



נובמבר 2015

רוקח/ת נכבד/ה,  
רופא/ה נכבד/ה,

**הנדון: הודעה על התחלת שיווק**

**BRINTELLIX 5 mg**  
**BRINTELLIX 10 mg**  
**BRINTELLIX 15 mg**  
**BRINTELLIX 20 mg**

**ברינטליקס 5 מ"ג**  
**ברינטליקס 10 מ"ג**  
**ברינטליקס 15 מ"ג**  
**ברינטליקס 20 מ"ג**

**טבליות מצופות**

חברת לונדבק ישראל בע"מ שמחה לבשר על רישום והתחלת שיווק של התכשיר החדש **ברינטליקס**.

**החומר הפעיל וכמותו:**

**ברינטליקס 5 מ"ג:**

כל טבליה מצופה מכילה: 5 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרוברומיד) (Vortioxetine as hydrobromide)

**ברינטליקס 10 מ"ג:**

כל טבליה מצופה מכילה: 10 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרוברומיד) (Vortioxetine as hydrobromide)

**ברינטליקס 15 מ"ג:**

כל טבליה מצופה מכילה: 15 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרוברומיד) (Vortioxetine as hydrobromide)

**ברינטליקס 20 מ"ג:**

כל טבליה מצופה מכילה: 20 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרוברומיד) (Vortioxetine as hydrobromide)

**ברינטליקס** משמשת לטיפול בדיכאון (MDE) במבוגרים.

- הוכח כי **ברינטליקס** יעילה בשיפור מגוון רחב של תסמיני דיכאון כגון עצב, ריכוז, הפרעות שינה, שינויים בתיאבון, מתח פנימי (תחושת חרדה) וכו' (על פי סקאלת MADRS).
- **לברינטליקס** השפעה מובהקת סטטיסטית על שיפור בסקאלת ה-DSST אשר בודקת תפקוד קוגניטיבי כגון: תפקוד ניהולי, זיכרון עבודה, מהירות עיבוד מידע וקשב.
- כמו כן, **לברינטליקס** השפעה מובהקת סטטיסטית על שיפור בסקאלת ה-UPSA אשר בודקת תפקוד יומיומי.

**התוויה מאושרת:**

Brintellix is indicated for the treatment of major depressive episodes in adults.

העלון לרופא והעלון לצרכן פורסמו במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים ע"פנייה לבעל הרישום, לונדבק בע"מ, דרך השלום 4, תל אביב, בטלפון 03-9100100.

הזמנות ניתן לבצע דרך חברת נובולוג,

בברכה,

רבקה סלונים  
רוקחת ממונה

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Brintellix 5, 10,15 and 20 mg film-coated tablets

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains vortioxetine hydrobromide equivalent to 5,10, 15 and 20 mg vortioxetine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet.

5 mg: Pink, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “5” on the other side.

10 mg: Yellow, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “10” on the other side.

15 mg: Orange, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “15” on the other side.

20 mg: Red, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “20” on the other side

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Brintellix is indicated for the treatment of major depressive episodes in adults.

### **4.2 Posology and method of administration**

#### Posology

The starting and recommended dose of Brintellix is 10 mg vortioxetine once daily in adults less than 65 years of age.

Depending on individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg vortioxetine once daily or decreased to a minimum of 5 mg vortioxetine once daily.

After the depressive symptoms resolve, treatment for at least 6 months is recommended for consolidation of the antidepressive response.

#### Treatment discontinuation

Patients treated with Brintellix can abruptly stop taking the medicinal product without the need for a gradual reduction in dose (see section 5.1).

#### Special populations

### *Elderly patients*

The lowest effective dose of 5 mg vortioxetine once daily should always be used as the starting dose in patients  $\geq 65$  years of age. Caution is advised when treating patients  $\geq 65$  years of age with doses higher than 10 mg vortioxetine once daily for which data are limited (see section 4.4).

### *Cytochrome P450 inhibitors*

Depending on individual patient response, a lower dose of vortioxetine may be considered if a strong CYP2D6 inhibitor (e.g. bupropion, quinidine, fluoxetine, paroxetine) is added to Brintellix treatment (see section 4.5).

### *Cytochrome P450 inducers*

Depending on individual patient response, a dose adjustment of vortioxetine may be considered if a broad cytochrome P450 inducer (e.g., rifampicin, carbamazepine, phenytoin) is added to Brintellix treatment (see section 4.5).

### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Brintellix in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available (see section 4.4).

### Method of administration

Brintellix is for oral use.

The film-coated tablets can be taken with or without food.

## **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant use with nonselective monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) or selective MAO-A inhibitors (see section 4.5).

## **4.4 Special warnings and precautions for use**

### Use in paediatric population

Brintellix is not recommended for the treatment of depression in patients aged less than 18 years since the safety and efficacy of vortioxetine have not been established in this age group (see section 4.2). In clinical studies in children and adolescents treated with other antidepressants, suicide-related behaviour (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour, anger) were more frequently observed than in those treated with placebo.

### Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical studies of antidepressants in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo, in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany treatment especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted to the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

### Seizures

Seizures are a potential risk with antidepressants. Therefore, Brintellix should be introduced cautiously in patients who have a history of seizures or in patients with unstable epilepsy (see section 4.5). Treatment should be discontinued in any patient who develops seizures or for whom there is an increase in seizure frequency.

### Serotonin Syndrome (SS) or Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Serotonin Syndrome (SS) or Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), potentially life-threatening conditions, may occur with Brintellix. The risk of SS or NMS is increased with concomitant use of serotonergic-active substances (including triptans), medicinal products that impair the metabolism of serotonin (including MAOIs), antipsychotics, and other dopamine antagonists. Patients should be monitored for the emergence of signs and symptoms of SS or NMS (see sections 4.3 and 4.5).

Serotonin Syndrome symptoms include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, uncoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). If this occurs, treatment with Brintellix should be discontinued immediately and symptomatic treatment should be initiated.

### Mania/hypomania

Brintellix should be used with caution in patients with a history of mania/hypomania and should be discontinued in any patient entering a manic phase.

