

Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält Vortioxetinlactat entsprechend 20 mg Vortioxetin.

1 Tropfen enthält 1 mg Vortioxetin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder Tropfen enthält 4,25 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

Klare, nahezu farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangs- und empfohlene Dosis von Brintellix® bei Erwachsenen unter 65 Jahren beträgt 10 mg Vortioxetin einmal täglich.

Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg Vortioxetin einmal täglich erhöht oder auf minimal 5 mg Vortioxetin einmal täglich gesenkt werden.

5 mg entsprechen 5 Tropfen.
10 mg entsprechen 10 Tropfen.
15 mg entsprechen 15 Tropfen.
20 mg entsprechen 20 Tropfen.

Nachdem die Depressionssymptome abgeklungen sind, wird zur Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirkung eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten empfohlen.

Beendigung der Behandlung

Patienten, die mit Brintellix® behandelt werden, können die Einnahme des Arzneimittels abrupt beenden, ohne dass eine schrittweise Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die niedrigste wirksame Dosis von 5 mg Vortioxetin einmal täglich sollte bei Patienten ≥ 65 Jahren immer als die Anfangsdosis

verwendet werden. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten ≥ 65 Jahren mit Dosen über 10 mg Vortioxetin einmal täglich behandelt werden; hierfür liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Inhibitoren

Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann bei gleichzeitiger Anwendung eines starken CYP2D6-Inhibitors (z.B. Bupropion, Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) eine niedrigere Dosierung von Vortioxetin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Cytochrom-P450-Induktoren

Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Breitband-Cytochrom-P450-Induktor (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) eine Dosisanpassung von Vortioxetin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brintellix® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Brintellix® ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tropfen zum Einnehmen können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Tropfen können mit Wasser, Saft oder anderen Getränken gemischt werden, die keinen Alkohol enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Brintellix® wird nicht für die Behandlung der Depression bei Patienten im Alter unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Vortioxetin in dieser Altersgruppe nicht erwiesen ist (siehe Abschnitt 4.2). Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit anderen Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Be-

handlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko bei der Anwendung von Antidepressiva. Deshalb sollte eine Behandlung mit Brintellix® bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder bei Patienten mit instabiler Epilepsie vorsichtig eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung sollte bei allen Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten oder bei denen die Häufigkeit der Krampfanfälle zunimmt, beendet werden.

Serotonin-Syndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom

Unter Behandlung mit Brintellix® können ein Serotonin-Syndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom, beides potenziell lebensbedrohende Erkrankungen, auftreten. Das Risiko für Serotonin-Syndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom erhöht sich mit gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Wirkstoffen (einschließlich Triptanen), Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich MAO-Hemmern), Antipsychotika und sonstigen Dopaminantagonisten. Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Anzeichen und Symptomen eines Serotonin-Syndroms oder eines malignen neuroleptischen Syndroms überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms schließen Änderungen des psychischen Zustands (z.B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z.B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abweichungen (z.B.

Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Hyperreflexie, Koordinationsstörungen) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) ein. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Brintellix® umgehend abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Manie/Hypomanie

Brintellix® sollte bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet und bei allen Patienten, die in eine manische Phase übergehen, abgesetzt werden.

Hämorrhagie

Anormale Blutungen, wie z. B. Ekchymosen, Purpura und sonstige hämorrhagische Ereignisse, wie z. B. gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen, wurden in seltenen Fällen in Verbindung mit der Anwendung von Antidepressiva mit serotonerger Wirkung (SSRI, SNRI) berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Antikoagulanzen und/oder Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Acetylsalicylsäure [ASS]) (siehe Abschnitt 4.5), und bei Patienten mit bekannten Blutungsneigungen/-störungen.

