van de CGI-I.

Behoud van de werkzaamheid

In een terugvalpreventiestudie (*relapse prevention*) werd het behoud van de antidepressieve werkzaamheid aangetoond. Patiënten in remissie na een initiële 12-weeken *open-label* behandeling met vortioxetine, werden gerandomiseerd op ofwel vortioxetine 5 of 10 mg/dag ofwel placebo. Ze werden geobserveerd voor terugval tijdens een dubbelblinde periode van tenminste 24 weken (24 tot 64 weken). Vortioxetine was superieur ($p = 0,004$) ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, de tijd tot terugval in een MDD, met een *hazard ratio* van 2,0; d.w.z. het risico op terugval was twee keer groter bij de placebogroep dan bij de vortioxetine-groep.

Ouderen

In de 8 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, *fixed-dose* studie bij oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar, $n=452$, waarvan 156 behandeld met vortioxetine) was vortioxetine 5 mg/dag superieur aan placebo gemeten als een verbetering van de MADRS- en HAM-D₂₄-totaalscores. Het waargenomen effect met vortioxetine bedroeg 4,7 punten verschil ten opzichte van placebo op de MADRS-totaalscore op week 8 (MMRM-analyse).

Patiënten met ernstige depressie of met depressie en hoge mate van angstsymptomen

De werkzaamheid van vortioxetine werd ook aangetoond bij ernstig depressieve patiënten (uitgangswaarde MADRS-totaalscore ≥ 30) en bij depressieve patiënten met hoge mate van angstsymptomen (uitgangswaarde HAM-A-totaalscore ≥ 20) in de kortetermijnstudies in volwassenen (het totale gemiddelde verschil ten opzichte van placebo bij de MADRS-totaalscore in week 6/8 varieerde respectievelijk van 2,8 tot 7,3 punten en van 3,6 tot 7,3 punten (MMRM-analyse)). Vortioxetine was ook effectief bij deze patiënten in de studie specifiek bij ouderen.

Het behoud van de antidepressieve werkzaamheid in deze patiëntenpopulatie werd ook aangetoond in de langetermijn-terugvalpreventiestudie.

Effecten van vortioxetine op de Digit Symbol Substitution Test (DSST), de University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (objectieve parameters) en de Perceived Deficits Questionnaire en Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (subjectieve parameters) scores.

De werkzaamheid van vortioxetine (5-20 mg/dag) bij patiënten met MDD is onderzocht in kortetermijn, placebogecontroleerde studies, 2 met volwassenen en 1 met ouderen.

Vortioxetine had een statistisch significant effect versus placebo op de Digit Symbol Substitution Test (DSST), variërend van $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) tot 4,26 ($p < 0,0001$) in de 2 studies met volwassenen en $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) in de studie met ouderen. In de meta-analyses (ANCOVA, LOCF) van de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in DSST aantal correcte symbolen in alle drie de studies, onderscheidde vortioxetine zich van placebo ($p < 0,05$) met een standaard effectgrootte van 0,35. Als er wordt gecorrigeerd voor de verandering in MADRS, laat de totale score in de meta-analyse van dezelfde studies zien dat vortioxetine zich onderscheid van placebo ($p < 0,05$) met een standaard effectgrootte van 0,24.

Eén studie onderzocht het effect van vortioxetine op functionele capaciteit, met behulp van de University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetine onderscheidde zich statistisch van placebo met resultaten van 8,0 voor vortioxetine versus 5,1 punten voor placebo ($p = 0,0003$).

In één studie was vortioxetine superieur ten opzichte van placebo op de subjectieve parameters, beoordeeld met behulp van de Perceived Deficits Questionnaire, met resultaten van -14,6 voor vortioxetine en -10,5 voor placebo ($p = 0,002$). Vortioxetine onderscheidde zich niet van placebo op subjectieve parameters wanneer beoordeeld met behulp van de Cognitive and Physical Functioning Questionnaire met resultaten van -8,1 voor vortioxetine versus -6,9 voor placebo ($p = 0,086$).

Verdraagbaarheid en veiligheid

De veiligheid en verdraagbaarheid van vortioxetine bij een doseringsbereik van 5 tot 20 mg/dag werden vastgesteld tijdens korte- en langetermijnstudies. Voor informatie over bijwerkingen, zie rubriek 4.8.

Vortioxetine verhoogde het optreden van insomnia of slaperigheid niet in vergelijking met placebo.

Tijdens kort- en langdurende klinische, placebogecontroleerde studies werden mogelijke ontwenningverschijnselen systematisch geëvalueerd na het plots stopzetten van de behandeling met vortioxetine. Er werd geen klinisch relevant verschil met placebo vastgesteld in de incidentie of de aard van de ontwenningverschijnselen na kortdurende (6-12 weken) noch na langdurende (24-64 weken) behandeling met vortioxetine.

Tijdens korte en langdurende klinische studies met vortioxetine was het aantal zelfgerapporteerde seksuele bijwerkingen laag en vergelijkbaar met placebo. Tijdens studies die gebruik maakten van de Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), was er, wat betreft symptomen van seksuele disfunctie bij de doseringen van 5 tot 15 mg/dag vortioxetine, geen klinisch relevant verschil tussen de *treatment-emergent* seksuele disfunctie (TESD) en de ASEX-totaalscore vergeleken met placebo. Een verhoging van TESD in vergelijking met placebo werd gezien bij een dosering van 20 mg/dag (een verschil in incidentie van 14,2%, 95% BI [1,4; 27,0]).

Het effect van vortioxetine op de seksuele functie werd verder onderzocht in een 8 weken durende, dubbelblinde, vergelijkende studie met flexibele doses ($n=424$) versus escitalopram bij patiënten behandeld gedurende ten minste 6 weken met een SSRI (citalopram, paroxetine of sertraline), met een lage mate van depressieve symptomen (uitgangswaarde CGI-S ≤ 3) en TESD geïnduceerd door de voorgaande SSRI-behandeling. Vortioxetine 10-20 mg/dag had statistisch significant minder TESD dan escitalopram 10-20 mg/dag gemeten als verandering in de CSFQ-14-totaalscore (2,2 punten, $p=0,013$) in week 8. Het percentage responders in de vortioxetine-groep (162 (74,7%)) was niet significant verschillend vergeleken met de escitalopram-groep (137 (66,2%)) in week 8 (OR 1,5 $p=0,057$). Het antidepressieve effect hield aan in beide behandelingsgroepen.

Vortioxetine had geen effect in vergelijking met placebo op lichaamsgewicht, hartfrequentie of bloeddruk tijdens klinische korte- en langetermijnstudies.

Tijdens klinische studies werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in lever- of nierbepalingen.

Vortioxetine toonde geen enkel klinisch significant effect op ECG-parameters, waaronder de QT-, QTc-, PR- en QRS-intervallen bij patiënten met een MDD. Tijdens een grondige QTc-studie met gezonde proefpersonen met doses tot 40 mg per dag werd geen potentieel voor de verlenging van het QTc-interval vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er werd één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 8 weken durende studie, met een werkzaam referentiemiddel en met een vaste dosis, uitgevoerd onder adolescente patiënten met MDD in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar. De studie omvatte een 4 weken durende enkelblinde inlooperperiode met placebo en gestandaardiseerde psychosociale interventie ($N=777$); alleen non-responders uit de inlooperperiode werden gerandomiseerd ($N=615$). Vortioxetine 10 mg/dag en 20 mg/dag waren beide statistisch niet significant superieur aan placebo op basis van de Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)-totaalscore. Het werkzame referentiemiddel (fluoxetine

20 mg/dag) onderscheidde zich statistisch van de placebo met de CDRS-R-totaalscore. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen. Het percentage beëindigingen vanwege bijwerkingen (meestal vanwege zelfmoordgedachten, misselijkheid en braken) was het hoogst bij patiënten behandeld met vortioxetine 20 mg/dag (5,6%) in vergelijking met vortioxetine 10 mg/dag (2,7%), fluoxetine (3,3%) en placebo (1,3%). De vaakst gemelde bijwerkingen in de vortioxetine-behandelingsgroepen waren misselijkheid, braken en hoofdpijn. Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag werden als bijwerkingen gemeld tijdens zowel de 4 weken durende, enkelblinde inlooperperiode (placebo 13/777 [1,7%]) als tijdens de 8 weken durende behandelingsperiode (vortioxetine 10 mg/dag 2/147 [1,4%], vortioxetine 20 mg/dag 6/161 [3,7%], fluoxetine 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag als gemeten met de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) waren vergelijkbaar bij de verschillende behandelingsgroepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vortioxetine bij pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar met MDD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vortioxetine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van MDD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt vortioxetine traag maar goed opgenomen en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt binnen de 7 tot 11 uur. Na meervoudige dosering van 5, 10 of 20 mg/dag werden gemiddelde C_{max} -waarden van 9 tot 33 ng/ml waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 75%. Er werd geen effect van voedsel op de farmacokinetiek waargenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_{ss}) is 2600 l, wat duidt op een extensieve extravasculaire distributie. Vortioxetine is in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen (98 tot 99%) en de binding lijkt onafhankelijk van vortioxetineplasmaconcentraties.

Biotransformatie

Vortioxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door oxidatie gekatalyseerd door CYP2D6 en in mindere mate CYP3A4/5 en CYP2C9 en daaropvolgende glucuronidatie. Er werd geen remmend of inducerend effect van vortioxetine waargenomen tijdens de geneesmiddeleninteractiestudies op de CYP-iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 (zie rubriek 4.5). Vortioxetine is een zwak P-gp-substraat en zwakke P-gp-remmer.

De belangrijkste metaboliet van vortioxetine is farmacologisch inactief.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd en klaring na orale toediening zijn respectievelijk 66 uur en 33 l/u. Ongeveer 2/3 van de inactieve vortioxetinemetabolieten wordt uitgescheiden in de urine en

ongeveer 1/3 in de feces. Slechts verwaarloosbare hoeveelheden van vortioxetine worden uitgescheiden in de feces. Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 weken.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair en tijdsafhankelijk bij het bestudeerde doseringsbereik (2,5 tot 60 mg/dag).

In overeenstemming met de halfwaardetijd is de accumulatie-index 5 tot 6, gebaseerd op AUC_{0-24h} na meervoudige dosering van 5 tot 20 mg/dag.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

De blootstelling aan vortioxetine steeg tot 27% (C_{max} en AUC) bij oudere gezonde proefpersonen (≥ 65 jaar; $n = 20$) in vergelijking met jonge gezonde controlepersonen (≤ 45 jaar) na meervoudige dosering van 10 mg/dag. De laagst effectieve dosering van 5 mg vortioxetine eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is echter geboden bij het voorschrijven aan oudere patiënten van doseringen hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Na een enkelvoudige dosering van 10 mg vortioxetine veroorzaakte een verminderde nierfunctie, geschat met behulp van de Cockcroft-Gaultformule (licht, matig of ernstig; $n = 8$ per groep), een bescheiden stijging in blootstelling (tot 30%), in vergelijking met gezonde vergelijkbare controlepersonen. Bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie ging na een enkelvoudige dosering van 10 mg vortioxetine slechts een kleine fractie van vortioxetine verloren tijdens dialyse (AUC en C_{max} waren respectievelijk 13% en 27% lager; $n = 8$). Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek bij proefpersonen ($N = 6-8$) met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie (respectievelijk Child-Pugh Criteria A, B of C) werd vergeleken met gezonde vrijwilligers. De veranderingen in AUC waren minder dan 10% lager bij proefpersonen met een licht of matig verminderde leverfunctie, en 10% hoger bij degenen met een ernstig verminderde leverfunctie. De veranderingen in C_{max} waren minder dan 25% lager in alle groepen. Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

CYP2D6-genotypes

De plasmaconcentratie van vortioxetine was ongeveer twee keer hoger bij trage CYP2D6-metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4/2C9-remmers aan trage CYP2D6-metaboliseerders, kan mogelijk resulteren in een hogere blootstelling (zie rubriek 4.5).

De plasmaconcentratie van vortioxetine bij een dosering van 10 mg/dag lag bij ultra-snelle CYP2D6-metaboliseerders tussen de plasmaconcentraties verkregen bij snelle metaboliseerders bij een dosering van 5 mg/dag en 10 mg/dag.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een aanpassing van de dosering overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van vortioxetine bij pediatrische patiënten met een ernstige depressieve stoornis na orale toediening van 5 tot 20 mg eenmaal daags werd gekarakteriseerd met behulp van populatiemodelleringsanalyses op basis van gegevens van een farmacokinetische studie (7-17 jaar) en een studie naar werkzaamheid en veiligheid (12-17 jaar). De farmacokinetiek van vortioxetine bij

pediatrische patiënten was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van vortioxetine bij de algemene toxiciteitsstudies bij muizen, ratten en honden werd voornamelijk geassocieerd met CZS-gerelateerde klinische symptomen. Deze omvatten speekselvloed (rat en hond), pupilverwijding (hond) en twee gevallen van convulsies bij honden in de algemene toxiciteitsstudies. Een *no-effect level* voor convulsies werd vastgesteld bij een overeenkomende veiligheidsmarge van 5, daarbij in acht nemend de maximum aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Toxiciteit van de doelorganen was beperkt tot de nieren (ratten) en de lever (muizen en ratten). De veranderingen in de nier van ratten (glomerulonefritis, niertubulusobstructie, kristallijn materiaal in de niertubuli) en in de lever van de muizen en ratten (hepatocellulaire hypertrofie, hepatocytneecrose, galweghyperplasie, kristallijn materiaal in galwegen) werden gezien bij blootstellingen van meer dan 10 keer (muizen) en 2 keer (ratten) de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Deze bevindingen werden vooral toegeschreven aan een obstructie van respectievelijk de niertubuli en de galwegen veroorzaakt door knaagdier-specifiek vortioxetine-gerelateerd kristallijn materiaal en worden als een laag risico beschouwd voor de mens.

Vortioxetine was niet genotoxisch in een standaardreeks van *in vitro* en *in vivo* tests.

Gebaseerd op resultaten van conventionele 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij muizen of ratten, wordt vortioxetine niet beschouwd als een middel dat een risico vormt op carcinogeniciteit bij mensen.