### Haemorrhage

Bleeding abnormalities, such as ecchymoses, purpura and other haemorrhagic events, such as gastrointestinal or gynaecological bleeding, have been reported rarely with the use of antidepressants with serotonergic effect (SSRIs, SNRIs). Caution is advised in patients taking anticoagulants and/or medicinal products known to affect platelet function [e.g., atypical antipsychotics and phenothiazines, most tricyclic antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA)] (see section 4.5) and in patients with known bleeding tendencies/disorders.

### Hyponatraemia

Hyponatraemia, probably due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), has been reported rarely with the use of antidepressants with serotonergic effect (SSRIs, SNRIs). Caution should be exercised in patients at risk, such as the elderly, patients with cirrhosis of the liver or patients concomitantly treated with medications known to cause hyponatraemia. Discontinuation of Brintellix should be considered in patients with symptomatic hyponatraemia and appropriate medical intervention should be instituted.

### Elderly

Data on the use of Brintellix in elderly patients with major depressive episodes are limited. Therefore, caution should be exercised when treating patients  $\geq 65$  years of age with doses higher than 10 mg vortioxetine once daily (see sections 4.8 and 5.2).

### Renal impairment

Limited data are available for patients with severe renal impairment. Caution should therefore be exercised (see section 5.2).

#### Hepatic impairment

Vortioxetine has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution should be exercised when treating these patients (see section 5.2).

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Vortioxetine is extensively metabolised in the liver, primarily through oxidation catalysed by CYP2D6 and to a minor extent CYP3A4/5 and CYP2C9 (see section 5.2).

#### Potential for other medicinal products to affect vortioxetine

##### *Irreversible non-selective MAOIs*

Due to the risk of Serotonin Syndrome, vortioxetine is contraindicated in any combination with irreversible non-selective MAOIs. Vortioxetine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible non-selective MAOI. Vortioxetine must be discontinued for at least 14 days before starting treatment with an irreversible non-selective MAOI (see section 4.3).

##### *Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)*

The combination of vortioxetine with a reversible and selective MAO-A inhibitor, such as moclobemide, is contraindicated (see section 4.3). If the combination proves necessary, the added medicinal product should be given with minimum dosage and under close clinical monitoring for Serotonin Syndrome (see section 4.4).

##### *Reversible, non-selective MAOI (linezolid)*

The combination of vortioxetine with a weak reversible and non-selective MAOI, such as the antibiotic linezolid, is contraindicated (see section 4.3). If the combination proves necessary, the added medicinal product should be given with minimum dosage and under close clinical monitoring for Serotonin Syndrome (see section 4.4).

##### *Irreversible, selective MAO-B inhibitor (selegiline, rasagiline)*

Although a lower risk of Serotonin Syndrome is expected with selective MAO-B inhibitors than with MAO-A inhibitors, the combination of vortioxetine with irreversible MAO-B inhibitors, such as selegiline or rasagiline should be administered with caution. Close monitoring for Serotonin Syndrome is necessary if used concomitantly (see section 4.4).

##### *Serotonergic medicinal products*

Co-administration of medicinal products with serotonergic effect (e.g., tramadol, sumatriptan and other triptans) may lead to Serotonin Syndrome (see section 4.4).

##### *St. John's wort*

Concomitant use of antidepressants with serotonergic effect and herbal remedies containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) may result in a higher incidence of adverse reactions including Serotonin Syndrome (see section 4.4).

##### *Medicinal products lowering the seizure threshold*

Antidepressants with serotonergic effect can lower the seizure threshold. Caution is advised when concomitantly using other medicinal products capable of lowering the seizure threshold [e.g., antidepressants (tricyclics, SSRIs, SNRIs), neuroleptics (phenothiazines, thioxanthenes and butyrophenones), mefloquine, bupropion, tramadol] (see section 4.4).

### *ECT (electroconvulsive therapy)*

There is no clinical experience with concurrent administration of vortioxetine and ECT, therefore caution is advisable.

### *CYP2D6 inhibitors*

The exposure to vortioxetine increased 2.3-fold for area under the curve (AUC) when vortioxetine 10 mg/day was co-administered with bupropion (a strong CYP2D6 inhibitor 150 mg twice daily) for 14 days in healthy subjects. Co-administration resulted in a higher incidence of adverse reactions when bupropion was added to vortioxetine than when vortioxetine was added to bupropion. Depending on individual patient response, a lower dose of vortioxetine may be considered if strong CYP2D6 inhibitor (e.g., bupropion, quinidine, fluoxetine, paroxetine) is added to vortioxetine treatment (see section 4.2).

### *CYP3A4 inhibitors and CYP2C9 inhibitors*

When vortioxetine was co-administered following 6 days of ketoconazole 400 mg/day (a CYP3A4/5 and P-glycoprotein inhibitor) or following 6 days of fluconazole 200 mg/day (a CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5 inhibitor) in healthy subjects, a 1.3-fold and 1.5-fold increase, respectively, in vortioxetine AUC was observed. No dose adjustment is needed.

### *Interactions in CYP2D6 poor metabolisers*

Co-administration of strong inhibitors of CYP3A4 (such as itraconazol, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, conivaptan and many of the HIV protease inhibitors) and inhibitors of CYP2C9 (such as fluconazole and amiodarone) to CYP2D6 poor metabolisers (see section 5.2) has not been investigated specifically, but it is anticipated that it will lead to a more marked increased exposure of vortioxetine in these patients as compared to the moderate effect described above.

No inhibitory effect of 40 mg single-dose omeprazole (CYP2C19 inhibitor) was observed on the multiple-dose pharmacokinetics of vortioxetine in healthy subjects.

### *Cytochrome P450 inducers*

When a single dose of 20 mg vortioxetine was co-administered following 10 days of rifampicin 600 mg/day (a broad inducer of CYP isozymes) in healthy subjects, a 72% decrease in AUC of vortioxetine was observed. Depending on individual patient response, a dose adjustment may be considered if a broad cytochrome P450 inducer (e.g., rifampicin, carbamazepine, phenytoin) is added to vortioxetine treatment (see section 4.2).