Hyponatriämie

Hyponatriämie, vermutlich infolge unzureichender antidiuretischer Hormonsekretion (SIADH), wurde selten in Zusammenhang mit der Anwendung von Antidepressiva mit serotonerger Wirkung (SSRI, SNRI) berichtet. Vorsicht ist geboten bei Risikopatienten, wie z. B. älteren Patienten, Patienten mit Leberzirrhose oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen zu Hyponatriämie führen. Bei Patienten mit symptomatischer Hyponatriämie sollte das Absetzen von Brintellix® in Betracht gezogen und eine angemessene medizinische Intervention eingeleitet werden.

Ältere Patienten

Daten zur Anwendung von Brintellix® bei älteren Patienten mit Episoden einer Major Depression sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Patienten ≥ 65 Jahren mit Dosen von mehr als 10 mg Vortioxetin einmal täglich behandelt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Daten für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Vortioxetin wurde nicht an Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält eine geringe Menge Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Einzeldosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vortioxetin wird extensiv über die Leber metabolisiert, primär durch Oxidation katalysiert von CYP2D6 und in geringerem Ausmaß von CYP3A4/5 und CYP2C9 (siehe Abschnitt 5.2).

Potenzielle Wirkung anderer Arzneimittel auf Vortioxetin

Irreversible nicht-selektive MAO-Hemmer
Aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom ist Vortioxetin in jeglicher Kombination mit irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmern kontraindiziert. Eine Behandlung mit Vortioxetin darf nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer eingeleitet werden. Nach dem Absetzen von Vortioxetin müssen mindestens 14 Tage vergangen sein, bevor eine Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer eingeleitet werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)

Die Kombination von Vortioxetin mit einem reversiblen und selektiven MAO-A-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, sollte das hinzugefügte Arzneimittel in minimaler Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Hinblick auf ein Serotonin-Syndrom angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)

Die Kombination von Vortioxetin mit einem schwachen, reversiblen und nicht-selektiven MAO-Hemmer, wie z. B. dem Antibiotikum Linezolid, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, sollte das hinzugefügte Arzneimittel in minimaler Dosierung und unter engmaschiger Überwachung im Hinblick auf ein Serotonin-Syndrom angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin)

Obwohl bei selektiven MAO-B-Hemmern von einem geringeren Risiko für ein Serotonin-Syndrom ausgegangen werden kann, als bei MAO-A-Hemmern, sollte die Kombination aus Vortioxetin und irreversiblen MAO-B-Hemmern, wie z. B. Selegilin oder Rasagilin, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf ein Serotonin-Syndrom erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonerge Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung (z. B. Tramadol, Sumatriptan und andere Triptane) kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.4).

Johanniskraut

Die gleichzeitige Anwendung von Antidepressiva mit serotonerger Wirkung und pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut

(*Hypericum perforatum*) enthalten, kann zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Serotonin-Syndrom, führen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen

Antidepressiva mit serotonerger Wirkung können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen können [z. B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRI, SNRI), Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion, Tramadol] (siehe Abschnitt 4.4).

EKT (Elektrokrampftherapie)

Es liegt keine klinische Erfahrung mit dem gleichzeitigen Einsatz von Vortioxetin und EKT vor; deshalb ist Vorsicht geboten.

CYP2D6-Inhibitoren

Die Vortioxetin-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) erhöhte sich um das 2,3-fache bei gleichzeitiger Anwendung von Vortioxetin 10 mg/Tag mit Bupropion (einem starken CYP2D6-Inhibitor 150 mg zweimal täglich) für 14 Tage bei gesunden Probanden. Die gleichzeitige Anwendung führte zu einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen, wenn Bupropion zu Vortioxetin hinzugefügt wurde, als wenn Vortioxetin zu Bupropion hinzugefügt wurde. Abhängig vom Ansprechen des jeweiligen Patienten kann eine niedrigere Vortioxetin-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn ein starker CYP2D6-Inhibitor (z. B. Bupropion, Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) zur Behandlung mit Vortioxetin hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Inhibitoren und CYP2C9-Inhibitoren