Vortioxetine had geen effect op de vruchtbaarheid, de paarprestaties, de voortplantingsorganen of de morfologie en motiliteit van sperma bij ratten. Vortioxetine was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar reproductietoxiciteit in termen van effecten op het gewicht van de foetus en een vertraagde ossificatie werden waargenomen in ratten bij een blootstelling van meer dan 10 keer de menselijke blootstelling bij een maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Vergelijkbare effecten werden gezien bij konijnen bij een sub-therapeutische blootstelling.

Bij een pre- en postnatale studie bij ratten werd vortioxetine in verband gebracht met verhoogde mortaliteit van de jongen, verminderde toename van het lichaamsgewicht en vertraagde ontwikkeling van de jongen. Dit kwam voor bij doseringen die niet toxisch waren voor de moeder en met geassocieerde blootstellingen gelijkend op deze bereikt bij mensen na toediening van 20 mg vortioxetine per dag (zie rubriek 4.6).

Vortioxetine-gerelateerd materiaal werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 4.6).

Bij toxiciteitsstudies met juveniele ratten waren alle bevindingen, gerelateerd aan een behandeling met vortioxetine, consistent met deze bij volwassen dieren.

Uit onderzoeken naar milieurisico's is gebleken dat vortioxetine mogelijk persistent, bioaccumulatief en toxisch is in het milieu (risico voor vissen). Echter, bij gebruik door patiënten zoals aanbevolen, wordt aangenomen dat vortioxetine een verwaarloosbaar risico vormt voor het aquatische en terrestrische milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking: transparant, PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 14, 28 en 98 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking: PVC/PVdC/aluminium.

Verpakkingsgrootten van 56 x 1 en 98 x 1 filmomhulde tabletten.

Multiverpakking bevattend 126 (9x14) en 490 (5 x (98 x 1)) filmomhulde tabletten.

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) tablettencontainer.

Verpakkingsgrootten van 100 en 200 filmomhulde tabletten.

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking: transparant, PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 7, 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking: PVC/PVdC/aluminium.

Verpakkingsgrootten van 56 x 1 en 98 x 1 filmomhulde tabletten.

Multiverpakking bevattend 126 (9 x 14) en 490 (5 x (98 x 1)) filmomhulde tabletten.

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) tablettencontainer.

Verpakkingsgrootten van 100 en 200 filmomhulde tabletten.

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking: transparant, PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking: PVC/PVdC/aluminium.

Verpakkingsgrootten van 56 x 1 en 98 x 1 filmomhulde tabletten.

Multiverpakking bevattend 490 (5 x (98 x 1)) filmomhulde tabletten.

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) tablettencontainer.

Verpakkingsgrootten van 100 en 200 filmomhulde tabletten.

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking: transparant, PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakking: PVC/PVdC/aluminium.

Verpakkingsgrootten van 56 x 1 en 98 x 1 filmomhulde tabletten.

Multiverpakking bevattend 126 (9 x 14) en 490 (5 x (98 x 1)) filmomhulde tabletten.

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) tablettencontainer.
Verpakkingsgrootten van 100 en 200 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/13/891/001-007
EU/1/13/891/037-038

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten
EU/1/13/891/008-017
EU/1/13/891/039

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten
EU/1/13/891/018-026

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten
EU/1/13/891/027-035
EU/1/13/891/040

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2013
Datum van laatste verlenging: 20 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat vortioxetine-(D,L)-lactaat overeenkomend met 20 mg vortioxetine.

Elke druppel bevat vortioxetine-(D,L)-lactaat overeenkomend met 1 mg vortioxetine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke druppel bevat 4,25 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Heldere, bijna kleurloze tot geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brintellix is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De start- en aanbevolen dosering van Brintellix is eenmaal daags 10 mg vortioxetine bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg vortioxetine eenmaal daags of verlaagd worden tot een minimum van 5 mg vortioxetine eenmaal daags.

5 mg komt overeen met 5 druppels.

10 mg komt overeen met 10 druppels.

15 mg komt overeen met 15 druppels.

20 mg komt overeen met 20 druppels.

Na het verdwijnen van de depressieve symptomen is een behandeling van nog minstens 6 maanden aanbevolen om het antidepressieve effect te behouden.

Stoppen van de behandeling

Patiënten behandeld met vortioxetine kunnen abrupt stoppen met het innemen van het geneesmiddel zonder dat het nodig is de dosis geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

De laagste effectieve dosering van 5 mg eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥ 65 jaar. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten ≥ 65 jaar worden behandeld met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags waarvoor de gegevens beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-remmers

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5).

Cytochroom P450-inductoren

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een aangepaste dosis vortioxetine overwogen worden indien een cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenytoïne) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brintellix bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4). Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1). De veiligheid van Brintellix bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1.

Verminderde nier- of leverfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

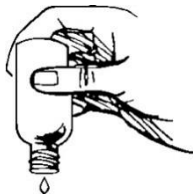
Wijze van toediening

Brintellix is voor oraal gebruik.

De druppels voor oraal gebruik kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.

De druppels kunnen gemengd worden met water, vruchtensap of andere non-alcoholische dranken.

De fles moet volledig ondersteboven worden gedraaid. Als er geen druppels uitkomen, kan licht tegen de fles worden getikt om de stroom te starten.



4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) of selectieve MAO-A-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Brintellix wordt niet aanbevolen voor de behandeling van depressie bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van vortioxetine niet vastgesteld zijn in deze leeftijdsgroep. Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1). In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijn gerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.1). In klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva, werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen dan bij degenen die behandeld werden met placebo.

Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosis aanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Convulsies

Convulsies zijn een mogelijk risico bij antidepressiva. Daarom moet vortioxetine voorzichtig ingesteld worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of bij patiënten met onstabiele epilepsie (zie rubriek 4.5). De behandeling moet worden stopgezet bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt of bij wie de frequentie van de convulsies toeneemt.

Serotoninesyndroom (SS) of Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS)

Serotoninesyndroom (SS) of Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS), mogelijk levensbedreigende aandoeningen, kunnen voorkomen met vortioxetine. Het risico op SS of NMS wordt verhoogd bij gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen met een serotonerg effect (inclusief opioïden en triptanen), geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme aantasten (inclusief MAO-remmers), antipsychotica en andere dopamineantagonisten. Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van klachten en symptomen van SS of NMS (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder andere veranderingen van de mentale toestand (bijvoorbeeld agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire aberraties (bijvoorbeeld hyperreflexie, incoördinatie) en/of maagdarfstoornissen (bijvoorbeeld nausea, braken, diarree). Indien dit voorkomt moet de behandeling met vortioxetine onmiddellijk worden stopgezet en een symptomatische behandeling worden gestart.

Manie/hypomanie

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van vortioxetine bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie en de behandeling moet stopgezet worden bij patiënten die in een manische fase terecht komen.

Agressie/agitatie

Patiënten die worden behandeld met antidepressiva, waaronder vortioxetine, kunnen ook gevoelens van agressie, boosheid, agitatie en prikkelbaarheid ervaren. De toestand en ziektestatus van de patiënt moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten er met klem op worden gewezen dat ze medische hulp moeten inroepen als agressief/geagiteerd gedrag ontstaat of verergert.

Hemorragie

Abnormale bloedingen zoals ecchymosen, purpura en andere bloedingen, zoals gastro-intestinale bloedingen of gynaecologische bloedingen, zijn zelden gerapporteerd bij het gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect, waaronder vortioxetine. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen en dit risico is mogelijk ook van toepassing op vortioxetine (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die anticoagulantia innemen en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden [bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur (ASA)] (zie rubriek 4.5) en bij patiënten waarvan bekend is dat ze bloedingsneigingen/-aandoeningen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, die mogelijk te wijten is aan een inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zelden gerapporteerd bij gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect (SSRI's, SNRI's). Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten, zoals oudere patiënten, patiënten met levercirrose of patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hyponatriëmie veroorzaken.

Er moet overwogen worden de behandeling met vortioxetine te stoppen bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en een geschikte medische interventie moet ingesteld worden.

Glaucoom

Mydriase is gemeld in combinatie met het gebruik van antidepressiva, waaronder vortioxetine. Dit mydriatische effect kan in potentie de ooghoek vernauwen, met verhoogde intraoculaire druk en kamerhoekblokglaucoom tot gevolg. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van vortioxetine aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk en aan patiënten met een risico op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Brintellix bij oudere patiënten met depressieve episodes. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van patiënten ≥ 65 jaar met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Verminderde nier- of leverfunctie

Gezien het feit dat proefpersonen met een verminderde nier- of leverfunctie kwetsbaar zijn, en gezien het feit dat de gegevens over het gebruik van Brintellix in deze subpopulaties beperkt zijn, is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gehalte hulpstof

Dit geneesmiddel bevat 85 mg alcohol (ethanol 96%) per ml, overeenkomend met 10,1% v/v.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vortioxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door oxidatie gekatalyseerd door CYP2D6 en in mindere mate CYP3A4/5 en CYP2C9 (zie rubriek 5.2).

Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op vortioxetine

Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers

Vanwege het risico op het serotoninesyndroom, is vortioxetine gecontra-indiceerd in elke combinatie met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers. Vortioxetine mag pas worden gestart 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer. Men moet minstens 14 dagen wachten na het stopzetten van een behandeling met vortioxetine, alvorens te starten met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)

De combinatie van vortioxetine met een reversibele en selectieve MAO-A-remmer, zoals moclobemide, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient van het toegevoegde geneesmiddel een minimale dosering gegeven te worden en dient er een nauwgezette controle plaats te vinden op het optreden van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)

De combinatie van vortioxetine met een zwakke, reversibele en niet-selectieve MAO-remmer, zoals het antibioticum linezolid, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient van het toegevoegde geneesmiddel een minimale dosering gegeven te worden en dient er een nauwgezette controle plaats te vinden op het optreden van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Irreversibele selectieve MAO-B-remmers (selegiline, rasagiline)

Hoewel het risico op het serotoninesyndroom bij selectieve MAO-B-remmers lager wordt geschat dan bij MAO-A-remmers, moet de combinatie van vortioxetine en irreversibele MAO-B-remmers, zoals selegiline of rasagiline, met voorzichtigheid worden toegediend. Nauwgezette controle op het optreden van het serotoninesyndroom is nodig bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen met een serotonerg effect

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een serotonerg effect bijvoorbeeld opioïden (inclusief tramadol) en triptanen (inclusief sumatriptan), kan leiden tot het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Sint-janskruid

Het gelijktijdig gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect en kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, kan resulteren in een hogere incidentie van bijwerkingen, waaronder het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen

Antidepressiva met een serotonerg effect kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen [bijvoorbeeld antidepressiva (tricyclische, SSRI's, SNRI's), antipsychotica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion, tramadol] (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)

Er is geen klinische ervaring met gelijktijdige toediening van vortioxetine en ECT. Voorzichtigheid is daarom geboden.

CYP2D6-remmers

De blootstelling aan vortioxetine (*area under the curve* - AUC) was 2,3 keer verhoogd wanneer vortioxetine 10 mg/dag werd toegediend samen met bupropion (een sterke CYP2D6-remmer, 150 mg tweemaal daags) gedurende 14 dagen bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdige toediening resulteerde in een hogere incidentie van bijwerkingen wanneer bupropion werd toegevoegd aan vortioxetine dan wanneer vortioxetine werd toegevoegd aan bupropion. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) wordt toegevoegd aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers en CYP2C9- en CYP2C19-remmers

Een 1,3-voudige en 1,5-voudige verhoging van de vortioxetine-AUC werd waargenomen nadat bij gezonde proefpersonen vortioxetine werd toegevoegd volgend op een behandeling van respectievelijk 6 dagen met ketoconazol 400 mg/dag (een CYP3A4/5- en P-glycoproteïneremmer) of 6 dagen met fluconazol 200 mg/dag (een CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4/5-remmer). Er is geen dosisaanpassing nodig.

Er werd geen remmend effect waargenomen van een enkelvoudige dosering van 40 mg omeprazol (een CYP2C19-remmer) op de farmacokinetiek van meervoudige doses vortioxetine bij gezonde proefpersonen.

Interacties bij trage CYP2D6-metaboliseerders

Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, conivaptan en veel van de HIV-proteaseremmers) en CYP2C9-remmers (zoals fluconazol en amiodaron) aan trage CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 5.2) is niet specifiek onderzocht, maar de verwachting is dat dit zal leiden tot een sterker verhoogde blootstelling aan vortioxetine bij deze patiënten in vergelijking met het matige effect hierboven beschreven. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden als er tegelijkertijd een sterke remmer van CYP3A4 of CYP2C9 aan trage CYP2D6-metaboliseerders wordt toegediend.

Cytochroom P450-inductoren

Wanneer bij gezonde proefpersonen een enkelvoudige dosering van 20 mg vortioxetine gelijktijdig werd toegediend, volgend op een behandeling van 10 dagen met rifampicine 600 mg/dag (een brede inductor van CYP-iso-enzymen), werd een daling van 72% in de vortioxetine-AUC waargenomen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een aanpassing van de dosering overwogen worden als een brede cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine of fenytoïne) wordt toegevoegd aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.2).

Alcohol

Bij gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosering vortioxetine van 20 of 40 mg met een enkelvoudige dosering ethanol (0,6 g/kg) bij gezonde proefpersonen werd geen effect op de farmacokinetiek van vortioxetine of ethanol en, in vergelijking met placebo, geen significante verslechtering van de cognitieve functies waargenomen. Alcoholgebruik is echter niet aangeraden tijdens de behandeling met antidepressiva.

Acetylsalicylzuur

Bij gezonde proefpersonen werd geen effect waargenomen van meervoudige dosering acetylsalicylzuur 150 mg/dag op de farmacokinetiek van meervoudige doses vortioxetine.

Mogelijke invloed van vortioxetine op andere geneesmiddelen

Anticoagulantia en geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden

Er werden bij gezonde proefpersonen geen significante effecten waargenomen, in vergelijking met placebo, op de INR, protrombinewaarden of plasma-R-/S-warfarinewaarden, volgend op een toediening van meervoudige dosering vortioxetine in combinatie met een stabiele dosis warfarine. Er werd bij gezonde proefpersonen ook geen significant remmend effect, in vergelijking met placebo, waargenomen op de bloedplaatjesaggregatie of farmacokinetiek van acetylsalicylzuur of salicylzuur wanneer acetylsalicylzuur 150 mg/dag gelijktijdig werd toegediend na meervoudige doses vortioxetine. Echter, men moet voorzichtig zijn wanneer vortioxetine gecombineerd wordt met orale anticoagulantia of geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden, vanwege een mogelijk verhoogd risico op bloedingen veroorzaakt door een farmacodynamische interactie (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-substraten

In vitro toonde vortioxetine geen relevant potentieel voor remming of inductie van cytochroom P450-iso-enzymen (zie rubriek 5.2).