### *Alcohol*

No effect on the pharmacokinetics of vortioxetine or ethanol and no significant impairment, relative to placebo, in cognitive function were observed when vortioxetine in a single dose of 20 mg or 40 mg was co-administered with a single dose of ethanol (0.6 g/kg) in healthy subjects. However, alcohol intake is not advisable during antidepressant treatment.

### *Acetylsalicylic acid*

No effect of multiple doses of acetylsalicylic acid 150 mg/day on the multiple-dose pharmacokinetics of vortioxetine was observed in healthy subjects.

## Potential for vortioxetine to affect other medicinal products

### *Anticoagulants and antiplatelet medicinal products*

No significant effects, relative to placebo, were observed in INR, prothrombin or plasma R-/S-warfarin values following co-administration of multiple doses of vortioxetine with stable doses of warfarin in healthy subjects. Also, no significant inhibitory effect, relative to placebo, on platelet aggregation or pharmacokinetics of acetylsalicylic acid or salicylic acid was observed when acetylsalicylic acid 150 mg/day was co-administered following multiple doses of vortioxetine administration in healthy subjects. However, as for other serotonergic medicinal products, caution

should be exercised when vortioxetine is combined with oral anticoagulants or antiplatelet medicinal products due to a potential increased risk of bleeding attributable to a pharmacodynamic interaction (see section 4.4).

#### *Cytochrome P450 substrates*

*In vitro*, vortioxetine did not show any relevant potential for inhibition or induction of cytochrome P450 isozymes (see section 5.2).

Following multiple doses of vortioxetine, no inhibitory effect was observed in healthy subjects for the cytochrome P450 isozymes CYP2C19 (omeprazole, diazepam), CYP3A4/5 (ethinyl estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarin), CYP1A2 (caffeine) or CYP2D6 (dextromethorphan).

No pharmacodynamic interactions were observed. No significant impairment, relative to placebo, in cognitive function was observed for vortioxetine following co-administration with a single 10 mg dose of diazepam. No significant effects, relative to placebo, were observed in the levels of sex hormones following co-administration of vortioxetine with a combined oral contraceptive (ethinyl estradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

#### *Lithium, tryptophan*

No clinically relevant effect was observed during steady-state lithium exposure following co-administration with multiple doses of vortioxetine in healthy subjects. However, there have been reports of enhanced effects when antidepressants with serotonergic effect have been given together with lithium or tryptophan; therefore, concomitant use of vortioxetine with these medicinal products should be undertaken with caution.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are limited data from the use of vortioxetine in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

The following symptoms may occur in the newborn after maternal use of a serotonergic medicinal product in the later stages of pregnancy: respiratory distress, cyanosis, apnoea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycaemia, hypertonia, hypotonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, lethargy, constant crying, somnolence and difficulty sleeping. These symptoms could be due to either discontinuation effects or excess serotonergic activity. In the majority of instances, such complications began immediately or soon (<24 hours) after delivery.

Epidemiological data suggest that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated the association of PPHN with vortioxetine treatment, this potential risk cannot be ruled out taking into account the related mechanism of action (increase in serotonin concentrations).

Brintellix should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with vortioxetine.

### Breast-feeding

Available data in animals have shown excretion of vortioxetine/ vortioxetine metabolites in milk. It is expected that vortioxetine will be excreted into human milk (see section 5.3).

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Brintellix treatment taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

### Fertility

Fertility studies in male and female rats showed no effect of vortioxetine on fertility, sperm quality or mating performance (see section 5.3).

Human case reports with medicinal products from the related pharmacological class of antidepressants (SSRIs) have shown an effect on sperm quality that is reversible. Impact on human fertility has not been observed so far.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Brintellix has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, patients should exercise caution when driving or operating hazardous machinery, especially when starting treatment with vortioxetine or when changing the dose.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The most common adverse reaction was nausea. Adverse reactions were usually mild or moderate and occurred within the first two weeks of treatment. The reactions were usually transient and did not generally lead to cessation of therapy. Gastrointestinal adverse reactions, such as nausea, occurred more frequently in women than men.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

SYSTEM ORGAN CLASS	FREQUENCY	ADVERSE REACTION
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Psychiatric disorders	Common	Abnormal dreams
	Uncommon	Bruxism
Nervous system disorders	Common	Dizziness
	Unknown	Serotonin Syndrome
Vascular disorders	Uncommon	Flushing
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Common	Diarrhoea, Constipation, Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Generalised pruritus
	Uncommon	Night sweats

#### Description of selected adverse reactions

##### *Elderly patients*

For doses  $\geq 10$  mg vortioxetine once daily, the withdrawal rate from the studies was higher in patients aged  $\geq 65$  years.



For doses of 20 mg vortioxetine once daily, the incidences of nausea and constipation were higher in patients aged  $\geq 65$  years (42% and 15%, respectively) than in patients aged  $< 65$  years (27% and 4%, respectively)(see section 4.4).

#### *Sexual dysfunction*

In clinical studies, sexual dysfunction was assessed using the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX). Doses of 5 to 15 mg showed no difference to placebo. However, the 20 mg dose of vortioxetine was associated with an increase in treatment-emergent sexual dysfunction (TESD)(see section 5.1) .

#### *Class effect*

Epidemiological studies, mainly conducted in patients 50 years of age and older, show an increased risk of bone fractures in patients receiving a drug from related pharmacological classes of antidepressants (SSRIs or TCAs). The mechanism behind this risk is unknown, and it is not known if this risk is also relevant for vortioxetine.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

(<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.health.gov.il> ) or by email ([adr@MOH.HEALTH.GOV.IL](mailto:adr@MOH.HEALTH.GOV.IL) ).

## **4.9 Overdose**

There is limited experience with vortioxetine overdose.

Ingestion of vortioxetine in the dose range of 40 to 75 mg has caused an aggravation of the following adverse reactions: nausea, postural dizziness, diarrhoea, abdominal discomfort, generalised pruritus, somnolence and flushing.