Bei zusätzlicher Gabe von Vortioxetin zu einer seit 6 Tagen laufenden Behandlung mit Ketoconazol 400 mg/Tag (ein CYP3A4/5- und P-Glykoprotein-Inhibitor) oder zu einer seit 6 Tagen laufenden Behandlung mit Fluconazol 200 mg/Tag (ein CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5-Inhibitor) an gesunde Probanden wurde eine 1,3-fache bzw. 1,5-fache Zunahme der Vortioxetin-AUC beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Wechselwirkungen bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telitromycin, Nefazodon, Conivaptan und zahlreicher HIV-Protease-Inhibitoren) mit CYP2C9-Inhibitoren (wie Fluconazol und Amiodaron) bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern (siehe Abschnitt 5.2) wurde nicht speziell untersucht; es wird jedoch davon ausgegangen, dass es dadurch zu einer stärker erhöhten Vortioxetin-Exposition bei diesen Patienten kommt, verglichen mit dem moderaten Effekt, der oben beschrieben wurde.

Bei gesunden Probanden wurde keine hemmende Wirkung einer Einzeldosis von 40 mg Omeprazol (CYP2C19-Inhibitor) auf die Pharmakokinetik von Vortioxetin-Mehrfachdosen beobachtet.

Cytochrom-P450-Induktoren

Bei zusätzlicher Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Vortioxetin an gesunde Probanden zu einer seit 10 Tagen laufenden Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag (ein Breitband-Induktor der CYP-Isozyme), wurde eine Abnahme der AUC von Vortioxetin um 72 % beobachtet. Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, wenn ein Breitband-Cytochrom-P450-Induktor (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) zur Behandlung mit Vortioxetin hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Alkohol

Bei gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Ethanol (0,6 g/kg) mit Einzeldosen von 20 mg oder 40 mg Vortioxetin an gesunde Probanden wurden im Vergleich zu Placebo keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vortioxetin oder Ethanol und keine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Funktion beobachtet. Während der Behandlung mit Antidepressiva ist der Konsum von Alkohol jedoch nicht ratsam.

Acetylsalicylsäure

Bei gesunden Probanden wurde keine Wirkung von Mehrfachdosen Acetylsalicylsäure 150 mg/Tag auf die Pharmakokinetik von Mehrfachdosen Vortioxetin beobachtet.

Potenzielle Wirkung von Vortioxetin auf andere Arzneimittel**Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer**

Bei den INR-, Prothrombin- oder Plasma-R-/S-Warfarinwerten wurden im Anschluss an die zusätzliche Gabe von mehreren Dosen Vortioxetin und stabilen Warfarin-Dosierungen bei gesunden Probanden keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo beobachtet. Auch bei zusätzlicher Gabe von Acetylsalicylsäure 150 mg/Tag nach einer Behandlung mit mehreren Dosen Vortioxetin wurde bei gesunden Probanden keine signifikante hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation oder die Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure oder Salicylsäure im Vergleich zu Placebo beobachtet. Jedoch ist wie für andere serotonerge Arzneimittel Vorsicht geboten, wenn Vortioxetin in Kombination mit oralen Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern angewendet wird, da potenziell ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, das auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom-P450-Substrate

In vitro zeigte Vortioxetin kein relevantes Potenzial zur Inhibition oder Induktion von Cytochrom-P450-Isozymen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden Probanden wurde nach mehreren Dosen Vortioxetin für die Cytochrom-P450-Isozyme CYP2C19 (Omeprazol, Diazepam), CYP3A4/5 (Ethinylestradiol, Midazolam), CYP2B6 (Bupropion), CYP2C9 (Tolbutamid, S-Warfarin), CYP1A2 (Coffein) oder CYP2D6 (Dextromethorphan) keine inhibierende Wirkung beobachtet.

Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Für Vortioxetin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit einer 10-mg-Einzeldosis Diazepam keine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Funktion gegenüber Placebo beobachtet. Nach gleichzeitiger Anwendung von Vortioxetin mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Ethinylestradiol 30 µg/Levonorgestrel 150 µg) wurden im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Wirkungen bezüglich der Sexualhormonspiegel beobachtet.