Volgend op meervoudige dosering vortioxetine werd bij gezonde proefpersonen geen remmend effect waargenomen op de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (ethinylestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (cafeïne) of CYP2D6 (dextromethorfan).

Er werden geen farmacodynamische interacties waargenomen. Er werd, in vergelijking met placebo, geen significante vermindering van de cognitieve functie waargenomen na gelijktijdig gebruik van vortioxetine met een enkelvoudige dosering van 10 mg diazepam. Er werden, in vergelijking met placebo, geen significante effecten waargenomen op de spiegels van geslachtshormonen na gelijktijdig gebruik van vortioxetine met een oraal combinatieanticonceptivum (ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg).

Lithium, tryptofaan

Bij gezonde proefpersonen werd geen klinisch relevant effect waargenomen tijdens steady-state lithiumblootstelling na gelijktijdige toediening meervoudige dosering van vortioxetine. Er zijn echter meldingen bekend van verhoogde effecten wanneer antidepressiva met een serotonerg effect werden gebruikt in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdig gebruik van vortioxetine met deze geneesmiddelen.

Verstoring van urine-drugstests

In enzymimmunoassays zijn er meldingen gedaan van vals-positieve resultaten in urine voor methadon bij patiënten die vortioxetine hadden genomen. Bij het interpreteren van positieve resultaten van urine-drugstests is voorzichtigheid geboden en dient bevestiging met behulp van een andere analysemethode (bijvoorbeeld chromatografische methoden) te worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vortioxetine bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap geneesmiddelen met een serotonerg effect heeft gebruikt:

ademhalingsproblemen, cyanose, apnoe, convulsies, temperatuursinstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen

veroorzaakt worden door ontwenning of door overmatige serotonerge activiteit. In de meeste gevallen begonnen deze complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op Persisterende Pulmonale Hypertensie bij de Neonaat (PPHN) kan verhogen. Hoewel geen enkele studie de link tussen PPHN en een behandeling met vortioxetine heeft onderzocht, kan dit mogelijke risico niet uitgesloten worden, rekening houdend met het verwante werkingsmechanisme (verhoging van serotonineconcentraties).

Brintellix mag alleen aan zwangere vrouwen worden toegediend als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Observationele gegevens hebben bewijs geleverd voor een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan een SSRI of SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte. Hoewel geen onderzoek is gedaan naar een verband tussen behandeling met vortioxetine en postpartumbloedingen, is er sprake van een potentieel risico, rekening houdend met het daarmee samenhangende werkingsmechanisme (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat vortioxetine/vortioxetinemetabolieten in melk worden uitgescheiden. Er wordt verwacht dat vortioxetine in moedermelk uitgescheiden wordt (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Brintellix moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsstudies bij mannelijke en vrouwelijke ratten toonden geen effect van vortioxetine op de vruchtbaarheid, spermakwaliteit of paringsprestatie (zie rubriek 5.3).

Bij geneesmiddelen uit de verwante farmacologische klasse van antidepressiva (SSRI's) hebben meldingen bij de mens aangetoond dat er een effect op de kwaliteit van het sperma is, welke reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moeten patiënten echter voorzichtig zijn bij het rijden en het bedienen van gevaarlijke machines, vooral tijdens het begin van een behandeling met vortioxetine of wanneer de dosering wordt aangepast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking was nausea

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De lijst is gebaseerd op informatie uit klinische onderzoeken en postmarketingervaringen.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend*	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend*	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Abnormale dromen
	Niet bekend*	Insomnia
	Niet bekend*	Agitatie, agressie (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Niet bekend*	Serotoninesyndroom Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zelden	Mydriase (wat kan leiden tot acuut nauwekamerhoekglaucoom - zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Soms	Overmatig blozen
	Niet bekend*	Hemorragie (inclusief kneuzing, ecchymose, bloedneus, gastro-intestinale of vaginale bloeding)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Diarree Constipatie Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus, inclusief pruritus gegeneraliseerd Hyperhidrose
	Soms	Nachtzweet
	Niet bekend*	Angio-oedeem, Urticaria Rash

* Op basis van gevallen bij de geneesmiddelenbewaking.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nausea

Bijwerkingen waren in het algemeen mild tot matig en kwamen voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard en leidden doorgaans niet tot het stopzetten van de behandeling. Bijwerkingen in het maagdarmstelsel, zoals nausea, kwamen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Ouderen

De mate van terugtrekking uit de studies was hoger bij patiënten ≥ 65 jaar bij een dosering van ≥ 10 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 20 mg vortioxetine eenmaal daags, was de incidentie van nausea en constipatie hoger bij patiënten ≥ 65 jaar (respectievelijk 42% en 15%) dan bij patiënten < 65 jaar (respectievelijk 27% en 4%) (zie rubriek 4.4).

Seksuele disfunctie

In klinisch onderzoek werd seksuele disfunctie beoordeeld met de *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX). Doseringen van 5 tot 15 mg lieten geen verschil met placebo zien. De dosering van 20 mg vortioxetine werd echter geassocieerd met een verhoging van seksuele disfunctie (TESD) (zie rubriek 5.1).

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die een geneesmiddel uit een verwante farmacologische klasse antidepressiva (SSRI's of TCA's) krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend en het is onbekend of dit risico ook relevant is voor vortioxetine.

Pediatrische patiënten

Een totaal aantal van 308 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD) werd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie behandeld met vortioxetine. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

De inname van vortioxetine in klinische onderzoeken in het dosisbereik van 40 mg tot 75 mg heeft een verergering van de volgende bijwerkingen veroorzaakt: nausea, houdingsafhankelijke duizeligheid, diarree, buikpijn, generaliseerde pruritus, somnolentie en overmatig blozen.

Postmarketingervaringen hebben vooral betrekking op overdoses van vortioxetine tot 80 mg. In de meeste gevallen werden geen symptomen of lichte symptomen gemeld. De frequentst gemelde symptomen waren nausea en braken.

Er is weinig ervaring met overdoses van vortioxetine boven 80 mg. Na doseringen die enkele malen hoger lagen dan het therapeutische dosisbereik, zijn voorvallen met convulsies en het serotoninesyndroom gemeld.

De behandeling van een overdosis moet bestaan uit het behandelen van de klinische symptomen en relevante bewaking. Medische vervolgcontrole in een gespecialiseerde omgeving wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica; Andere antidepressiva, ATC-code: N06AX26

Werkingsmechanisme

Er wordt aangenomen dat het werkingsmechanisme van vortioxetine gerelateerd is aan de directe modulatie van serotonerge receptoractiviteit en remming van de serotonine (5-HT-) transporter. Niet-klinische gegevens duiden erop dat vortioxetine een 5-HT₃-, 5-HT₇- en 5-HT_{1D}-receptorantagonist, een

partiële 5-HT_{1B}-receptoragonist, een 5-HT_{1A}-receptoragonist en een 5-HT-transporterremmer is, hetgeen leidt tot modulatie van neurotransmissie in verschillende systemen, waaronder voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine-, dopamine-, histamine-, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen. Deze multimodale activiteit wordt verantwoordelijk geacht voor de antidepressieve en anxiolytisch-achtige effecten en de verbetering van cognitieve functies, leren en geheugen die werden waargenomen met vortioxetine in onderzoek bij dieren. De precieze bijdrage van de individuele targets aan het waargenomen farmacodynamische profiel blijft echter onduidelijk en voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het extrapoleren van diergegevens rechtstreeks naar de mens.

Bij mensen werden twee positronemissietomografische (PET-) studies uitgevoerd, waarbij 5-HT-transporterliganden (¹¹C-MADAM of ¹¹C-DASB) gebruikt werden om de 5-HT-transporterbezetting in de hersenen te kwantificeren over verschillende dosisniveaus. De gemiddelde 5-HT-transporterbezetting in de *raphe nuclei* was ongeveer 50% bij 5 mg/dag, 65% bij 10 mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20 mg/dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van vortioxetine werden bestudeerd in een klinisch programma dat meer dan 6.700 patiënten telde, van wie meer dan 3.700 patiënten werden behandeld met vortioxetine tijdens kortetermijnstudies (≤12 weken) bij een depressieve stoornis (MDD). Twaalf dubbelblinde, placebogecontroleerde, 6/8 weken durende, *fixed-dose* studies werden uitgevoerd om de kortetermijnwerkzaamheid van vortioxetine bij MDD bij volwassenen (inclusief oudere patiënten) te onderzoeken. De werkzaamheid van vortioxetine werd aangetoond bij minstens één doseringsgroep in 9 van de 12 studies, waarbij ten minste 2 punten verschil werd aangetoond in de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) of de Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D₂₄) totaalscore ten opzichte van placebo. Dit werd ondersteund door klinische relevantie, aangetoond door het aandeel *responders* en *remitters* en de verbetering van de *Clinical Global Impression – Global Improvement* (CGI-I) score. De werkzaamheid van vortioxetine nam toe naarmate de dosis hoger werd.

Het effect in de individuele studies werd ondersteund door de meta-analyse (MMRM) van de gemiddelde verandering in totale MADRS-score in week 6/8 ten opzichte van baseline in de kortdurende, placebogecontroleerde studies bij volwassenen. In de meta-analyse was het totale gemiddelde verschil ten opzichte van placebo over de studies statistisch significant: -2,3 punten (p = 0,007), -3,6 punten (p <0,001) en -4,6 punten (p <0,001) voor respectievelijk de doseringen van 5, 10 en 20 mg/dag doses. De dosering van 15 mg/dag gaf geen verschil ten opzichte van placebo in de meta-analyse, maar het gemiddelde verschil met placebo was -2,6 punten. De werkzaamheid van vortioxetine wordt ondersteund door de gepoolde *responderanalyse*, waarbij het aandeel *responders* varieerde van 46% tot 49% voor vortioxetine versus 34% voor placebo (p <0,01; NRI-analyse).

Bovendien bleek vortioxetine, in het doseringsbereik van 5-20 mg/dag, werkzaam op de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen (beoordeeld op basis van een verbetering van de scores op alle afzonderlijke MADRS-items).

De werkzaamheid van vortioxetine 10 of 20 mg/dag werd verder aangetoond in een 12 weken durende, dubbelblinde, vergelijkende studie met flexibele doses versus agomelatine 25 of 50 mg/dag bij patiënten met MDD. Vortioxetine was statistisch significant beter dan agomelatine gemeten als een verbetering in de MADRS-totaalscore en ondersteund door de klinische relevantie, aangetoond door de aandelen *responders* en *remitters* en de verbetering van de CGI-I.

Behoud van de werkzaamheid

In een terugvalpreventiestudie (*relapse prevention*) werd het behoud van de antidepressieve werkzaamheid aangetoond. Patiënten in remissie na een initiële 12-weeken *open-label* behandeling met vortioxetine, werden gerandomiseerd op ofwel vortioxetine 5 of 10 mg/dag ofwel placebo. Ze werden geobserveerd voor terugval tijdens een dubbelblinde periode van tenminste 24 weken (24 tot 64 weken). Vortioxetine was superieur (p = 0,004) ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt,

de tijd tot terugval in een MDD, met een *hazard ratio* van 2,0; d.w.z. het risico op terugval was twee keer groter bij de placebogroep dan bij de vortioxetine-groep.

Ouderen

In de 8 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, *fixed-dose* studie bij oudere depressieve patiënten (≥ 65 jaar, $n=452$, waarvan 156 behandeld met vortioxetine) was vortioxetine 5 mg/dag superieur aan placebo gemeten als een verbetering van de MADRS- en HAM-D₂₄-totaalscores. Het waargenomen effect met vortioxetine bedroeg 4,7 punten verschil ten opzichte van placebo op de MADRS-totaalscore op week 8 (MMRM-analyse).

Patiënten met ernstige depressie of met depressie en hoge mate van angstsymptomen

De werkzaamheid van vortioxetine werd ook aangetoond bij ernstig depressieve patiënten (uitgangswaarde MADRS-totaalscore ≥ 30) en bij depressieve patiënten met hoge mate van angstsymptomen (uitgangswaarde HAM-A-totaalscore ≥ 20) in de kortetermijnstudies in volwassenen het totale gemiddelde verschil ten opzichte van placebo bij de MADRS-totaalscore in week 6/8 varieerde respectievelijk van 2,8 tot 7,3 punten en van 3,6 tot 7,3 punten (MMRM-analyse)). Vortioxetine was ook effectief bij deze patiënten in de studie specifiek bij ouderen.

Het behoud van de antidepressieve werkzaamheid in deze patiëntenpopulatie werd ook aangetoond in de langetermijn-terugvalpreventiestudie.

Effecten van vortioxetine op de Digit Symbol Substitution Test (DSST), de University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (objectieve parameters) en de Perceived Deficits Questionnaire en Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (subjectieve parameters) scores.

De werkzaamheid van vortioxetine (5-20 mg/dag) bij patiënten met MDD is onderzocht in kortetermijn, placebogecontroleerde studies, 2 met volwassenen en 1 met ouderen.

Vortioxetine had een statistisch significant effect versus placebo op de Digit Symbol Substitution Test (DSST), variërend van $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) tot $4,26$ ($p < 0,0001$) in de 2 studies met volwassenen en $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) in de studie met ouderen. In de meta-analyses (ANCOVA, LOCF) van de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in DSST aantal correcte symbolen in alle drie de studies, onderscheidde vortioxetine zich van placebo ($p < 0,05$) met een standaard effectgrootte van 0,35. Als er wordt gecorrigeerd voor de verandering in MADRS, laat de totale score in de meta-analyse van dezelfde studies zien dat vortioxetine zich onderscheid van placebo ($p < 0,05$) met een standaard effectgrootte van 0,24.

Eén studie onderzocht het effect van vortioxetine op functionele capaciteit, met behulp van de University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetine onderscheidde zich statistisch van placebo met resultaten van 8,0 voor vortioxetine versus 5,1 punten voor placebo ($p = 0,0003$).