Management of overdose should consist of treating clinical symptoms and relevant monitoring. Medical follow-up in a specialised environment is recommended.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Psychoanaleptics; Other antidepressants, ATC-code: N06AX26

#### Mechanism of action

The mechanism of action of vortioxetine is thought to be related to its direct modulation of serotonergic receptor activity and inhibition of the serotonin (5-HT) transporter. Nonclinical data indicate that vortioxetine is a 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, and 5-HT<sub>1D</sub> receptor antagonist, 5-HT<sub>1B</sub> receptor partial agonist, 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist and inhibitor of the 5-HT transporter, leading to modulation of neurotransmission in several systems, including predominantly the serotonin but probably also the norepinephrine, dopamine, histamine, acetylcholine, GABA and glutamate systems. This multimodal activity is considered responsible for the antidepressant and anxiolytic-like effects and the improvement of cognitive function, learning and memory observed with vortioxetine in animal studies. However, the precise contribution of the individual targets to the observed pharmacodynamic profile remains unclear and caution should be applied when extrapolating animal data directly to man.

In humans, two positron emission tomography (PET) studies have been conducted using 5-HT transporter ligands ( $^{11}\text{C}$ -MADAM or  $^{11}\text{C}$ -DASB) to quantify the 5-HT transporter occupancy in the brain across different dose levels. The mean 5-HT transporter occupancy in the *raphe nuclei* was approximately 50% at 5 mg/day, 65% at 10 mg/day and increased to above 80% at 20 mg/day.

### Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of vortioxetine have been studied in a clinical programme that included more than 6,700 patients, of whom more than 3,700 were treated with vortioxetine in short-term ( $\leq 12$  weeks) studies of major depressive disorder (MDD). Twelve double-blind, placebo controlled, 6/8-week, fixed-dose studies have been conducted to investigate the short-term efficacy of vortioxetine in MDD in adults (including the elderly). The efficacy of vortioxetine was demonstrated with at least one dosage group across 9 of the 12 studies, showing at least a 2-point difference to placebo in the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) or Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D<sub>24</sub>) total score. This was supported by clinical relevance as demonstrated by the proportions of responders and remitters and the improvement in the Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I) score. The efficacy of vortioxetine increased with increasing dose.

The effect in the individual studies was supported by the meta-analysis (MMRM) of the mean change from baseline in MADRS total score at Week 6/8 in the short-term, placebo-controlled studies in adults. In the meta-analysis, the overall mean difference to placebo across the studies was statistically significant: -2.3 points ( $p = 0.007$ ), -3.6 points ( $p < 0.001$ ), and -4.6 points ( $p < 0.001$ ) for the 5, 10, and 20 mg/day doses, respectively; the 15 mg/day dose did not separate from placebo in the meta-analysis, but the mean difference to placebo was -2.6 points. The efficacy of vortioxetine is supported by the pooled responder analysis, in which the proportion of responders ranged from 46% to 49% for vortioxetine versus 34% for placebo ( $p < 0.01$ ; NRI analysis).

Furthermore, vortioxetine, in the dose range of 5-20 mg/day, demonstrated efficacy on the broad range of depressive symptoms (assessed by improvement in all MADRS single-item scores).

The efficacy of vortioxetine 10 or 20 mg/day was further demonstrated in a 12-week, double-blind, flexible-dose comparative study versus agomelatine 25 or 50 mg/day in patients with MDD. Vortioxetine was statistically significantly better than agomelatine as measured by improvement in the MADRS total score and supported by the clinical relevance as demonstrated by the proportions of responders and remitters and improvement in the CGI-I.

### *Maintenance*

The maintenance of antidepressant efficacy was demonstrated in a relapse-prevention study. Patients in remission after an initial 12-week open-label treatment period with vortioxetine were randomised to vortioxetine 5 or 10 mg/day or placebo and observed for relapse during a double-blind period of at least 24 weeks (24 to 64 weeks). Vortioxetine was superior ( $p=0.004$ ) to placebo on the primary outcome measure, the time to relapse of MDD, with a hazard ratio of 2.0; that is, the risk of relapse was two times higher in the placebo group than in the vortioxetine group.

### *Elderly*

In the 8-week, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study in elderly depressed patients (aged  $\geq 65$  years,  $n=452$ , 156 of whom were on vortioxetine), vortioxetine 5 mg/day was superior to placebo as measured by improvement in the MADRS and HAM-D<sub>24</sub> total scores. The effect seen with vortioxetine was a 4.7 point difference to placebo in MADRS total score at Week 8 (MMRM analysis).

### *Patients with severe depression or with depression and high levels of anxiety symptoms*

In severely depressed patients (baseline MADRS total score  $\geq 30$ ) and in depressed patients with a high level of anxiety symptoms (baseline HAM-A total score  $\geq 20$ ) vortioxetine also demonstrated efficacy

in the short-term studies in adults (the overall mean difference to placebo in MADRS total score at Week 6/8 ranged from 2.8 to 7.3 points and from 3.6 to 7.3 points, respectively, (MMRM analysis)). In the dedicated study in elderly, vortioxetine was also effective in these patients.

The maintenance of antidepressant efficacy was also demonstrated in this patient population in the long-term relapse prevention study.

*Effects of vortioxetine on the Digit Symbol Substitution Test (DSST), the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (objective measures) and Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) and Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (subjective measures) scores*

The efficacy of vortioxetine (5-20 mg/day) in patients with MDD has been investigated in 2 adult and 1 elderly short-term, placebo-controlled studies.

Vortioxetine had a statistically significant effect versus placebo on the Digit Symbol Substitution Test (DSST), ranging from  $\Delta = 1.75$  ( $p = 0.019$ ) to  $4.26$  ( $p < 0.0001$ ) in the 2 studies in adults and  $\Delta = 2.79$  ( $p = 0.023$ ) in the study in the elderly. In the meta-analyses (ANCOVA, LOCF) of the mean change from baseline in DSST number of correct symbols in all 3 studies, vortioxetine separated from placebo ( $p < 0.05$ ) with a standardised effect size of 0.35. When adjusting for the change in MADRS the total score in the meta-analysis of the same studies showed that vortioxetine separated from placebo ( $p < 0.05$ ) with a standardised effect size of 0.24.

One study assessed the effect of vortioxetine on functional capacity using the University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetine separated from placebo statistically with results of 8.0 for vortioxetine versus 5.1 points for placebo ( $p = 0.0003$ ).