Lithium, Tryptophan

Nach zusätzlicher Gabe mehrerer Dosen Vortioxetin an gesunde Probanden während einer Steady-State-Lithium-Exposition wurde keine klinisch relevante Wirkung beobachtet. Jedoch wurden verstärkte Wirkungen berichtet, wenn Antidepressiva mit serotonerger Wirkung zusammen mit Lithium oder Tryptophan angewendet wurden. Aus diesem Grund ist bei gleichzeitiger Anwendung von Vortioxetin mit diesen Arzneimitteln Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vortioxetin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die folgenden Symptome können nach Behandlung der Mutter mit serotonergen Arzneimitteln im fortgeschrittenen Schwangerschaftsverlauf bei dem Neugeborenen auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Überspanntheit, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten entweder auf Absetzerscheinungen oder auf eine übermäßige serotonerge Aktivität zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle setzten derartige Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer persistierenden pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Obwohl bisher in keiner Studie der Zusammenhang zwischen PPHN und einer Behandlung mit Vortioxetin untersucht wurde, kann dieses potenzielle Risiko aufgrund des Wirkmechanismus (Anstieg der Serotoninkonzentration) nicht ausgeschlossen werden.

Brintellix® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vortioxetin

aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden Daten am Tier zeigten, dass Vortioxetin/Vortioxetin-Metabolite in die Milch übergehen. Es ist davon auszugehen, dass Vortioxetin auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brintellix® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Brintellix® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten zeigten keine Wirkung von Vortioxetin auf die Fertilität, Spermaqualität oder das Paarungsverhalten (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte beim Menschen mit Arzneimitteln der verwandten pharmakologischen Antidepressiva-Klasse (SSRI), zeigten eine reversible Wirkung auf die Spermaqualität. Eine Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brintellix® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Für Patienten ist jedoch Vorsicht geboten, wenn sie am Verkehr teilnehmen oder gefährliche Maschinen bedienen, besonders zu Beginn der Behandlung mit Vortioxetin oder bei einer Dosisänderung.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit. Nebenwirkungen waren für gewöhnlich leicht oder mittelschwer und traten innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen auf. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen vorübergehend und führten gewöhnlich nicht zu einem Therapieabbruch. Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, traten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Tabelle 1

SYSTEMORGANKLASSE	HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNG
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl
	Nicht bekannt	Serotonin-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus, einschließlich generalisierter Pruritus
	Gelegentlich	Nächtliche Schweißausbrüche

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ältere Patienten

Für Dosen ≥ 10 mg Vortioxetin einmal täglich war die Studien-Abbruchrate bei Patienten ≥ 65 Jahren erhöht.

Für Dosen von 20 mg Vortioxetin einmal täglich waren die Inzidenzen für Übelkeit und Obstipation höher bei Patienten ≥ 65 Jahren (42 % bzw. 15 %) als bei Patienten < 65 Jahren (27 % bzw. 4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Sexuelle Dysfunktion

In klinischen Studien wurde die sexuelle Dysfunktion anhand der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) bewertet. Dosen von 5 bis 15 mg zeigten keinen Unterschied gegenüber Placebo. Die 20 mg Dosis Vortioxetin hingegen war mit einem Anstieg der therapiebedingten sexuellen Dysfunktion (TESD) assoziiert (siehe Abschnitt 5.1).

Klasseneffekt

Epidemiologische Studien, hauptsächlich durchgeführt an Patienten ab einem Alter von 50 Jahren, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Patienten, die ein Arzneimittel aus verwandten pharmakologischen Klassen von Antidepressiva (SSRIs oder TCAs) erhielten. Der Mechanismus hinter diesem Risiko ist unbekannt und es ist nicht bekannt, ob dieses Risiko auch für Vortioxetin relevant ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für
Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D – 53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu einer Vortioxetin-Überdosierung vor.