In één studie was vortioxetine superieur ten opzichte van placebo op de subjectieve parameters, beoordeeld met behulp van de Perceived Deficits Questionnaire, met resultaten van -14,6 voor vortioxetine en -10,5 voor placebo ($p = 0,002$). Vortioxetine onderscheidde zich niet van placebo op subjectieve parameters wanneer beoordeeld met behulp van de Cognitive and Physical Functioning Questionnaire met resultaten van -8,1 voor vortioxetine versus -6,9 voor placebo ($p = 0,086$).

Verdraagbaarheid en veiligheid

De veiligheid en verdraagbaarheid van vortioxetine bij een doseringsbereik van 5 tot 20 mg/dag werden vastgesteld tijdens korte- en langetermijnstudies. Voor informatie over bijwerkingen, zie rubriek 4.8.

Vortioxetine verhoogde het optreden van insomnia of slaperigheid niet in vergelijking met placebo.

Tijdens kort- en langdurende klinische, placebogecontroleerde studies werden mogelijke ontweningsverschijnselen systematisch geëvalueerd na het plots stopzetten van de behandeling met vortioxetine. Er werd geen klinisch relevant verschil met placebo vastgesteld in de incidentie of de aard van de ontweningsverschijnselen na kortdurende (6-12 weken) noch na langdurende (24-64 weken) behandeling met vortioxetine.

Tijdens kort- en langdurende klinische studies met vortioxetine was het aantal zelfgerapporteerde seksuele bijwerkingen laag en vergelijkbaar met placebo. Tijdens studies die gebruik maakten van de Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), was er, wat betreft symptomen van seksuele disfunctie bij de doseringen van 5 tot 15 mg/dag vortioxetine, geen klinisch relevant verschil tussen de *treatment-emergent* seksuele disfunctie (TESD) en de ASEX-totaalscore vergeleken met placebo. Een verhoging van TESD in vergelijking met placebo werd gezien bij een dosering van 20 mg/dag (een verschil in incidentie van 14,2%, 95% BI [1,4; 27,0]).

Het effect van vortioxetine op de seksuele functie werd verder onderzocht in een 8 weken durende, dubbelblinde, vergelijkende studie met flexibele doses (n=424) versus escitalopram bij patiënten behandeld gedurende ten minste 6 weken met een SSRI (citalopram, paroxetine of sertraline), met een lage mate van depressieve symptomen (uitgangswaarde CGI-S \leq 3) en TESD geïnduceerd door de voorgaande SSRI-behandeling. Vortioxetine 10-20 mg/dag had statistisch significant minder TESD dan escitalopram 10-20 mg/dag gemeten als verandering in de CSFQ-14-totaalscore (2,2 punten, p=0,013) in week 8. Het percentage responders in de vortioxetine-groep (162 (74,7%)) was niet significant verschillend vergeleken met de escitalopram-groep (137 (66,2%)) in week 8 (OR 1,5 p=0,057). Het antidepressieve effect hield aan in beide behandelingsgroepen.

Vortioxetine had geen effect in vergelijking met placebo op lichaamsgewicht, hartfrequentie of bloeddruk tijdens klinische korte- en langetermijnstudies.

Tijdens klinische studies werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in lever- of nierbepalingen.

Vortioxetine toonde geen enkel klinisch significant effect op ECG-parameters, waaronder de QT-, QTc-, PR- en QRS-intervallen bij patiënten met een MDD. Tijdens een grondige QTc-studie met gezonde proefpersonen met doses tot 40 mg per dag werd geen potentieel voor de verlenging van het QTc-interval vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er werd één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 8 weken durende studie, met een werkzaam referentiemiddel en met een vaste dosis, uitgevoerd onder adolescente patiënten met MDD in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar. De studie omvatte een 4 weken durende enkelblinde inlooperperiode met placebo en gestandaardiseerde psychosociale interventie (N=777); alleen non-responders uit de inlooperperiode werden gerandomiseerd (N=615). Vortioxetine 10 mg/dag en 20 mg/dag waren beide statistisch niet significant superieur aan placebo op basis van de Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)-totaalscore. Het werkzame referentiemiddel (fluoxetine 20 mg/dag) onderscheidde zich statistisch van de placebo met de CDRS-R-totaalscore. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngelerateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen. Het percentage beëindigingen vanwege bijwerkingen (meestal vanwege zelfmoordgedachten, misselijkheid en braken) was het hoogst bij patiënten behandeld met vortioxetine 20 mg/dag (5,6%) in vergelijking met vortioxetine 10 mg/dag (2,7%), fluoxetine (3,3%) en placebo (1,3%). De vaakst gemelde bijwerkingen in de vortioxetine-behandelingsgroepen waren misselijkheid, braken en hoofdpijn. Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag werden als bijwerkingen gemeld tijdens zowel de 4 weken durende, enkelblinde inlooperperiode (placebo 13/777 [1,7%]) als tijdens de 8 weken durende behandelingsperiode (vortioxetine 10 mg/dag 2/147 [1,4%], vortioxetine 20 mg/dag 6/161 [3,7%], fluoxetine 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Zelfmoordgedachten en

suïcidaal gedrag als gemeten met de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) waren vergelijkbaar bij de verschillende behandelingsgroepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vortioxetine bij pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar met MDD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vortioxetine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van MDD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt vortioxetine traag maar goed opgenomen en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt binnen de 7 tot 11 uur. Na meervoudige dosering van 5, 10 of 20 mg/dag werden gemiddelde C_{max} -waarden van 9 tot 33 ng/ml waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 75%. Er werd geen effect van voedsel op de farmacokinetiek waargenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_{ss}) is 2600 l, wat duidt op een extensieve extravasculaire distributie. Vortioxetine is in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen (98 tot 99%) en de binding lijkt onafhankelijk van vortioxetineplasmaconcentraties.

Biotransformatie

Vortioxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door oxidatie gekatalyseerd door CYP2D6 en in mindere mate CYP3A4/5 en CYP2C9 en daaropvolgende glucuronidatie.

Er werd geen remmend of inducerend effect van vortioxetine waargenomen tijdens de geneesmiddeleninteractiestudies op de CYP-iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 (zie rubriek 4.5). Vortioxetine is een zwak P-gp-substraat en zwakke P-gp-remmer.

De belangrijkste metaboliet van vortioxetine is farmacologisch inactief.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd en klaring na orale toediening zijn respectievelijk 66 uur en 33 l/u. Ongeveer 2/3 van de inactieve vortioxetinemetabolieten wordt uitgescheiden in de urine en ongeveer 1/3 in de feces. Slechts verwaarloosbare hoeveelheden van vortioxetine worden uitgescheiden in de feces. Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 weken.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek is lineair en tijdsafhankelijk bij het bestudeerde doseringsbereik (2,5 tot 60 mg/dag).

In overeenstemming met de halfwaardetijd is de accumulatie-index 5 tot 6, gebaseerd op AUC_{0-24u} na meervoudige dosering van 5 tot 20 mg/dag.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

De blootstelling aan vortioxetine steeg tot 27% (C_{\max} en AUC) bij oudere gezonde proefpersonen (≥ 65 jaar; $n = 20$) in vergelijking met jonge gezonde controlepersonen (≤ 45 jaar) na meervoudige dosering van 10 mg/dag. De laagst effectieve dosering van 5 mg vortioxetine eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is echter geboden bij het voorschrijven aan oudere patiënten van doseringen hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Na een enkelvoudige dosering van 10 mg vortioxetine veroorzaakte een verminderde nierfunctie, geschat met behulp van de Cockcroft-Gaultformule (licht, matig of ernstig; $n = 8$ per groep), een bescheiden stijging in blootstelling (tot 30%), in vergelijking met gezonde vergelijkbare controlepersonen. Bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie ging na een enkelvoudige dosering van 10 mg vortioxetine slechts een kleine fractie van vortioxetine verloren tijdens dialyse (AUC en C_{\max} waren respectievelijk 13% en 27% lager; $n = 8$). Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek bij proefpersonen ($N = 6-8$) met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie (respectievelijk Child-Pugh Criteria A, B of C) werd vergeleken met gezonde vrijwilligers. De veranderingen in AUC waren minder dan 10% lager bij proefpersonen met een licht of matig verminderde leverfunctie, en 10% hoger bij degenen met een ernstig verminderde leverfunctie. De veranderingen in C_{\max} waren minder dan 25% lager in alle groepen. Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

CYP2D6-geotypes

De plasmaconcentratie van vortioxetine was ongeveer twee keer hoger bij trage CYP2D6-metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4/2C9-remmers aan trage CYP2D6-metaboliseerders, kan mogelijk resulteren in een hogere blootstelling (zie rubriek 4.5).

De plasmaconcentratie van vortioxetine bij een dosering van 10 mg/dag lag bij ultra-snelle CYP2D6-metaboliseerders tussen de plasmaconcentraties verkregen bij snelle metaboliseerders bij een dosering van 5 mg/dag en 10 mg/dag.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een aanpassing van de dosering overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van vortioxetine bij pediatrische patiënten met een ernstige depressieve stoornis na orale toediening van 5 tot 20 mg eenmaal daags werd gekarakteriseerd met behulp van populatiemodelleringsanalyses op basis van gegevens van een farmacokinetische studie (7-17 jaar) en een studie naar werkzaamheid en veiligheid (12-17 jaar). De farmacokinetiek van vortioxetine bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van vortioxetine bij de algemene toxiciteitsstudies bij muizen, ratten en honden werd voornamelijk geassocieerd met CZS-gerelateerde klinische symptomen. Deze omvatten speekselvloed (rat en hond), pupilverwijding (hond) en twee gevallen van convulsies bij honden in de algemene toxiciteitsstudies. Een *no-effect level* voor convulsies werd vastgesteld bij een overeenkomende veiligheidsmarge van 5, daarbij in acht nemend de maximum aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Toxiciteit van de doelorganen was beperkt tot de nieren (ratten) en de lever (muizen en ratten). De veranderingen in de nier van ratten (glomerulonefritis, niertubulusobstructie, kristallijn

materiaal in de niertubuli) en in de lever van de muizen en ratten (hepatocellulaire hypertrofie, hepatocytneecrose, galweghyperplasie, kristallijn materiaal in de galwegen) werden gezien bij blootstellingen van meer dan 10 keer (muizen) en 2 keer (ratten) de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Deze bevindingen werden vooral toegeschreven aan een obstructie van respectievelijk de niertubuli en de galwegen veroorzaakt door knaagdier-specifiek vortioxetine-gerelateerd kristallijn materiaal en worden als een laag risico beschouwd voor de mens.

Vortioxetine was niet genotoxisch in een standaardreeks van *in vitro* en *in vivo* tests.

Gebaseerd op resultaten van conventionele 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij muizen of ratten, wordt vortioxetine niet beschouwd als een middel dat een risico vormt op carcinogeniciteit bij mensen.

Vortioxetine had geen effect op de vruchtbaarheid, de paarprestaties, de voortplantingsorganen of de morfologie en motiliteit van sperma bij ratten. Vortioxetine was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar reproductietoxiciteit in termen van effecten op het gewicht van de foetus en een vertraagde ossificatie werden waargenomen in ratten bij een blootstelling van meer dan 10 keer de menselijke blootstelling bij een maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Vergelijkbare effecten werden gezien bij konijnen bij een sub-therapeutische blootstelling.

Bij een pre- en postnatale studie bij ratten werd vortioxetine in verband gebracht met verhoogde mortaliteit van de jongen, verminderde toename van het lichaamsgewicht en vertraagde ontwikkeling van de jongen. Dit kwam voor bij doseringen die niet toxisch waren voor de moeder en met geassocieerde blootstellingen gelijkend op deze bereikt bij mensen na toediening van 20 mg vortioxetine per dag (zie rubriek 4.6).

Vortioxetine-gerelateerd materiaal werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 4.6).

Bij toxiciteitsstudies met juveniele ratten waren alle bevindingen, gerelateerd aan een behandeling met vortioxetine, consistent met deze bij volwassen dieren.

Uit onderzoeken naar milieurisico's is gebleken dat vortioxetine mogelijk persistent, bioaccumulatief en toxisch is in het milieu (risico voor vissen). Echter, bij gebruik door patiënten zoals aanbevolen, wordt aangenomen dat vortioxetine een verwaarloosbaar risico vormt voor het aquatische en terrestrische milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Ethanol (96 procent)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De druppels dienen binnen 8 weken na openen te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml in een amberkleurige glazen fles (type III) en een schroefdop (polypropyleen) met een druppelaar (LD-polyethyleen), (kindveilige sluiting).
Verpakking van 1 glazen fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/036

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2013

Datum van laatste verlenging: 20 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van de periodieke veiligheidsrapporten voor dit geneesmiddel zijn uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst en eventuele latere bijwerkingen zijn gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN LABEL VOOR DE TABLETTENCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
56x1 filmomhulde tabletten
98x1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/038 126 filmomhulde tabletten (9 verpakkingen van 14)
EU/1/13/891/005 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENWIKKELABEL OP MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD MET FOLIE (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 126 (9 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.
Multiverpakking: 490 (5 verpakkingen van 98x1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottoliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/038 126 filmomhulde tabletten (9 verpakkingen van 14)
EU/1/13/891/005 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 5 mg tablet
vortioxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM-JJJJ)

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN LABEL VOOR DE TABLETTENCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56x1 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98x1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/039 126 filmomhulde tabletten (9 verpakkingen van 14)
EU/1/13/891/015 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENWIKKELABEL OP MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD IN FOLIE (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 126 (9 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.
Multiverpakking: 490 (5 verpakkingen van 98x1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/039 126 filmomhulde tabletten (9 verpakkingen van 14)
EU/1/13/891/015 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 10 mg tablet
vortioxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM-JJJJ)

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN LABEL VOOR DE TABLETTENCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56x1 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98x1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 x 1 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/024 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENWIKKELABEL OP MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD IN FOLIE (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 490 (5 verpakkingen van 98x1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/024 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 15 mg tablet
vortioxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM-JJJJ)

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN LABEL VOOR DE TABLETTENCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
56x1 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
98x1 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
98 x 1 filmomhulde tabletten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottoliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/040 126 filmomhulde tabletten (9 verpakkingen van 14)
EU/1/13/891/033 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENWIKKELABEL OP MULTIVERPAKKINGEN OMWIKKELD IN FOLIE (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg vortioxetine (als hydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 126 (9 verpakkingen van 14) filmomhulde tabletten.
Multiverpakking: 490 (5 verpakkingen van 98x1) filmomhulde tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/040 126 filmomhulde tabletten (9 verpakkingen van 14)
EU/1/13/891/033 490 filmomhulde tabletten (5 verpakkingen van 98x1)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Brintellix 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg tablet
vortioxetine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM-JJJJ)

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS EN LABEL VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing
vortioxetine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke druppel bevat 1 mg vortioxetine (als (D,L)-lactaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ethanol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Druppels voor oraal gebruik, oplossing
15 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(E)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

[enkel de buitenverpakking]:

Draai de fles volledig ondersteboven. Als er geen druppels uitkomen, tik dan zachtjes tegen de fles om de stroom te starten.