In one study, vortioxetine was superior to placebo on subjective measures, evaluated using the Perceived Deficits Questionnaire with results of -14.6 for vortioxetine and -10.5 for placebo ( $p = 0.002$ ). Vortioxetine did not separate from placebo on subjective measures when evaluated using the Cognitive and Physical Functioning Questionnaire with results of -8.1 for vortioxetine versus -6.9 for placebo ( $p = 0.086$ ).

*Tolerability and safety*

The safety and tolerability of vortioxetine have been established in short- and long-term studies across the dose range of 5 to 20 mg/day. For information on undesirable effects, see section 4.8.

Vortioxetine did not increase the incidence of insomnia or somnolence relative to placebo.

In clinical short- and long-term placebo-controlled studies, potential discontinuation symptoms were systematically evaluated after abrupt treatment cessation of vortioxetine. There was no clinically relevant difference to placebo in the incidence or nature of the discontinuation symptoms after either short-term (6-12 weeks) or long-term (24-64 weeks) treatment with vortioxetine.

The incidence of self-reported adverse sexual reactions was low and similar to placebo in clinical short- and long-term studies with vortioxetine. In studies using the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), the incidence of treatment-emergent sexual dysfunction (TESD) and the ASEX total score showed no clinically relevant difference to placebo in symptoms of sexual dysfunction at the 5 to 15 mg/day doses of vortioxetine. For the 20 mg/day dose, an increase in TESD was seen compared to placebo (an incidence difference of 14.2%, 95% CI [1.4, 27.0]).

Vortioxetine had no effect relative to placebo on body weight, heart rate, or blood pressure in clinical short- and long-term studies.

No clinically significant changes were observed in hepatic or renal assessments in clinical studies.

Vortioxetine has not shown any clinically significant effect on ECG parameters, including the QT, QTc, PR and QRS intervals, in patients with MDD. In a thorough QTc study in healthy subjects at doses up to 40 mg daily, no potential for the prolongation of the QTc interval was observed.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Vortioxetine is slowly, but well absorbed after oral administration and the peak plasma concentration is reached within 7 to 11 hours. Following multiple dosing of 5, 10, or 20 mg/day, mean  $C_{max}$  values of 9 to 33 ng/mL were observed. The absolute bioavailability is 75%. No effect of food on the pharmacokinetics was observed (see section 4.2).

### Distribution

The mean volume of distribution ( $V_{ss}$ ) is 2,600 L, indicating extensive extravascular distribution. Vortioxetine is highly bound to plasma proteins (98 to 99%) and the binding appears to be independent of vortioxetine plasma concentrations.

### Biotransformation

Vortioxetine is extensively metabolised in the liver, primarily through oxidation catalysed by CYP2D6 and to a minor extent CYP3A4/5 and CYP2C9, and subsequent glucuronic acid conjugation.

No inhibitory or inducing effect of vortioxetine was observed in the drug-drug interaction studies for the CYP isozymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4/5 (see section 4.5). Vortioxetine is a poor P-gp substrate and inhibitor.

The major metabolite of vortioxetine is pharmacologically inactive.

### Elimination

The mean elimination half-life and oral clearance are 66 hours and 33 L/h, respectively. Approximately 2/3 of the inactive vortioxetine metabolites are excreted in the urine and approximately 1/3 in the faeces. Only negligible amounts of vortioxetine are excreted in the faeces. Steady-state plasma concentrations are achieved in approximately 2 weeks.

### Linearity/non-linearity

The pharmacokinetics are linear and time independent in the dose range studied (2.5 to 60 mg/day).

In accordance with the half-life, the accumulation index is 5 to 6 based on  $AUC_{0-24h}$  following multiple doses of 5 to 20 mg/day.

### Special populations

#### *Elderly*

In elderly healthy subjects (aged  $\geq 65$  years;  $n=20$ ), the exposure to vortioxetine increased up to 27% ( $C_{max}$  and AUC) compared to young healthy control subjects (aged  $\leq 45$  years) after multiple doses of 10 mg/day. The lowest effective dose of 5 mg vortioxetine once daily should always be used as the starting dose in patients  $\geq 65$  years (see section 4.2). However, caution should be exercised when prescribing to elderly patients at doses higher than 10 mg vortioxetine once daily (see section 4.4).

#### *Renal impairment*

Following a single dose of 10 mg vortioxetine, renal impairment estimated using the Cockcroft-Gault formula (mild, moderate, or severe;  $n=8$  per group) caused modest exposure increases (up to 30%), compared to healthy matched controls. In patients with end-stage renal disease, only a small fraction of vortioxetine was lost during dialysis (AUC and  $C_{max}$  were 13% and 27% lower, respectively;  $n=8$ ) following a single 10 mg dose of vortioxetine. No dose adjustment is needed (see section 4.4).

### *Hepatic impairment*

Following a single dose of 10 mg vortioxetine, no impact of mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Criteria A or B; n=8 per group) was observed on the pharmacokinetics of vortioxetine (changes in AUC were less than 10%). No dose adjustment is needed (see section 4.2). Vortioxetine has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution should be exercised when treating these patients (see section 4.4).

### *CYP2D6 gene types*

The plasma concentration of vortioxetine was approximately two times higher in CYP2D6 poor metabolisers than in extensive metabolisers. Co-administration of strong CYP3A4/2C9 inhibitors to CYP2D6 poor metabolisers could potentially result in higher exposure (see section 4.5).

In CYP2D6 ultra-rapid metabolisers, the plasma concentration of vortioxetine 10 mg/day were between those obtained in extensive metabolisers at 5 mg/day and 10 mg/day.

As for all patients, depending on individual patient response, a dose adjustment may be considered (see section 4.2).