Die Einnahme von Vortioxetin im Dosisbereich von 40 bis 75 mg verursachte eine Verstärkung der folgenden Nebenwirkungen: Übelkeit, posturaler Schwindel, Diarrhö, abdominale Beschwerden, generalisierter Pruritus, Somnolenz und Hitzegefühl.

Bei einer Überdosierung sollten die Behandlung der klinischen Symptome und eine entsprechende Überwachung erfolgen. Es wird eine medizinische Nachsorge in einem spezialisierten Umfeld empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika; andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX26

Wirkmechanismus

Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus von Vortioxetin mit dessen direkter Modulation der serotonergen Rezeptoraktivität und Hemmung des Serotonin-(5-HT)-Transporters zusammenhängt. Prä-klinische Daten zeigen, dass Vortioxetin ein 5-HT₃-, 5-HT₇- und 5-HT_{1D}-Rezeptorantagonist, ein partieller 5-HT_{1B}-Rezeptoragonist, ein 5-HT_{1A}-Rezeptoragonist ist und den 5-HT-Transporter hemmt, was zur Modulation der Neurotransmission in verschiedenen Systemen führt, die vorrangig das Serotonin-, wahrscheinlich aber auch das Norepinephrin-, Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin- sowie das GABAerge und Glutamaterge System umfassen. Es wird davon ausgegangen, dass diese multimodale Aktivität für die in Tierstudien beobachteten antidepressiven und Anxiolytika-ähnlichen Wirkungen und die Verbesserung der kognitiven Funktion, des Lernens und Gedächtnisses verantwortlich ist. Der genaue Beitrag der individuellen Targets für das beobachtete pharmakodynamische Profil bleibt jedoch unklar, und es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Daten aus Tierstudien direkt auf Menschen extrapoliert werden.

Es wurden zwei Positronenemissionstomographie (PET)-Studien am Menschen unter Verwendung von 5-HT-Transporterliganden (¹¹C-MADAM oder ¹¹C-DASB) durchgeführt, um die 5-HT-Transporterbelegung im Gehirn über verschiedene Dosisstufen hinweg zu quantifizieren. Die mittlere 5-HT-Transporterbelegung in den Raphe-Kernen betrug ungefähr 50 % bei 5 mg/Tag, 65 % bei 10 mg/Tag und stieg auf über 80 % bei 20 mg/Tag.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vortioxetin wurde in einem klinischen Programm untersucht, das mehr als 6.700 Patienten umfasste, von denen mehr als 3.700 in Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) zu Episoden einer Major Depression mit Vortioxetin behandelt wurden. Es wurden zwölf doppelblinde, placebokontrollierte 6-/8-wöchige Studien mit fixer Dosierung durchgeführt, um die Kurzzeitwirksamkeit von Vortioxetin bei Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten) zu untersuchen. Die Wirksamkeit von Vortioxetin wurde an mindestens einer Dosisgruppe in 9 der 12 Studien durch eine Differenz gegenüber Placebo von mindestens 2 Punkten des Summenscores der Montgomery und Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) oder Hamilton Depression Rating Scale 24 Item (HAM-D₂₄) nachgewiesen. Dies wurde durch klinische Relevanz belegt, gezeigt anhand des Verhältnisses von Respondern und Remission sowie der Verbesserung des Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) Scores. Die Wirksamkeit von Vortioxetin erhöhte sich mit steigender Dosis.

Der Effekt aus den einzelnen Studien wurde durch eine Metaanalyse (MMRM) der durchschnittlichen Änderung des MADRS-Summenscore gegenüber Baseline in Woche 6/8 in placebokontrollierten Kurzzeitstudien an Erwachsenen bestätigt. In der Metaanalyse der Studien war die gesamte durchschnittliche Differenz gegenüber Placebo statistisch signifikant: -2,3 Punkte ($p = 0,007$), -3,6 Punkte ($p < 0,001$) und -4,6 Punkte ($p < 0,001$) für die Dosierung 5, 10 bzw. 20 mg/Tag. Die Dosierung 15 mg/Tag unterschied sich in der Metaanalyse nicht von Placebo; die durchschnittliche Differenz gegenüber Placebo betrug jedoch -2,6 Punkte. Die Wirksamkeit von Vortioxetin wird durch die gepoolte Responderanalyse bestätigt, in der der Responderanteil für Vortioxetin zwischen 46 % und 49 % betrug, gegenüber 34 % für Placebo ($p < 0,01$; NRI-Analyse).