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM-JJJJ}

Gebruik binnen 8 weken na openen

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/036 15 ml

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Brintellix 20 mg/ml [enkel de buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk [enkel de buitenverpakking]

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

[enkel de buitenverpakking]

PC:

SN:

NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten vortioxetine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Brintellix bevat de werkzame stof vortioxetine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd antidepressiva.

Brintellix wordt gebruikt bij de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

Van Brintellix is aangetoond dat het de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen vermindert, waaronder verdriet, innerlijke spanning (angstig gevoel), slaapproblemen (minder slaap), verminderde eetlust, concentratiestoornissen, gevoel van niets waard zijn, verlies van interesse in favoriete bezigheden, zich traag voelen of traag zijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere geneesmiddelen tegen depressie die niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers of selectieve MAO-A-remmers worden genoemd. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- Als u geneesmiddelen inneemt met een zogenaamd serotonerg effect, zoals:
 - Tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers)
 - sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan" (gebruikt voor de behandeling van migraine).

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten. Dit syndroom kan gepaard gaan met hallucinaties, onvrijwillige zenuwtrekken, verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, koorts, misselijkheid en diarree.

- Als u toevallen (convulsies) heeft gehad.
Uw arts zal u met voorzichtigheid behandelen als u een voorgeschiedenis heeft van toevallen of lijdt aan onstabiele vallende ziekte (epilepsie). Het is mogelijk dat geneesmiddelen die gebruikt worden om depressie te behandelen toevallen veroorzaken. De behandeling moet stopgezet worden bij elke patiënt die toevallen krijgt of bij wie de frequentie van de toevallen stijgt.
- Als u manie heeft gehad.
- Als u gemakkelijk bloedingen of blauwe plekken krijgt, of als u zwanger bent (zie ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).
- Als u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft.
- Als u 65 jaar of ouder bent.
- Als u een ernstige nieraandoening heeft.
- Als u een ernstige leveraandoening of een leveraandoening genaamd cirrose heeft.
- Als u een verhoogde druk in het oog of glaucoom heeft of in het verleden heeft gehad. Als tijdens de behandeling uw ogen pijn gaan doen en u wazig gaat zien, moet u contact opnemen met uw arts.

Wanneer u wordt behandeld met een medicijn tegen depressie (antidepressivum), zoals vortioxetine, kunt u ook gevoelens van agressie, opwinding/onrust (agitatie), boosheid en prikkelbaarheid ontwikkelen. Als dit gebeurt, moet u contact opnemen met uw arts.

Zelfmoordgedachten en verergering van uw depressie

Als u depressief bent en/of een angststoornis hebt, kunt u soms gedachten hebben over zelfbeschadiging of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben om te gaan werken, in het algemeen ongeveer 2 weken of soms langer.

De kans is groter dat u dit soort gedachten heeft:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfmoord of zelfbeschadiging.
- als u een jonge volwassene bent.

Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfmoordgedrag bij volwassenen jonger dan 25 jaar met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis. Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt of dat u lijdt aan een angststoornis, en hen vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen het u te vertellen wanneer zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of wanneer zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Brintellix wordt niet aanbevolen bij kinderen van 7 tot en met 11 jaar vanwege een gebrek aan informatie. Brintellix mag niet worden gebruikt bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond. De veiligheid van Brintellix bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Brintellix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan uw arts:

- Fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, niet selectieve monoamine-oxidaseremmers genoemd); u mag geen van deze geneesmiddelen samen met Brintellix gebruiken. Als u één van deze geneesmiddelen heeft genomen, moet u 14 dagen wachten voordat u een behandeling met Brintellix start. Na het stoppen met Brintellix moet u 14 dagen wachten voordat u één van deze geneesmiddelen inneemt.
- Moclobemide (een geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Selegiline, rasagiline (geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson).
- Linezolid (geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties).
- Geneesmiddelen met een serotonerg effect, bijvoorbeeld tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers), en sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op “triptan” (gebruikt voor de behandeling van migraine). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op serotoninesyndroom vergroten (zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Lithium (geneesmiddel voor de behandeling van depressie en psychische aandoeningen) of tryptofaan.
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een laag natriumgehalte veroorzaken.
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of andere infecties).
- Carbamazepine, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of andere aandoeningen).
- Warfarine, dipyridamol, fenprocoumon, laag gedoseerd acetylsalicylzuur (bloedverdunders).

Geneesmiddelen die het risico op toevallen verhogen:

- Sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan".
- Tramadol (een sterke pijnstiller).
- Mefloquine (geneesmiddel om malaria te voorkomen en te behandelen).
- Bupropion (antidepressivum dat ook gebruikt wordt om te stoppen met roken).
- Fluoxetine, paroxetine en andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (SSRI's, SNRI's en TCA's genoemd).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Kinidine (geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen).
- Chloorpromazine, chloorprotixeen en haloperidol (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen, welke behoren tot de groepen genaamd fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen).

Vertel het uw arts als u een van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, aangezien uw arts moet weten of u een risico heeft voor toevallen.

Als uw urine op drugs wordt getest, kan het innemen van Brintellix positieve resultaten voor methadon geven bij gebruik van sommige testmethoden, ook al gebruikt u geen methadon. Als dit gebeurt, kan een specifiekere test worden uitgevoerd.

Waarop moet u letten met alcohol?

De combinatie van dit middel met alcohol wordt afgeraden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Brintellix niet tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het absoluut noodzakelijk vindt.

U dient zich er bewust van te zijn dat, indien u tijdens de laatste drie maanden van uw zwangerschap geneesmiddelen tegen depressie, waaronder Brintellix, inneemt, uw pasgeborene de volgende

symptomen kan vertonen: ademhalingsproblemen, blauwe verkleuring van de huid, toevallen, temperatuursinstabiliteit (veranderlijke lichaamstemperatuur), voedingsproblemen, braken, verlaagd suikergehalte in het bloed, gespannen of zeer slappe spieren, levendige reflexen, trillen, nervositeit, geïrriteerdheid, ziekelijke slaapzucht (lethargie), voortdurend huilen, slaperigheid, of moeilijkheden met slapen. Indien uw pasgeborene een van deze symptomen vertoont, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Zorg dat uw verloskundige en/of arts weet dat u Brintellix gebruikt. Bij gebruik tijdens de zwangerschap, vooral in de laatste drie maanden van de zwangerschap, kunnen geneesmiddelen als Brintellix het risico op een bepaalde ernstige aandoening bij baby's verhogen. Deze aandoening wordt 'persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene' (PPHN) genoemd en veroorzaakt een versnelde ademhaling en blauwachtige verkleuring van de huid van de baby. Deze symptomen beginnen meestal in de eerste 24 uur nadat de baby is geboren. Als dit met uw baby gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw verloskundige en/of arts.

Als u Brintellix kort na de geboorte inneemt, kan er sprake zijn van een verhoogd risico op zware vaginale bloedingen kort na de geboorte, vooral als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moet ervan op de hoogte zijn dat u Brintellix gebruikt, zodat ze u kunnen adviseren.

Borstvoeding

Het is de verwachting dat de ingrediënten van Brintellix zullen overgaan in de moedermelk. Brintellix dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding. Uw arts zal besluiten of u moet stoppen met borstvoeding of dat u moet stoppen met Brintellix, daarbij de voordelen van borstvoeding voor uw kind en de voordelen van de therapie voor u in overweging nemend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moet u echter voorzichtig zijn bij deze activiteiten wanneer u pas begint met Brintellix of wanneer de dosering wordt aangepast.

Brintellix bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 10 mg vortioxetine eenmaal per dag bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Uw dokter kan deze dosis verhogen tot maximaal 20 mg vortioxetine per dag, of verlagen tot minimaal 5 mg vortioxetine per dag, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

De startdosering voor ouderen van 65 jaar of ouder is 5 mg vortioxetine eenmaal per dag.

Hoe neemt u dit middel in?

Neem één tablet in met een glas water.
De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Behandelingsduur

Gebruik Brintellix zolang uw arts dit aanbeveelt.

Blijf Brintellix gebruiken, ook al duurt het even voordat u enige verbetering in uw toestand ervaart.

De behandeling dient minstens 6 maanden voortgezet te worden nadat u zich weer beter voelt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u te veel van Brintellix heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde eerstehulp post. Neem dan de verpakking en de overgebleven tabletten mee. Doe dat ook als er geen tekenen van ongemak aanwezig zijn. Verschijnselen van een overdosis zijn: duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, jeuk over het hele lichaam, slaperigheid en blozen.

Na de inname van doseringen die enkele malen hoger lagen dan de voorgeschreven dosis, zijn er toevallen (convulsies) en een zeldzame aandoening met de naam serotoninesyndroom gemeld.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Brintellix zonder eerst contact met uw arts op te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen licht tot matig en kwamen ze voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal tijdelijk en leidden niet tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met de volgende frequenties:

Zeer vaak: kunnen meer dan één op de 10 mensen treffen

- misselijkheid

Vaak: kunnen tot één op de 10 mensen treffen

- diarree, constipatie (verstopping), braken
- duizeligheid
- jeuk over het hele lichaam
- abnormale dromen
- toegenomen zweten

Soms: kunnen tot één op de 100 mensen treffen

- blozen
- nachtelijk zweten

Zelden: kunnen tot één op de 1000 mensen treffen

- vergrote pupillen (mydriase), wat het risico op glaucoom kan verhogen (zie rubriek 2)

Niet bekend: frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens

- weinig natrium in het bloed (de symptomen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of heel moe voelen, of misselijk zijn of overgeven; ernstigere symptomen zijn: flauwvallen, een toeval krijgen, of vallen)
- serotoninesyndroom (zie rubriek 2)
- allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, met als gevolg zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, moeite met ademen of slikken en/of een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig of licht in het hoofd voelt)
- netelroos
- overmatige of onverklaarde bloeding (zoals blauwe plek, bloedneus, maag-darmstelselbloeding en vaginale bloeding)
- uitslag
- slaapstoornissen (slapeloosheid)
- opwinding/onrust (agitatie) en agressie. Als u deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 2)
- hoofdpijn
- toename van een hormoon, genaamd prolactine, in het bloed

Bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken, is een hogere kans op botbreuken gezien.

Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen bij gebruik van vortioxetine die werden waargenomen bij jongeren tot 18 jaar waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij volwassenen. Alleen voorvallen die te maken hadden met buikpijn en ook gedachten over zelfmoord werden vaker waargenomen bij jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vortioxetine. Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg vortioxetine (als hydrobromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat, hypromellose, Macrogol 400, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide rood (E172).

Hoe ziet Brintellix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Roze, amandelvormige 5 x 8,4 mm filmomhulde tablet (tablet), met “TL” gegraveerd op een zijde en “5” op de andere zijde.

Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x (98x1)) tabletten en in tablettencontainers van 100 en 200 tabletten.

De verpakkingsgrootten van 56x1, 98x1 en 490 filmomhulde tabletten zijn eenheidsblisterverpakkingen.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten vortioxetine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Brintellix bevat de werkzame stof vortioxetine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd antidepressiva.

Brintellix wordt gebruikt bij de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

Van Brintellix is aangetoond dat het de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen vermindert, waaronder verdriet, innerlijke spanning (angstig gevoel), slaapproblemen (minder slaap), verminderde eetlust, concentratiestoornissen, gevoel van niets waard zijn, verlies van interesse in favoriete bezigheden, zich traag voelen of traag zijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere geneesmiddelen tegen depressie die niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers of selectieve MAO-A-remmers worden genoemd. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- Als u geneesmiddelen inneemt met een zogenaamd serotonerg effect, zoals:
 - Tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers)
 - sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan" (gebruikt voor de behandeling van migraine).

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten. Dit syndroom kan gepaard gaan met hallucinaties, onvrijwillige zenuwtrekken, verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, koorts, misselijkheid en diarree.

- Als u toevallen (convulsies) heeft gehad.
Uw arts zal u met voorzichtigheid behandelen als u een voorgeschiedenis heeft van toevallen of lijdt aan onstabiele vallende ziekte (epilepsie). Het is mogelijk dat geneesmiddelen die gebruikt worden om depressie te behandelen toevallen veroorzaken. De behandeling moet stopgezet worden bij elke patiënt die toevallen krijgt of bij wie de frequentie van de toevallen stijgt.
-
- Als u manie heeft gehad.
- Als u gemakkelijk bloedingen of blauwe plekken krijgt, of als u zwanger bent (zie ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).
- Als u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft.
- Als u 65 jaar of ouder bent.
- Als u een ernstige nieraandoening heeft.
- Als u een ernstige leveraandoening of een leveraandoening genaamd cirrose heeft.
- Als u een verhoogde druk in het oog of glaucoom heeft of in het verleden heeft gehad. Als tijdens de behandeling uw ogen pijn gaan doen en u wazig gaat zien, moet u contact opnemen met uw arts.

Wanneer u wordt behandeld met een medicijn tegen depressie (antidepressivum), zoals vortioxetine, kunt u ook gevoelens van agressie, opwinding/onrust (agitatie), boosheid en prikkelbaarheid ontwikkelen. Als dit gebeurt, moet u contact opnemen met uw arts.

Zelfmoordgedachten en verergering van uw depressie

Als u depressief bent en/of een angststoornis hebt, kunt u soms gedachten hebben over zelfbeschadiging of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben om te gaan werken, in het algemeen ongeveer 2 weken of soms langer.

De kans is groter dat u dit soort gedachten heeft:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfmoord of zelfbeschadiging.
- als u een jonge volwassene bent.

Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfmoordgedrag bij volwassenen jonger dan 25 jaar met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis. Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt of dat u lijdt aan een angststoornis, en hen vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen het u te vertellen wanneer zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of wanneer zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Brintellix wordt niet aanbevolen bij kinderen van 7 tot en met 11 jaar vanwege een gebrek aan informatie. Brintellix mag niet worden gebruikt bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond. De veiligheid van Brintellix bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Brintellix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan uw arts:

- Fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, niet selectieve monoamine-oxidaseremmers genoemd); u mag geen van deze geneesmiddelen samen met Brintellix gebruiken. Als u één van deze geneesmiddelen heeft genomen, moet u 14 dagen wachten voordat u een behandeling met Brintellix start. Na het stoppen met Brintellix moet u 14 dagen wachten voordat u één van deze geneesmiddelen inneemt.
- Moclobemide (een geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Selegiline, rasagiline (geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson).
- Linezolid (geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties).
- Geneesmiddelen met een serotonerg effect, bijvoorbeeld tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers), en sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op “triptan” (gebruikt voor de behandeling van migraine). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op serotoninesyndroom vergroten (zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Lithium (geneesmiddel voor de behandeling van depressie en psychische aandoeningen) of tryptofaan.
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een laag natriumgehalte veroorzaken.
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of andere infecties).
- Carbamazepine, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of andere aandoeningen).
- Warfarine, dipyridamol, fenprocoumon, laag gedoseerd acetylsalicylzuur (bloedverdunders).

Geneesmiddelen die het risico op toevallen verhogen:

- Sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan".
- Tramadol (een sterke pijnstiller).
- Mefloquine (geneesmiddel om malaria te voorkomen en te behandelen).
- Bupropion (antidepressivum dat ook gebruikt wordt om te stoppen met roken).
- Fluoxetine, paroxetine en andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (SSRI's, SNRI's en TCA's genoemd).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Kinidine (geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen).
- Chloorpromazine, chloorprotixeen en haloperidol (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen, welke behoren tot de groepen genaamd fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen).

Vertel het uw arts als u een van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, aangezien uw arts moet weten of u een risico heeft voor toevallen.

Als uw urine op drugs wordt getest, kan het innemen van Brintellix positieve resultaten voor methadon geven bij gebruik van sommige testmethoden, ook al gebruikt u geen methadon. Als dit gebeurt, kan een specifiekere test worden uitgevoerd.

Waarop moet u letten met alcohol?

De combinatie van dit middel met alcohol wordt afgeraden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Brintellix niet tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het absoluut noodzakelijk vindt.

U dient zich er bewust van te zijn dat, indien u tijdens de laatste drie maanden van uw zwangerschap geneesmiddelen tegen depressie, waaronder Brintellix, inneemt, uw pasgeborene de volgende

symptomen kan vertonen: ademhalingsproblemen, blauwe verkleuring van de huid, toevallen, temperatuursinstabiliteit (veranderlijke lichaamstemperatuur), voedingsproblemen, braken, verlaagd suikergehalte in het bloed, gespannen of zeer slappe spieren, levendige reflexen, trillen, nervositeit, geïrriteerdheid, ziekelijke slaapzucht (lethargie), voortdurend huilen, slaperigheid, of moeilijkheden met slapen. Indien uw pasgeborene een van deze symptomen vertoont, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Zorg dat uw verloskundige en/of arts weet dat u Brintellix gebruikt. Bij gebruik tijdens de zwangerschap, vooral in de laatste drie maanden van de zwangerschap, kunnen geneesmiddelen als Brintellix het risico op een bepaalde ernstige aandoening bij baby's verhogen. Deze aandoening wordt 'persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene' (PPHN) genoemd en veroorzaakt een versnelde ademhaling en blauwachtige verkleuring van de huid van de baby. Deze symptomen beginnen meestal in de eerste 24 uur nadat de baby is geboren. Als dit met uw baby gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw verloskundige en/of arts.

Als u Brintellix kort na de geboorte inneemt, kan er sprake zijn van een verhoogd risico op zware vaginale bloedingen kort na de geboorte, vooral als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moet ervan op de hoogte zijn dat u Brintellix gebruikt, zodat ze u kunnen adviseren.

Borstvoeding

Het is de verwachting dat de ingrediënten van Brintellix zullen overgaan in de moedermelk. Brintellix dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding. Uw arts zal besluiten of u moet stoppen met borstvoeding of dat u moet stoppen met Brintellix, daarbij de voordelen van borstvoeding voor uw kind en de voordelen van de therapie voor u in overweging nemend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moet u echter voorzichtig zijn bij deze activiteiten wanneer u pas begint met Brintellix of wanneer de dosering wordt aangepast.

Brintellix bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 10 mg vortioxetine eenmaal per dag bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Uw dokter kan deze dosis verhogen tot maximaal 20 mg vortioxetine per dag, of verlagen tot minimaal 5 mg vortioxetine per dag, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

De startdosering voor ouderen van 65 jaar of ouder is 5 mg vortioxetine eenmaal per dag.

Hoe neemt u dit middel in?

Neem één tablet in met een glas water.
De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Behandelingsduur

Gebruik Brintellix zolang uw arts dit aanbeveelt.

Blijf Brintellix gebruiken, ook al duurt het even voordat u enige verbetering in uw toestand ervaart.

De behandeling dient minstens 6 maanden voortgezet te worden nadat u zich weer beter voelt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u te veel van Brintellix heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde eerstehulp post. Neem dan de verpakking en de overgebleven tabletten mee. Doe dat ook als er geen tekenen van ongemak aanwezig zijn. Verschijnselen van een overdosis zijn: duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, jeuk over het hele lichaam, slaperigheid en blozen.

Na de inname van doseringen die enkele malen hoger lagen dan de voorgeschreven dosis, zijn er toevallen (convulsies) en een zeldzame aandoening met de naam serotoninesyndroom gemeld.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Brintellix zonder eerst contact met uw arts op te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen licht tot matig en kwamen ze voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal tijdelijk en leidden niet tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met de volgende frequenties:

Zeer vaak: kunnen meer dan één op de 10 mensen treffen

- misselijkheid

Vaak: kunnen tot één op de 10 mensen treffen

- diarree, constipatie (verstopping), braken
- duizeligheid
- jeuk over het hele lichaam
- abnormale dromen
- toegenomen zweten

Soms: kunnen tot één op de 100 mensen treffen

- blozen
- nachtelijk zweten

Zelden: kunnen tot één op de 1000 mensen treffen

- vergrote pupillen (mydriase), wat het risico op glaucoom kan verhogen (zie rubriek 2)

Niet bekend: frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens

- weinig natrium in het bloed (de symptomen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of heel moe voelen, of misselijk zijn of overgeven; ernstigere symptomen zijn: flauwvallen, een toeval krijgen, of vallen)
- serotoninesyndroom (zie rubriek 2)
- allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, met als gevolg zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, moeite met ademen of slikken en/of een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig of licht in het hoofd voelt)
- netelroos
- overmatige of onverklaarde bloeding (zoals blauwe plek, bloedneus, maag-darmstelselbloeding en vaginale bloeding)
- uitslag
- slaapstoornissen (slapeloosheid)
- opwinding/onrust (agitatie) en agressie. Als u deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 2)
- hoofdpijn
- toename van een hormoon, genaamd prolactine, in het bloed

Bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken, is een hogere kans op botbreuken gezien.

Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen bij gebruik van vortioxetine die werden waargenomen bij jongeren tot 18 jaar waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij volwassenen. Alleen voorvallen die te maken hadden met buikpijn en ook gedachten over zelfmoord werden vaker waargenomen bij jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vortioxetine. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vortioxetine (als hydrobromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat, hypromellose, Macrogol 400, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide geel (E172).

Hoe ziet Brintellix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gele, amandelvormige 5 x 8,4 mm filmomhulde tablet (tablet), met "TL" gegraveerd op een zijde en "10" op de andere zijde.

Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 7, 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5 x (98x1)) tabletten en in tablettencontainers van 100 en 200 tabletten.

De verpakkingsgrootten van 56x1, 98x1 en 490 filmomhulde tabletten zijn eenheidsblisterverpakkingen.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 4668263

Ireland

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

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

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten Vortioxetine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Brintellix bevat de werkzame stof vortioxetine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd antidepressiva.

Brintellix wordt gebruikt bij de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

Van Brintellix is aangetoond dat het de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen vermindert, waaronder verdriet, innerlijke spanning (angstig gevoel), slaapproblemen (minder slaap), verminderde eetlust, concentratiestoornissen, gevoel van niets waard zijn, verlies van interesse in favoriete bezigheden, zich traag voelen of traag zijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere geneesmiddelen tegen depressie die niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers of selectieve MAO-A-remmers worden genoemd. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- Als u geneesmiddelen inneemt met een zogenaamd serotonerg effect, zoals:
 - tramadol (een sterke pijnstiller)
 - sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan" (gebruikt voor de behandeling van migraine).

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten. Dit syndroom kan gepaard gaan met hallucinaties, onvrijwillige zenuwtrekken, verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, koorts, misselijkheid en diarree.

- Als u toevallen (convulsies) heeft gehad.
Uw arts zal u met voorzichtigheid behandelen als u een voorgeschiedenis heeft van toevallen of lijdt aan onstabiele vallende ziekte (epilepsie). Het is mogelijk dat geneesmiddelen die gebruikt worden om depressie te behandelen toevallen veroorzaken. De behandeling moet stopgezet worden bij elke patiënt die toevallen krijgt of bij wie de frequentie van de toevallen stijgt.
- Als u manie heeft gehad.
- Als u gemakkelijk bloedingen of blauwe plekken krijgt, of als u zwanger bent (zie ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).
- Als u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft.
- Als u 65 jaar of ouder bent.
- Als u een ernstige nieraandoening heeft.
- Als u een ernstige leveraandoening of een leveraandoening genaamd cirrose heeft.
- Als u een verhoogde druk in het oog of glaucoom heeft of in het verleden heeft gehad. Als tijdens de behandeling uw ogen pijn gaan doen en u wazig gaat zien, moet u contact opnemen met uw arts.

Wanneer u wordt behandeld met een medicijn tegen depressie (antidepressivum), zoals vortioxetine, kunt u ook gevoelens van agressie, opwinding/onrust (agitatie), boosheid en prikkelbaarheid ontwikkelen. Als dit gebeurt, moet u contact opnemen met uw arts.

Zelfmoordgedachten en verergering van uw depressie

Als u depressief bent en/of een angststoornis hebt, kunt u soms gedachten hebben over zelfbeschadiging of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben om te gaan werken, in het algemeen ongeveer 2 weken of soms langer.

De kans is groter dat u dit soort gedachten heeft:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfmoord of zelfbeschadiging.
- als u een jonge volwassene bent.

Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfmoordgedrag bij volwassenen jonger dan 25 jaar met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis. Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt of dat u lijdt aan een angststoornis, en hen vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen het u te vertellen wanneer zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of wanneer zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Brintellix wordt niet aanbevolen bij kinderen van 7 tot en met 11 jaar vanwege een gebrek aan informatie. Brintellix mag niet worden gebruikt bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond. De veiligheid van Brintellix bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Brintellix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan uw arts:

- Fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, niet selectieve monoamine-oxidaseremmers genoemd); u mag geen van deze geneesmiddelen samen met Brintellix gebruiken. Als u één van deze geneesmiddelen heeft genomen, moet u 14 dagen wachten voordat u een behandeling met Brintellix start. Na het stoppen met Brintellix moet u 14 dagen wachten voordat u één van deze geneesmiddelen inneemt.
- Moclobemide (een geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Selegiline, rasagiline (geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson).
- Linezolid (geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties).
- Geneesmiddelen met een serotonerg effect, bijvoorbeeld tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers), en sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op “triptan” (gebruikt voor de behandeling van migraine). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op serotoninesyndroom vergroten (zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Lithium (geneesmiddel voor de behandeling van depressie en psychische aandoeningen) of tryptofaan.
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een laag natriumgehalte veroorzaken.
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of andere infecties).
- Carbamazepine, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of andere aandoeningen).
- Warfarine, dipyridamol, fenprocoumon, laag gedoseerd acetylsalicylzuur (bloedverdunders).

Geneesmiddelen die het risico op toevallen verhogen:

- Sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan".
- Tramadol (een sterke pijnstiller).
- Mefloquine (geneesmiddel om malaria te voorkomen en te behandelen).
- Bupropion (antidepressivum dat ook gebruikt wordt om te stoppen met roken).
- Fluoxetine, paroxetine en andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (SSRI's, SNRI's en TCA's genoemd).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Kinidine (geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen).
- Chloorpromazine, chloorprotixeen en haloperidol (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen, welke behoren tot de groepen genaamd fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen).

Vertel het uw arts als u een van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, aangezien uw arts moet weten of u een risico heeft voor toevallen.

Als uw urine op drugs wordt getest, kan het innemen van Brintellix positieve resultaten voor methadon geven bij gebruik van sommige testmethoden, ook al gebruikt u geen methadon. Als dit gebeurt, kan een specifiekere test worden uitgevoerd.

Waarop moet u letten met alcohol?

De combinatie van dit middel met alcohol wordt afgeraden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Brintellix niet tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het absoluut noodzakelijk vindt.

U dient zich er bewust van te zijn dat, indien u tijdens de laatste drie maanden van uw zwangerschap geneesmiddelen tegen depressie, waaronder Brintellix, inneemt, uw pasgeborene de volgende

symptomen kan vertonen: ademhalingsproblemen, blauwe verkleuring van de huid, toevallen, temperatuursinstabiliteit (veranderlijke lichaamstemperatuur), voedingsproblemen, braken, verlaagd suikergehalte in het bloed, gespannen of zeer slappe spieren, levendige reflexen, trillen, nervositeit, geïrriteerdheid, ziekelijke slaapzucht (lethargie), voortdurend huilen, slaperigheid, of moeilijkheden met slapen. Indien uw pasgeborene een van deze symptomen vertoont, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Zorg dat uw verloskundige en/of arts weet dat u Brintellix gebruikt. Bij gebruik tijdens de zwangerschap, vooral in de laatste drie maanden van de zwangerschap, kunnen geneesmiddelen als Brintellix het risico op een bepaalde ernstige aandoening bij baby's verhogen. Deze aandoening wordt 'persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene' (PPHN) genoemd en veroorzaakt een versnelde ademhaling en blauwachtige verkleuring van de huid van de baby. Deze symptomen beginnen meestal in de eerste 24 uur nadat de baby is geboren. Als dit met uw baby gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw verloskundige en/of arts.