## **5.3 Preclinical safety data**

Administration of vortioxetine in the general toxicity studies in mice, rats and dogs was mainly associated with CNS-related clinical signs. These included salivation (rat and dog), pupil dilatation (dog) and two incidences of convulsions in dogs in the general toxicity study programme. A no-effect level for convulsions was established with a corresponding safety margin of 5 considering the maximum recommended therapeutic dose of 20 mg/day. Target organ toxicity was restricted to kidneys (rats) and liver (mice and rats). The changes in the kidney in rats (glomerulonephritis, renal tubular obstruction, crystalline material in renal tubule) and in the liver of mice and rats (hepatocellular hypertrophy, hepatocyte necrosis, bile duct hyperplasia, crystalline material in bile ducts) were seen at exposures more than 10-fold (mice) and 2-fold (rats) the human exposure at the maximum recommended therapeutic dose of 20 mg/day. These findings were mainly attributed to rodent-specific vortioxetine-related crystalline material obstruction of the renal tubules and the bile ducts, respectively, and considered of low risk to humans.

Vortioxetine was not genotoxic in a standard battery of *in vitro* and *in vivo* tests.

Based on results from conventional 2-year carcinogenicity studies in mice or rats, vortioxetine is not considered to pose a risk of carcinogenicity in humans.

Vortioxetine had no effect on rat fertility, mating performance, reproductive organs, or sperm morphology and motility. Vortioxetine was not teratogenic in rats or rabbits, but reproductive toxicity in terms of effects on foetal weight and delayed ossification were seen in the rat at exposures more than 10-fold the human exposure at the maximum recommended therapeutic dose of 20 mg/day. Similar effects were seen in the rabbit at sub-therapeutic exposure.

In a pre- and post-natal study in rats, vortioxetine was associated with increased pup mortality, reduced bodyweight gain, and delayed pup development at doses that did not result in maternal toxicity and with associated exposures similar to those achieved in humans following administration of vortioxetine 20 mg/day (see section 4.6).

Vortioxetine-related material was distributed to the milk of lactating rats (see section 4.6).

In juvenile toxicity studies in rats, all vortioxetine treatment-related findings were consistent with those noted in adult animals.

The active ingredient vortioxetine hydrobromide is currently considered as a PBT-substance - hazardous (persistent, bioaccumulative and toxic; risk to fish) for the environment (for instruction on disposal see section 6.6).

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

mannitol (E421), microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, hypromellose, Macrogol 400 **5 mg**: titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), **10 mg**: titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172), **15 mg**: titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E 172), **20 mg**: titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172).

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

48 months.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 30°C

### **6.5 Nature and contents of container**

Blister: Transparent; PVC/PVdC/aluminium blister.  
Pack sizes of 7, 14, and 28 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Lundbeck Israel Ltd.  
4 Derech Hashalom POB 7382, Tel Aviv

## **8. MANUFACTURER**

H. Lundbeck A/S, Denmark  
Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark

The format of this leaflet was determined by the Ministry of Health and its content was checked and approved in 04/ 2015/

## **9. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

Brintellix 5 mg 153 72 34152 00/01  
Brintellix 10 mg 153 73 34155 00/01  
Brintellix 15 mg 153 74 34156 00/01  
Brintellix 20 mg 153 75 34157 00/01

פורמט עלון זה נקבע ע"י משרד הבריאות ותוכנו נבדק ואושר

## עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד.

# ברינטליקס, טבליות מצופות 5 מ"ג, 10 מ"ג, 15 מ"ג, 20 מ"ג

הרכב: החומר הפעיל וכמותו:

ברינטליקס 5 מ"ג: כל טבליה מצופה מכילה: 5 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרובומיד), Vortioxetine (as hydrobromide)  
ברינטליקס 10 מ"ג: כל טבליה מצופה מכילה: 10 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרובומיד), Vortioxetine (as hydrobromide)  
ברינטליקס 15 מ"ג: כל טבליה מצופה מכילה: 15 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרובומיד), Vortioxetine (as hydrobromide)  
ברינטליקס 20 מ"ג: כל טבליה מצופה מכילה: 20 מ"ג וורטיאוקסטין (כהידרובומיד), Vortioxetine (as hydrobromide)

חומרים לא פעילים: ראה סעיף 6.

- קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
- תרופה זו נרשמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

### 1. למה מיועדת התרופה?

ברינטליקס היא תרופה השייכת לקבוצת תרופות הנקראות נוגדות דיכאון, ונרשמה לך על מנת לטפל בדיכאון שלך. ברינטליקס משמשת לטיפול בדיכאון (major depressive episodes) במבוגרים. הוכח כי ברינטליקס הפחיתה מגוון רחב של תסמיני דיכאון, כולל עצב, מתח פנימי (תחושת מתיחות), הפרעות שינה, תיאבון מופחת, קשיים להתרכז, תחושת חוסר תועלת, איבוד עניין בפעילויות אהובות, תחושה של האטה.

### 2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה רשימת חומרים בלתי פעילים בסעיף 6).
- אתה נוטל תרופות אחרות לטיפול בדיכאון מקבוצת מעכבי-מונואמין אוקסידאז לא-סלקטיביים, או מעכבי-מונואמין אוקסידאז סלקטיביים מסוג MAO-A. שאל את הרופא אם אינך בטוח.

### אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בברינטליקס, ספר לרופא:

- אם אתה לוקח תרופות עם השפעה סרטונורגית, כגון:
  - טרמדול (משכך כאבים חזק).
  - סומטריפטן ותרופות דומות עם מרכיב פעיל ששמו מסתיים ב "טריפטן" (לטיפול במיגרנה).
- שימוש בתרופות אילו יחד עם ברינטליקס עלול לגרום לסינדרום סרטונין. סינדרום זה עלול להיות קשור להזיות, עוויתות לא רצונית, דופק לב מואץ, לחץ דם גבוה, חום, בחילה ושלשול.
- אם היו לך פירכוסים.
- הרופא יטפל בך בזהירות אם יש לך היסטוריה של פירכוסים או שיש לך הפרעה של פירכוסים או אפילפסיה בלתי יציבה. פירכוסים הם סיכון פוטנציאלי של תרופות לטיפול בדיכאון. יש להפסיק את הטיפול בכל חולה המפתח פירכוסים או כאשר יש עליה בתדירות הפירכוסים.