Darüber hinaus war Vortioxetin im Dosisbereich 5–20 mg/Tag nachweislich wirksam hinsichtlich des breiten Spektrums an depressiven Symptomen (bewertet anhand der Verbesserung in allen MADRS Einzel-Item-Scores).

Die Wirksamkeit von 10 oder 20 mg Vortioxetin/Tag wurde weiterhin in einer 12-wöchigen, doppelblinden Vergleichsstudie mit flexibler Dosierung gegenüber 25 oder 50 mg/Tag Agomelatin an Patienten mit Episoden einer Major Depression

gezeigt. Vortioxetin war Agomelatin statistisch signifikant überlegen, gemessen als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores und belegt durch die klinische Relevanz anhand der Anteile an Respondern und Remission sowie der Verbesserung im CGI-I.

Aufrechterhaltung

Die Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirksamkeit wurde in einer Studie zur Rezidiv-Prävention nachgewiesen. Patienten in Remission nach einer anfänglichen 12-wöchigen Open-Label-Phase mit Vortioxetin wurden randomisiert und erhielten entweder Vortioxetin 5 bzw. 10 mg/Tag oder Placebo und wurden während einer doppelblinden Phase über mindestens 24 Wochen (24 bis 64 Wochen) auf Rezidive hin beobachtet. Vortioxetin war hinsichtlich des primären Endpunkts, der Zeit bis zum Wiederauftreten von Episoden einer Major Depression, mit einer Hazard Ratio von 2,0 gegenüber Placebo überlegen ($p = 0,004$); das heißt, dass das Risiko für ein Rezidiv in der Placebogruppe 2-mal höher war als in der Vortioxetin-Gruppe.

Ältere Patienten

In einer 8-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit fixer Dosierung an älteren Patienten mit Depression (im Alter von ≥ 65 Jahren, $n = 452$, von denen 156 mit Vortioxetin behandelt wurden) war Vortioxetin 5 mg/Tag, gemessen anhand der Verbesserung der MADRS- und HAM-D₂₄-Summenscores gegenüber Placebo überlegen. Die mit Vortioxetin beobachtete Wirkung betrug einen Unterschied von 4,7 Punkten im MADRS-Summscore in Woche 8 (MMRM-Analyse) gegenüber Placebo.

Patienten mit schwerer Depression oder Depression und ausgeprägten Angstsymptomen

Bei Patienten mit schwerer Depression (MADRS-Summscore ≥ 30 zur Baseline) und bei depressiven Patienten mit ausgeprägten Angstsymptomen (HAM-A-Summscore ≥ 20 zur Baseline) zeigte Vortioxetin außerdem Wirksamkeit in den Kurzzeitstudien an Erwachsenen (die gesamte durchschnittliche Differenz des MADRS-Summscore gegenüber Placebo in Woche 6/8 reichte von einem Unterschied von 2,8 bis 7,3 Punkten bzw. 3,6 bis 7,3 Punkten (MMRM-Analyse)). In der speziellen Studie an älteren Patienten war Vortioxetin ebenfalls wirksam.

Die Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirksamkeit wurde bei dieser Patientenpopulation auch in der Langzeit-Studie zur Rezidivprävention nachgewiesen.