Als u Brintellix kort na de geboorte inneemt, kan er sprake zijn van een verhoogd risico op zware vaginale bloedingen kort na de geboorte, vooral als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moet ervan op de hoogte zijn dat u Brintellix gebruikt, zodat ze u kunnen adviseren.

Borstvoeding

Het is de verwachting dat de ingrediënten van Brintellix zullen overgaan in de moedermelk. Brintellix dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding. Uw arts zal besluiten of u moet stoppen met borstvoeding of dat u moet stoppen met Brintellix, daarbij de voordelen van borstvoeding voor uw kind en de voordelen van de therapie voor u in overweging nemend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moet u echter voorzichtig zijn bij deze activiteiten wanneer u pas begint met Brintellix of wanneer de dosering wordt aangepast.

Brintellix bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 10 mg vortioxetine eenmaal per dag bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Uw dokter kan deze dosis verhogen tot maximaal 20 mg vortioxetine per dag, of verlagen tot minimaal 5 mg vortioxetine per dag, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

De startdosering voor ouderen van 65 jaar of ouder is 5 mg vortioxetine eenmaal per dag.

Hoe neemt u dit middel in?

Neem één tablet in met een glas water.
De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Behandelingsduur

Gebruik Brintellix zolang uw arts dit aanbeveelt.

Blijf Brintellix gebruiken, ook al duurt het even voordat u enige verbetering in uw toestand ervaart.

De behandeling dient minstens 6 maanden voortgezet te worden nadat u zich weer beter voelt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u te veel van Brintellix heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde eerstehulp post. Neem dan de verpakking en de overgebleven tabletten mee. Doe dat ook als er geen tekenen van ongemak aanwezig zijn. Verschijnselen van een overdosis zijn: duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, jeuk over het hele lichaam, slaperigheid en blozen.

Na de inname van doseringen die enkele malen hoger lagen dan de voorgeschreven dosis, zijn er toevallen (convulsies) en een zeldzame aandoening met de naam serotoninesyndroom gemeld.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Brintellix zonder eerst contact met uw arts op te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen licht tot matig en kwamen ze voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal tijdelijk en leidden niet tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met de volgende frequenties:

Zeer vaak: kunnen meer dan één op de 10 mensen treffen

- misselijkheid

Vaak: kunnen tot één op de 10 mensen treffen

- diarree, constipatie (verstopping), braken
- duizeligheid
- jeuk over het hele lichaam
- abnormale dromen
- toegenomen zweten

Soms: kunnen tot één op de 100 mensen treffen

- blozen
- nachtelijk zweten

Zelden: kunnen tot één op de 1000 mensen treffen

- vergrote pupillen (mydriase), wat het risico op glaucoom kan verhogen (zie rubriek 2)

Niet bekend: frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens

- weinig natrium in het bloed (de symptomen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of heel moe voelen, of misselijk zijn of overgeven; ernstigere symptomen zijn: flauwvallen, een toeval krijgen, of vallen)
- serotoninesyndroom (zie rubriek 2)
- allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, met als gevolg zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, moeite met ademen of slikken en/of een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig of licht in het hoofd voelt)
- netelroos
- overmatige of onverklaarde bloeding (zoals blauwe plek, bloedneus, maag-darmstelselbloeding en vaginale bloeding)
- uitslag
- slaapstoornissen (slapeloosheid)
- opwinding/onrust (agitatie) en agressie. Als u deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 2)
- hoofdpijn
- toename van een hormoon, genaamd prolactine, in het bloed

Bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken, is een hogere kans op botbreuken gezien.

Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen bij gebruik van vortioxetine die werden waargenomen bij jongeren tot 18 jaar waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij volwassenen. Alleen voorvallen die te maken hadden met buikpijn en ook gedachten over zelfmoord werden vaker waargenomen bij jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vortioxetine. Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg vortioxetine (als hydrobromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat, hypromellose, Macrogol 400, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide geel (E172) en ijzeroxide rood (E172).

Hoe ziet Brintellix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oranje, amandelvormige 5 x 8,4 mm filmomhulde tablet (tablet), met "TL" gegraveerd op een zijde en "15" op de andere zijde.

Brintellix 15 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 490 (5 x (98x1)) tabletten en in tablettencontainers van 100 en 200 tabletten.

De verpakkingsgrootten van 56x1, 98x1 en 490 filmomhulde tabletten zijn eenheidsblisterverpakkingen.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 4668263

Ireland

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

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

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten Vortioxetine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Brintellix bevat de werkzame stof vortioxetine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd antidepressiva.

Brintellix wordt gebruikt bij de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

Van Brintellix is aangetoond dat het de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen vermindert, waaronder verdriet, innerlijke spanning (angstig gevoel), slaapproblemen (minder slaap), verminderde eetlust, concentratiestoornissen, gevoel van niets waard zijn, verlies van interesse in favoriete bezigheden, zich traag voelen of traag zijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere geneesmiddelen tegen depressie die niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers of selectieve MAO-A-remmers worden genoemd. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- Als u geneesmiddelen inneemt met een zogenaamd serotonerg effect, zoals:
 - Tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers)
 - sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan" (gebruikt voor de behandeling van migraine).

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten. Dit syndroom kan gepaard gaan met hallucinaties, onvrijwillige zenuwtrekken, verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, koorts, misselijkheid en diarree.

- Als u toevallen (convulsies) heeft gehad.
Uw arts zal u met voorzichtigheid behandelen als u een voorgeschiedenis heeft van toevallen of lijdt aan onstabiele vallende ziekte (epilepsie). Het is mogelijk dat geneesmiddelen die gebruikt worden om depressie te behandelen toevallen veroorzaken. De behandeling moet stopgezet worden bij elke patiënt die toevallen krijgt of bij wie de frequentie van de toevallen stijgt.
- Als u manie heeft gehad.
- Als u gemakkelijk bloedingen of blauwe plekken krijgt, of als u zwanger bent (zie ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).
- Als u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft.
- Als u 65 jaar of ouder bent.
- Als u een ernstige nieraandoening heeft.
- Als u een ernstige leveraandoening of een leveraandoening genaamd cirrose heeft.
- Als u een verhoogde druk in het oog of glaucoom heeft of in het verleden heeft gehad. Als tijdens de behandeling uw ogen pijn gaan doen en u wazig gaat zien, moet u contact opnemen met uw arts.

Wanneer u wordt behandeld met een medicijn tegen depressie (antidepressivum), zoals vortioxetine, kunt u ook gevoelens van agressie, opwinding/onrust (agitatie), boosheid en prikkelbaarheid ontwikkelen. Als dit gebeurt, moet u contact opnemen met uw arts.

Zelfmoordgedachten en verergering van uw depressie

Als u depressief bent en/of een angststoornis hebt, kunt u soms gedachten hebben over zelfbeschadiging of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben om te gaan werken, in het algemeen ongeveer 2 weken of soms langer.

De kans is groter dat u dit soort gedachten heeft:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfmoord of zelfbeschadiging.
- als u een jonge volwassene bent.

Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfmoordgedrag bij volwassenen jonger dan 25 jaar met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis. Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt of dat u lijdt aan een angststoornis, en hen vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen het u te vertellen wanneer zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of wanneer zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Brintellix wordt niet aanbevolen bij kinderen van 7 tot en met 11 jaar vanwege een gebrek aan informatie. Brintellix mag niet worden gebruikt bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond. De veiligheid van Brintellix bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Brintellix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan uw arts:

- Fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, niet selectieve monoamine-oxidaseremmers genoemd); u mag geen van deze geneesmiddelen samen met Brintellix gebruiken. Als u één van deze geneesmiddelen heeft genomen, moet u 14 dagen wachten voordat u een behandeling met Brintellix start. Na het stoppen met Brintellix moet u 14 dagen wachten voordat u één van deze geneesmiddelen inneemt.
- Moclobemide (een geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Selegiline, rasagiline (geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson).
- Linezolid (geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties).
- Geneesmiddelen met een serotonerg effect, bijvoorbeeld tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers), en sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op “triptan” (gebruikt voor de behandeling van migraine). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op serotoninesyndroom vergroten (zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Lithium (geneesmiddel voor de behandeling van depressie en psychische aandoeningen) of tryptofaan.
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een laag natriumgehalte veroorzaken.
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of andere infecties).
- Carbamazepine, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of andere aandoeningen).
- Warfarine, dipyridamol, fenprocoumon, laag gedoseerd acetylsalicylzuur (bloedverdunders).

Geneesmiddelen die het risico op toevallen verhogen:

- Sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan".
- Tramadol (een sterke pijnstiller).
- Mefloquine (geneesmiddel om malaria te voorkomen en te behandelen).
- Bupropion (antidepressivum dat ook gebruikt wordt om te stoppen met roken).
- Fluoxetine, paroxetine en andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (SSRI's, SNRI's en TCA's genoemd).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Kinidine (geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen).
- Chloorpromazine, chloorprotixeen en haloperidol (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen, welke behoren tot de groepen genaamd fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen).

Vertel het uw arts als u een van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, aangezien uw arts moet weten of u een risico heeft voor toevallen.

Als uw urine op drugs wordt getest, kan het innemen van Brintellix positieve resultaten voor methadon geven bij gebruik van sommige testmethoden, ook al gebruikt u geen methadon. Als dit gebeurt, kan een specifiekere test worden uitgevoerd.

Waarop moet u letten met alcohol?

De combinatie van dit middel met alcohol wordt afgeraden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Brintellix niet tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het absoluut noodzakelijk vindt.

U dient zich er bewust van te zijn dat, indien u tijdens de laatste drie maanden van uw zwangerschap geneesmiddelen tegen depressie, waaronder Brintellix, inneemt, uw pasgeborene de volgende

symptomen kan vertonen: ademhalingsproblemen, blauwe verkleuring van de huid, toevallen, temperatuursinstabiliteit (veranderlijke lichaamstemperatuur), voedingsproblemen, braken, verlaagd suikergehalte in het bloed, gespannen of zeer slappe spieren, levendige reflexen, trillen, nervositeit, geïrriteerdheid, ziekelijke slaapzucht (lethargie), voortdurend huilen, slaperigheid, of moeilijkheden met slapen. Indien uw pasgeborene een van deze symptomen vertoont, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Zorg dat uw verloskundige en/of arts weet dat u Brintellix gebruikt. Bij gebruik tijdens de zwangerschap, vooral in de laatste drie maanden van de zwangerschap, kunnen geneesmiddelen als Brintellix het risico op een bepaalde ernstige aandoening bij baby's verhogen. Deze aandoening wordt 'persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene' (PPHN) genoemd en veroorzaakt een versnelde ademhaling en blauwachtige verkleuring van de huid van de baby. Deze symptomen beginnen meestal in de eerste 24 uur nadat de baby is geboren. Als dit met uw baby gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw verloskundige en/of arts.

Als u Brintellix kort na de geboorte inneemt, kan er sprake zijn van een verhoogd risico op zware vaginale bloedingen kort na de geboorte, vooral als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moet ervan op de hoogte zijn dat u Brintellix gebruikt, zodat ze u kunnen adviseren.

Borstvoeding

Het is de verwachting dat de ingrediënten van Brintellix zullen overgaan in de moedermelk. Brintellix dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding. Uw arts zal besluiten of u moet stoppen met borstvoeding of dat u moet stoppen met Brintellix, daarbij de voordelen van borstvoeding voor uw kind en de voordelen van de therapie voor u in overweging nemend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moet u echter voorzichtig zijn bij deze activiteiten wanneer u pas begint met Brintellix of wanneer de dosering wordt aangepast.

Brintellix bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 10 mg vortioxetine eenmaal per dag bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Uw dokter kan deze dosis verhogen tot maximaal 20 mg vortioxetine per dag, of verlagen tot minimaal 5 mg vortioxetine per dag, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

De startdosering voor ouderen van 65 jaar of ouder is 5 mg vortioxetine eenmaal per dag.

Hoe neemt u dit middel in?

Neem één tablet in met een glas water.
De tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Behandelingsduur

Gebruik Brintellix zolang uw arts dit aanbeveelt.

Blijf Brintellix gebruiken, ook al duurt het even voordat u enige verbetering in uw toestand ervaart. De behandeling dient minstens 6 maanden voortgezet te worden nadat u zich weer beter voelt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u te veel van Brintellix heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde eerstehulp post. Neem dan de verpakking en de overgebleven tabletten mee. Doe dat ook als er geen tekenen van ongemak aanwezig zijn. Verschijnselen van een overdosis zijn: duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, jeuk over het hele lichaam, slaperigheid en blozen.

Na de inname van doseringen die enkele malen hoger lagen dan de voorgeschreven dosis, zijn er toevallen (convulsies) en een zeldzame aandoening met de naam serotoninesyndroom gemeld.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Brintellix zonder eerst contact met uw arts op te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen licht tot matig en kwamen ze voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal tijdelijk en leidden niet tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met de volgende frequenties:

Zeer vaak: kunnen meer dan één op de 10 mensen treffen

- misselijkheid

Vaak: kunnen tot één op de 10 mensen treffen

- diarree, constipatie (verstopping), braken
- duizeligheid
- jeuk over het hele lichaam
- abnormale dromen
- toegenomen zweten

Soms: kunnen tot één op de 100 mensen treffen

- blozen
- nachtelijk zweten

Zelden: kunnen tot één op de 1000 mensen treffen

- vergrote pupillen (mydriase), wat het risico op glaucoom kan verhogen (zie rubriek 2)

Niet bekend: frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens

- weinig natrium in het bloed (de symptomen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of heel moe voelen, of misselijk zijn of overgeven; ernstigere symptomen zijn: flauwvallen, een toeval krijgen, of vallen)
- serotoninesyndroom (zie rubriek 2)
- allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, met als gevolg zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, moeite met ademen of slikken en/of een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig of licht in het hoofd voelt)
- netelroos
- overmatige of onverklaarde bloeding (zoals blauwe plek, bloedneus, maag-darmstelselbloeding en vaginale bloeding)
- uitslag
- slaapstoornissen (slapeloosheid)
- opwinding/onrust (agitatie) en agressie. Als u deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 2)
- hoofdpijn
- toename van een hormoon, genaamd prolactine, in het bloed

Bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken, is een hogere kans op botbreuken gezien.

Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen bij gebruik van vortioxetine die werden waargenomen bij jongeren tot 18 jaar waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij volwassenen. Alleen voorvallen die te maken hadden met buikpijn en ook gedachten over zelfmoord werden vaker waargenomen bij jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vortioxetine. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg vortioxetine (als hydrobromide).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat, hypromellose, Macrogol 400, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide rood (E172).

Hoe ziet Brintellix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rode, amandelvormige 5 x 8,4 mm filmomhulde tablet (tablet), met “TL” gegraveerd op een zijde en “20” op de andere zijde.

Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x (98x1)) tabletten en in tablettencontainers van 100 en 200 tabletten.

De verpakkingsgrootten van 56x1, 98x1 en 490 filmomhulde tabletten zijn eenheidsblisterverpakkingen.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Brintellix 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing vortioxetine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.

- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brintellix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Brintellix bevat de werkzame stof vortioxetine. Het behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd antidepressiva.

Brintellix wordt gebruikt bij de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

Van Brintellix is aangetoond dat het de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen vermindert, waaronder verdriet, innerlijke spanning (angstig gevoel), slaapproblemen (minder slaap), verminderde eetlust, concentratiestoornissen, gevoel van niets waard zijn, verlies van interesse in favoriete bezigheden, zich traag voelen of traag zijn.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere geneesmiddelen tegen depressie die niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers of selectieve MAO-A-remmers worden genoemd. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- Als u geneesmiddelen inneemt met een zogenaamd serotonerg effect, zoals:
 - tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers)
 - sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan" (gebruikt voor de behandeling van migraine).

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op het serotoninesyndroom vergroten. Dit syndroom kan gepaard gaan met hallucinaties, onvrijwillige zenuwtrekken, verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, koorts, misselijkheid en diarree.

- Als u toevallen (convulsies) heeft gehad.
Uw arts zal u met voorzichtigheid behandelen als u een voorgeschiedenis heeft van toevallen of lijdt aan onstabiele vallende ziekte (epilepsie). Het is mogelijk dat geneesmiddelen die gebruikt worden om depressie te behandelen toevallen veroorzaken. De behandeling moet stopgezet worden bij elke patiënt die toevallen krijgt of bij wie de frequentie van de toevallen stijgt.
-
- Als u manie heeft gehad.
- Als u gemakkelijk bloedingen of blauwe plekken krijgt, of als u zwanger bent (zie ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).
- Als u een laag natriumgehalte in uw bloed heeft.
- Als u 65 jaar of ouder bent.
- Als u een ernstige nieraandoening heeft.
- Als u een ernstige leveraandoening of een leveraandoening genaamd cirrose heeft.
- Als u een verhoogde druk in het oog of glaucoom heeft of in het verleden heeft gehad. Als tijdens de behandeling uw ogen pijn gaan doen en u wazig gaat zien, moet u contact opnemen met uw arts.

Wanneer u wordt behandeld met een medicijn tegen depressie (antidepressivum), zoals vortioxetine, kunt u ook gevoelens van agressie, opwinding/onrust (agitatie), boosheid en prikkelbaarheid ontwikkelen. Als dit gebeurt, moet u contact opnemen met uw arts.

Zelfmoordgedachten en verergering van uw depressie

Als u depressief bent en/of een angststoornis hebt, kunt u soms gedachten hebben over zelfbeschadiging of zelfmoord. Deze gedachten kunnen toenemen als u voor het eerst middelen tegen depressie (antidepressiva) gaat innemen, aangezien deze geneesmiddelen allemaal tijd nodig hebben om te gaan werken, in het algemeen ongeveer 2 weken of soms langer.

De kans is groter dat u dit soort gedachten heeft:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfmoord of zelfbeschadiging.
- als u een jonge volwassene bent.

Informatie uit klinische onderzoeken heeft een toegenomen risico aangetoond op zelfmoordgedrag bij volwassenen jonger dan 25 jaar met psychiatrische aandoeningen die behandeld werden met een antidepressivum.

Als u op enig moment gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord hebt, neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis. Het kan helpen als u een vriend of familielid vertelt dat u zich depressief voelt of dat u lijdt aan een angststoornis, en hen vragen deze bijsluiter te lezen. U kunt hen vragen het u te vertellen wanneer zij denken dat uw depressie of angststoornis erger wordt of wanneer zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Brintellix wordt niet aanbevolen bij kinderen van 7 tot en met 11 jaar vanwege een gebrek aan informatie. Brintellix mag niet worden gebruikt bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar, omdat de werkzaamheid niet is aangetoond. De veiligheid van Brintellix bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Brintellix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, vertel dat dan uw arts:

- Fenelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, niet selectieve monoamine-oxidaseremmers genoemd); u mag geen van deze geneesmiddelen samen met Brintellix gebruiken. Als u één van deze geneesmiddelen heeft genomen, moet u 14 dagen wachten voordat u een behandeling met Brintellix start. Na het stoppen met Brintellix moet u 14 dagen wachten voordat u één van deze geneesmiddelen inneemt.
- Moclobemide (een geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Selegiline, rasagiline (geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson).
- Linezolid (geneesmiddel voor de behandeling van bacteriële infecties).
- Geneesmiddelen met een serotonerg effect, bijvoorbeeld tramadol en soortgelijke geneesmiddelen (sterke pijnstillers), en sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op “triptan” (gebruikt voor de behandeling van migraine). Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Brintellix kan het risico op serotoninesyndroom vergroten (zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Lithium (geneesmiddel voor de behandeling van depressie en psychische aandoeningen) of tryptofaan.
- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een laag natriumgehalte veroorzaken.
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose of andere infecties).
- Carbamazepine, fenytoïne (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie of andere aandoeningen).
- Warfarine, dipyridamol, fenprocoumon, laag gedoseerd acetylsalicylzuur (bloedverdunders).

Geneesmiddelen die het risico op toevallen verhogen:

- Sumatriptan en soortgelijke geneesmiddelen met een werkzame stof waarvan de naam eindigt op "triptan".
- Tramadol (een sterke pijnstiller).
- Mefloquine (geneesmiddel om malaria te voorkomen en te behandelen).
- Bupropion (antidepressivum dat ook gebruikt wordt om te stoppen met roken).
- Fluoxetine, paroxetine en andere geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (SSRI's, SNRI's en TCA's genoemd).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (geneesmiddel voor de behandeling van depressie).
- Kinidine (geneesmiddel voor de behandeling van hartritmestoornissen).
- Chloorpromazine, chloorprotixeen en haloperidol (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen, welke behoren tot de groepen genaamd fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen).

Vertel het uw arts als u een van bovenstaande geneesmiddelen gebruikt, aangezien uw arts moet weten of u een risico heeft voor toevallen.

Als uw urine op drugs wordt getest, kan het innemen van Brintellix positieve resultaten voor methadon geven bij gebruik van sommige testmethoden, ook al gebruikt u geen methadon. Als dit gebeurt, kan een specifiekere test worden uitgevoerd.

Waarop moet u letten met alcohol?

De combinatie van dit middel met alcohol wordt afgeraden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik Brintellix niet tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts het absoluut noodzakelijk vindt.

U dient zich er bewust van te zijn dat, indien u tijdens de laatste drie maanden van uw zwangerschap geneesmiddelen tegen depressie, waaronder Brintellix, inneemt, uw pasgeborene de volgende

symptomen kan vertonen: ademhalingsproblemen, blauwe verkleuring van de huid, toevallen, temperatuursinstabiliteit (veranderlijke lichaamstemperatuur), voedingsproblemen, braken, verlaagd suikergehalte in het bloed, gespannen of zeer slappe spieren, levendige reflexen, trillen, nervositeit, geïrriteerdheid, ziekelijke slaapzucht (lethargie), voortdurend huilen, slaperigheid, of moeilijkheden met slapen. Indien uw pasgeborene een van deze symptomen vertoont, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Zorg dat uw verloskundige en/of arts weet dat u Brintellix gebruikt. Bij gebruik tijdens de zwangerschap, vooral in de laatste drie maanden van de zwangerschap, kunnen geneesmiddelen als Brintellix het risico op een bepaalde ernstige aandoening bij baby's verhogen. Deze aandoening wordt 'persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene' (PPHN) genoemd en veroorzaakt een versnelde ademhaling en blauwachtige verkleuring van de huid van de baby. Deze symptomen beginnen meestal in de eerste 24 uur nadat de baby is geboren. Als dit met uw baby gebeurt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw verloskundige en/of arts.

Als u Brintellix kort na de geboorte inneemt, kan er sprake zijn van een verhoogd risico op zware vaginale bloedingen kort na de geboorte, vooral als u een voorgeschiedenis heeft van bloedingsstoornissen. Uw arts of verloskundige moet ervan op de hoogte zijn dat u Brintellix gebruikt, zodat ze u kunnen adviseren.

Borstvoeding

Het is de verwachting dat de ingrediënten van Brintellix zullen overgaan in de moedermelk. Brintellix dient niet gebruikt te worden tijdens borstvoeding. Uw arts zal besluiten of u moet stoppen met borstvoeding of dat u moet stoppen met Brintellix, daarbij de voordelen van borstvoeding voor uw kind en de voordelen van de therapie voor u in overweging nemend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moet u echter voorzichtig zijn bij deze activiteiten wanneer u pas begint met Brintellix of wanneer de dosering wordt aangepast.

Brintellix bevat ethanol

Dit geneesmiddel bevat 85 mg alcohol (ethanol 96%) per ml, overeenkomend met 10,1% v/v. De hoeveelheid in 1 ml van dit geneesmiddel is gelijk aan minder dan 3 ml bier of 1 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbare effecten.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 10 mg vortioxetine eenmaal per dag bij volwassenen jonger dan 65 jaar. Uw dokter kan deze dosis verhogen tot maximaal 20 mg vortioxetine per dag, of verlagen tot minimaal 5 mg vortioxetine per dag, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

De startdosering voor ouderen van 65 jaar of ouder is 5 mg vortioxetine eenmaal per dag.

5 mg komt overeen met 5 druppels.

10 mg komt overeen met 10 druppels.

15 mg komt overeen met 15 druppels.

20 mg komt overeen met 20 druppels.

Hoe neemt u dit middel in?

Brintellix kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

De druppels kunnen worden gemengd met water, vruchtensap of andere non-alcoholische dranken. Brintellix druppels voor oraal gebruik dienen niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

Draai de fles volledig ondersteboven. Als er geen druppels uitkomen, tik dan zachtjes tegen de fles om de stroom te starten.



Behandelingsduur

Gebruik Brintellix zolang uw arts dit aanbeveelt.

Blijf Brintellix gebruiken, ook al duurt het even voordat u enige verbetering in uw toestand ervaart.

De behandeling dient minstens 6 maanden voortgezet te worden nadat u zich weer beter voelt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u te veel van Brintellix heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of de dichtstbijzijnde eerstehulp post. Neem dan de fles en de overgebleven oplossing mee. Doe dat ook als er geen tekenen van ongemak aanwezig zijn. Verschijnselen van een overdosis zijn: duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, jeuk over het hele lichaam, slaperigheid en blozen.

Na de inname van doseringen die enkele malen hoger lagen dan de voorgeschreven dosis, zijn er toevallen (convulsies) en een zeldzame aandoening met de naam serotoninesyndroom gemeld.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Brintellix zonder eerst contact met uw arts op te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Over het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen licht tot matig en kwamen ze voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal tijdelijk en leidden niet tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met de volgende frequenties:

Zeer vaak: kunnen meer dan één op de 10 mensen treffen

- misselijkheid

Vaak: kunnen tot één op de 10 mensen treffen

- diarree, constipatie (verstopping), braken
- duizeligheid
- jeuk over het hele lichaam
- abnormale dromen
- toegenomen zweten

Soms: kunnen tot één op de 100 mensen treffen

- blozen
- nachtelijk zweten

Zelden: kunnen tot één op de 1000 mensen treffen

- vergrote pupillen (mydriase), wat het risico op glaucoom kan verhogen (zie rubriek 2)

Niet bekend: frequentie kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens

- weinig natrium in het bloed (de symptomen kunnen zijn: zich duizelig, zwak, verward, slaperig of heel moe voelen, of misselijk zijn of overgeven; ernstigere symptomen zijn: flauwvallen, een toeval krijgen, of vallen)
- serotoninesyndroom (zie rubriek 2)
- allergische reacties, die ernstig kunnen zijn, met als gevolg zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, moeite met ademen of slikken en/of een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig of licht in het hoofd voelt)
- netelroos
- overmatige of onverklaarde bloeding (zoals blauwe plek, bloedneus, maag-darmstelselbloeding en vaginale bloeding)
- uitslag
- slaapstoornissen (slapeloosheid)
- opwinding/onrust (agitatie) en agressie. Als u deze bijwerkingen krijgt, neem dan contact op met uw arts (zie rubriek 2)
- hoofdpijn
- toename van een hormoon, genaamd prolactine, in het bloed

Bij patiënten die dit soort geneesmiddelen gebruiken, is een hogere kans op botbreuken gezien.

Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen bij gebruik van vortioxetine die werden waargenomen bij jongeren tot 18 jaar waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij volwassenen. Alleen voorvallen die te maken hadden met buikpijn en ook gedachten over zelfmoord werden vaker waargenomen bij jongeren tot 18 jaar dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

De druppels dienen, na opening, binnen 8 weken te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vortioxetine. Elke druppel van de oplossing bevat 1 mg vortioxetine (als (D,L)-lactaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn hydroxypropylbetadex, ethanol (96 procent) en gezuiverd water.

Hoe ziet Brintellix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Druppels voor oraal gebruik, oplossing
Heldere, bijna kleurloze tot geelachtige vloeistof.

Brintellix druppels voor oraal gebruik zijn verkrijgbaar in 20 ml amberkleurige, glazen flessen met schroefdop en druppelaar (kindveilige sluiting).

Elke fles bevat 15 ml Brintellix druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

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

España

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

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

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

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 253 621 6033

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Romania SRL
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).