- אם היתה לך מאניה.
- אם אתה בעל נטיה לדימום או לקבל שטפי דם בקלות.
- אם יש לך רמת נתרן נמוכה בדם.
- אם גילך הוא 65 ומעלה.
- אם יש לך מחלת כליות חמורה.
- אם יש לך מחלת כבד חמורה או מחלת כבד הקרויה שחמת (צירוזיס).

### מחשבות אובדניות והחמרה של הדיכאון

אם אתה מדוכא ו/או סובל מהפרעת חרדה יתכן שלפעמים יהיו לך מחשבות על פגיעה עצמית או מחשבות אובדניות. מחשבות אלו עלולות להתגבר בתחילת הטיפול בנוגדי-דיכאון, כיוון שהשפעת התרופות מתחילה להיות מורגשת לאחר זמן. בדרך כלל שבועיים מתחילת הטיפול, אך לעיתים אף מאוחר יותר.

הסיכוי להופעת מחשבות כאלו גבוה יותר:

- אם היו לך בעבר מחשבות אובדניות או מחשבות על פגיעה עצמית.
  - אם אתה מבוגר צעיר.
- מידע ממחקרים קליניים מראה כי קיים סיכון מוגבר להתנהגות אובדנית בקרב מבוגרים מתחת לגיל 25 במצב פסיכיאטרי שטופלו בנוגד-דיכאון.

אם יש לך מחשבות אובדניות או מחשבות על פגיעה עצמית בכל זמן שהוא, **עליך לפנות לרופא שלך או לגשת לבית חולים מיידי.**

**מומלץ לספר לקרוב משפחה או לחבר קרוב** שאתה סובל מדיכאון או מהפרעת חרדה ולבקש מהם לקרוא את העלון הזה. ניתן לבקש מהם לומר לך כאשר הם חושבים שחלה החמרה בדיכאון או בהפרעת החרדה שלך, או אם הם מוטרדים משינוי שחל בהתנהגותך.

#### **ילדים ומתבגרים**

ברינטליקס אינה מומלצת לשימוש בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18 כיוון שאין מידע על השימוש בקבוצת גיל זו.

**אם אתה לוקח , או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם אתה לוקח:**

- פנלזין, איפרוניאזיד, איזוקרבוקסזיד, ניאלאמיד טרנילציפרומין (תרופות לטיפול בדיכאון הנקראות - מעכבי מונואמיני אוקסידאז לא סלקטיביים).

אם לקחת תרופה מתרופות אלו, עליך לחכות 14 יום לפני שתתחיל לקחת ברינטליקס.  
לאחר שסיימת להשתמש בברינטליקס, עליך לחכות 14 יום לפני שתתחיל להשתמש באחת מן התרופות הנ"ל.

- מוקלובמיד (לטיפול בדיכאון).
- סלג'ילין, ראזאג'ילין (לטיפול במחלת פרקינסון).
- לינזוליד (לטיפול בזיהום בקטריאלי).
- ליתיום (לטיפול בדיכאון והפרעות נפשיות) או טריפטופן.
- תרופות הידועות כגורמות לרמת נתרן נמוכה.
- ריפמפיצין (לטיפול בשחפת ובזיהומים אחרים).
- קרבמזפין, פניטואין (לטיפול באפילפסיה או מחלות אחרות)
- וורפרין, דיפירידמול, פנפרוקומון, חומצה אצטילסליצילית (אספירין) במינון נמוך (תרופות לדילול דם).

תרופות המגבירות את הסיכון להתקפי אפילפסיה (פירכוסים):

- סומטריפטן ותרופות דומות עם מרכיבים פעילים ששמים נגמר בסיימת "טריפטן".
- טרמדול (משכך כאבים חזק)
- מפלוקין (למניעת וטיפול במלריה).
- בופרופיון (לטיפול בדיכאון ולגמילה מעישון)
- פלואוקסטין, פארוקסטין ותרופות אחרות לטיפול בדיכאון מקבוצת SSRI/SNRI, טריציקלים.
- היפריקום פרפורטום (St John's wort) (לטיפול בדיכאון)
- קווינידין (לטיפול בהפרעות בקצב הלב)
- כלורפרומזין, כלורפרותיקסן, הלופרידול (תרופות לטיפול בהפרעות נפשיות השייכות לקבוצות הנקראות פנותיאזינים, תיקסנתנים, בוטירופנונים).

אנא ספר לרופאך אם אתה משתמש באחת מתרופות אלו, כיוון שרופאך צריך לדעת אם אתה כבר בסיכון להתקפים.

#### **שימוש בתרופה ומזון**

ניתן ליטול עם או בלי מזון.

#### **שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול**

כמו עבור תרופות רבות, מומלץ שלא לצרוך אלכוהול עם תרופה זו.

#### **הריון, הנקה ופוריות**

אם הנך בהריון, מניקה, חושבת שאת בהריון או מתכננת הריון, התייעצי עם הרופא לפני השימוש בתרופה זו.

#### **הריון**

אין להשתמש בברינטליקס במהלך ההריון אלא אם הרופא אומר שזה הכרחי.

אם הנך משתמשת בתרופות לטיפול בדיכאון, כולל ברינטליקס, במהלך 3 החודשים האחרונים של ההריון שלך, עליך להיות מודעת לכך שהתופעות הבאות עלולות להופיע בתינוקך הנולד: קשיי נשימה, עור כחלחל, פירכוסים, שינויים בחום הגוף, קשיים בהאכלה, הקאה, סוכר נמוך בדם, קשיחות שרירים או רפיון שרירים, רפלקסים חדים, רעד, עצבנות, מתיחות, תשישות, בכי בלתי פוסק, ישנוניות וקשיי שינה. יש ליצור מיד קשר עם הרופא שלך אם לתינוקך יש אחד מתסמינים אלו.



ודאי כי המיילדת שלך ו/או הרופא שלך יודעים שהנך משתמשת בברינטליקס. כאשר משתמשים במהלך היריון, במיוחד במהלך 3 החודשים האחרונים של ההיריון, תרופות כמו ברינטליקס עלולות להעלות את הסיכון למצב חמור בתינוקות, הקרוי לחץ דם ריאטי גבוה ועיקש של הולד (PPHN), הגורם לתינוק לנשום מהר יותר ולהיראות כלחלחל. תסמינים אלו מתחילים בדרך כלל במהלך 24 השעות הראשונות לאחר הלידה. אם זה קורה לתינוקך, עליך ליצור קשר מיד עם המיילדת ו/או הרופא שלך.