Wirkungen von Vortioxetin auf die Scores des „Digit Symbol Substitution Test“ (DSST), des „University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment“ (UPSA) (objektive Bewertungen) und des „Perceived Deficits Questionnaire“ (PDQ) und des „Cognitive and Physical Functioning Questionnaire“ CPFQ (subjektive Bewertungen)

Die Wirksamkeit von Vortioxetin (5-20 mg/Tag) bei Patienten mit Episoden einer Major Depression wurde in 2 placebokontrollier-

ten Kurzzeitstudien an Erwachsenen und 1 placebokontrollierten Kurzzeitstudie an älteren Patienten untersucht.

Vortioxetin hatte im „Digit Symbol Substitution Test“ (DSST) eine statistisch signifikante Wirkung gegenüber Placebo im Bereich von $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) bis 4,26 ($p < 0,0001$) in den beiden Studien an Erwachsenen und $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) in der Studie an älteren Patienten. In der Meta-Analyse (ANCOVA, LOCF) der mittleren Veränderung gegenüber Baseline im DSST (Anzahl der korrekten Symbole in allen drei Studien) unterschied sich Vortioxetin von Placebo ($p < 0,05$) mit einer standardisierten Effektstärke von 0,35. Bei Anpassung an die Veränderung im MADRS zeigte der Gesamtscore in der Meta-Analyse derselben Studien, dass Vortioxetin sich von Placebo ($p < 0,05$) mit einer standardisierten Effektstärke von 0,24 unterschied.

Eine Studie bewertete die Wirkung von Vortioxetin auf die funktionale Kapazität gemessen mit dem „University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment“ (UPSA). Vortioxetin unterschied sich statistisch von Placebo mit einem Ergebnis von 8,0 für Vortioxetin gegenüber 5,1 Punkten für Placebo ($p = 0,0003$).

In einer Studie war Vortioxetin bei der subjektive Bewertung Placebo überlegen, gemessen unter Verwendung des „Perceived Deficits Questionnaire“ mit dem Ergebnis von -14,6 für Vortioxetin und -10,5 für Placebo ($p = 0,002$). Vortioxetin unterschied sich bei der subjektiven Bewertung nicht von Placebo gemessen unter Verwendung des „Cognitive and Physical Functioning Questionnaire“, mit einem Ergebnis von -8,1 für Vortioxetin gegenüber -6,9 für Placebo ($p = 0,086$).

Verträglichkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Vortioxetin wurde in Kurz- und Langzeitstudien über den Dosisbereich von 5 bis 20 mg/Tag hinweg erwiesen. Informationen zu Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Vortioxetin hat die Inzidenz von Schlaflosigkeit oder Somnolenz im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

In klinischen, placebokontrollierten Kurz- und Langzeitstudien wurden potenzielle Absetzsymptome nach einem abrupten Abbruch der Behandlung mit Vortioxetin systematisch evaluiert. Bei der Inzidenz oder Art der Absetzsymptome nach entweder einer Kurzzeitbehandlung (6–12 Wochen) oder einer Langzeitbehandlung (24–64 Wochen) mit Vortioxetin wurde kein klinisch relevanter Unterschied gegenüber Placebo festgestellt.

Die Inzidenz der gemäß Selbsteinschätzung berichteten sexuellen Nebenwirkungen war in klinischen Kurzzeit- und Langzeitstudien mit Vortioxetin gering und ähnlich wie bei Placebo. In Studien unter Verwendung des ASEX-Fragebogens (Arizona Sexual Experience Scale, ASEX) zeigten die Inzidenz der behandlungsbedingten sexuellen Dys-

funktion (Treatment-Emergent Sexual Dysfunction, TESD) und der ASEX-Summscore bei Dosen von 5 bis 15 mg/Tag Vortioxetin keinen klinisch relevanten Unterschied gegenüber Placebo für die Symptome der sexuellen Dysfunktion. Bei der Dosis von 20 mg/Tag wurde im Vergleich zu Placebo ein TESD-Anstieg verzeichnet (ein Inzidenz-Unterschied von 14,2 %, 95 %iges KI [1,4; 27,0]).

Vortioxetin hatte im Vergleich zu Placebo in Kurz- und Langzeitstudien keine Wirkung auf das Körpergewicht, die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

In klinischen Studien wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen an Leber oder Niere beobachtet.