## הנקה

צפוי כי המרכיבים של ברינטליקס יעברו לחלב האם. אין להשתמש בברינטליקס בתקופת ההנקה. הרופא שלך יחליט אם עליך להפסיק להניק, או להפסיק להשתמש בברינטליקס בהתחשב בתועלת של ההנקה לתינוק, ובתועלת של הטיפול עבורך.

## פוריות

חלק מהתרופות הנוגדות דיכאון כמו וורטיאוקסטין (המרכיב הפעיל בברינטליקס) עשויות להוריד את איכות הזרע בחיות. באופן תיאורטי, זה עלול להשפיע על הפוריות. וורטיאוקסטין לא הראה השפעה כזו במחקרים בחיות. השפעה בבני אדם לא נצפתה עדיין.

## נהיגה ושימוש במכוונות

ברינטליקס היא חסרת השפעה, או בעלת השפעה זניחה, על היכולת לנהוג ולהשתמש במכוונות. יחד עם זאת, מומלץ לנקוט זהירות בביצוע פעולות אלו בתחילת הטיפול בברינטליקס וכאשר משנים את המינון.

## 3. כיצד תשתמש בתרופה?

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא: 10 מ"ג פעם אחת ביום במבוגרים מתחת לגיל 65. הרופא שלך יכול להעלות את המינון עד למקסימום של 20 מ"ג ליום או להוריד אותו עד למינימום של 5 מ"ג ליום בהתאם לתגובתך לטיפול. למבוגרים בגיל 65 ומעלה, המנה ההתחלתית הינה 5 מ"ג פעם אחת ביום.

### אין לעבור על המנה המומלצת.

יש לבלוע טבליה אחת עם כוס מים. ניתן ליטול את התרופה עם או בלי אוכל.

### משך הטיפול:

קח ברינטליקס למשך הזמן שהרופא ממליץ. המשך לקחת ברינטליקס גם אם לוקח זמן לפני שהנך מרגיש כל שיפור במצבך. יש להמשיך בנטילת התרופה עד שהרופא יורה להפסיק.

**אם נטלת בטעות מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה** פנה מיד לרופאך או לחדר המיון של בית החולים הקרוב ביותר, והבא אריזת התרופה והטבליות הנותרות איתך. עליך לפעול כך גם אם אינך חש כל השפעה או אי נוחות. סימנים למינון יתר הם סחרחורת, בחילה, שלשול, אי נוחות בבטן, עקצוץ בכל הגוף, ישנוניות והסמקה.

**אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרוש**, קח את המנה הבאה בזמן הרגיל. אין לקחת מנה כפולה על מנת לפצות על המנה ששכחת.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

### אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

## 4. תופעות לוואי:

כמו בכל תרופה, השימוש בברינטליקס עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן. באופן כללי, תופעות הלוואי שנצפו היו בחומרה נמוכה עד בינונית והתרחשו במהלך השבועיים הראשונים לטיפול. התופעות היו זמניות בדרך כלל ולא הביאו להפסקת הטיפול. דווח על תופעות הלוואי הבאות בשכיחות המפורטות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד – (very common) תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה

- בחילה
- תופעות לוואי שכיחות (common) תופעות שמופיעות ב 10 - 1 משתמשים מתוך 100
- שלשול, עצירות, הקאה
- סחרחורת
- עקצוץ בכל הגוף
- ירידה בתיאבון
- חלומות לא נורמליים

- תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) תופעות שמופיעות ב 10 - 1 משתמשים מתוך 1,000
- חריקת שיניים
- הסמקה
- הזעות לילה

תופעות לוואי אשר שכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)  
- סינדרום סרטונין (ראה סעיף 2)

סיכון מוגבר לשברים בעצמות נצפה במטופלים המשתמשים בתרופות מסוג זה.

אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

## 5. איך לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

**תנאי אחסון:** אין לאחסן בטמפרטורה העולה על 30 °C.

אין להשליך תרופות לאשפה הביתית או לביוב. שאל את הרוקח כיצד להשליך תרופות שאינן משתמש בהן יותר. אמצעים אילו יעזרו להגנה על הסביבה.

## 6. מידע נוסף

**נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:**

mannitol (E421), microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, hypromellose, Macrogol 400 **5 mg:** titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), **10 mg:** titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172), **15 mg:** titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E 172), **20 mg:** titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172).

### כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה

**5 מ"ג:** טבליה מצופה ורודה בצורת שקד ובגודל 8.4 x 5 מ"מ, מסומנת עם "TL" בצד אחד ו "5" בצד השני.  
**10 מ"ג:** טבליה מצופה צהובה בצורת שקד ובגודל 8.4 x 5 מ"מ, מסומנת עם "TL" בצד אחד ו "10" בצד השני.  
**15 מ"ג:** טבליה מצופה כתומה בצורת שקד ובגודל 8.4 x 5 מ"מ, מסומנת עם "TL" בצד אחד ו "15" בצד השני.  
**20 מ"ג:** טבליה מצופה אדומה בצורת שקד ובגודל 8.4 x 5 מ"מ, מסומנת עם "TL" בצד אחד ו "20" בצד השני.

הטבליות באריזת בליסטר של 7, 14 ו 28 טבליות. ייתכן ולא כל גדלי האריזה משווקים.

**בעל הרישום וכתובתו:** לונדבק ישראל בע"מ, דרך השלום 4, ת.ד. 7382 ת"א  
[Israel@lundbeck.com](mailto:Israel@lundbeck.com)

**שם היצרן וכתובתו:** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark

**עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך:** 04/2015

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:

Brintellix 5 mg: 153 72 34152 00/01

Brintellix 10 mg: 153 73 34155 00/01

Brintellix 15 mg: 153 74 34156 00/01

Brintellix 20 mg: 153 75 34157 00/01

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.