Vortioxetin zeigte bei Patienten mit Episoden einer Major Depression keine klinisch signifikante Wirkung auf EKG-Parameter, darunter die QT-, QTc-, PR- und QRS-Intervalle. In einer ausführlichen QTc-Studie an gesunden Probanden mit Dosierungen von bis zu 40 mg täglich wurde kein Potenzial für eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brintellix® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zu Episoden einer Major Depression bei Kindern im Alter von < 7 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brintellix® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zu Episoden einer Major Depression bei Kindern im Alter von 7 bis 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vortioxetin wird nach oraler Gabe langsam, aber gut resorbiert und erreicht innerhalb von 7 bis 11 Stunden die maximale Plasmakonzentration. Nach Mehrfachdosierung von 5, 10, oder 20 mg/Tag wurden durchschnittliche C_{max} -Werte von 9 bis 33 ng/ml beobachtet. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 75 %. Eine Wirkung von Nahrung auf die Pharmakokinetik wurde nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V_{ss}) beträgt 2.600 l, was auf eine umfassende extravaskuläre Verteilung hindeutet. Die Plasmaproteinbindung von Vortioxetin ist hoch (98 bis 99 %) und scheint unabhängig von der Vortioxetin-Plasmakonzentration zu sein.

Biotransformation

Vortioxetin wird extensiv über die Leber metabolisiert, primär durch Oxidation katalysiert von CYP2D6 und in geringerem

Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung



Ausmaß von CYP3A4/5 und CYP2C9 und nachfolgende Glucuronsäure-Konjugation.

In Interaktionsstudien wurde kein hemmender oder induzierender Effekt von Vortioxetin für die CYP-Isozyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4/5 beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Vortioxetin ist ein schwaches P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor.

Der Hauptmetabolit von Vortioxetin ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit und orale Clearance beträgt 66 Stunden bzw. 33 l/h. Ungefähr 2/3 der inaktiven Vortioxetin-Metabolite werden in den Urin ausgeschieden und ca. 1/3 in den Stuhl. Nur vernachlässigbare Mengen Vortioxetin werden in den Stuhl ausgeschieden. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden in ungefähr 2 Wochen erreicht.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik-Daten sind im untersuchten Dosisbereich (2,5 bis 60 mg/Tag) linear und zeitunabhängig.

In Übereinstimmung mit der Halbwertszeit beträgt der Akkumulationsindex 5 bis 6, basierend auf einer AUC_{0-24h} im Anschluss an Mehrfachdosierungen von 5 bis 20 mg/Tag.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Nach Mehrfachdosierungen mit 10 mg/Tag stieg die Exposition gegenüber Vortioxetin bei älteren gesunden Patienten (Alter ≥ 65 Jahre; $n = 20$) im Vergleich zu jüngeren gesunden Kontrollstudienteilnehmern (Alter ≤ 45 Jahre) um bis zu 27 % (C_{max} und AUC). Die niedrigste wirksame Dosis von 5 mg Vortioxetin einmal täglich sollte bei Patienten ≥ 65 Jahren immer als die Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei der Verordnung von Dosen über 10 mg Vortioxetin einmal täglich an ältere Patienten ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Die Gabe einer Einzeldosis 10 mg Vortioxetin führte bei einer gemäß Cockcroft-Gault-Formel eingestuften Nierenfunktionsstörung (leicht, mittelschwer oder schwer; $n = 8$ pro Gruppe) zu einem moderaten Expositionsanstieg (um bis zu 30 %) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium ging nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Vortioxetin nur ein kleiner Bruchteil von Vortioxetin während einer Dialyse verloren (AUC und C_{max} waren 13 % bzw. 27 % geringer; $n = 8$). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Nach Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Vortioxetin wurde keine Auswirkung einer leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Kriterien A oder B; $n = 8$ pro Gruppe) auf die Pharmakokinetik

von Vortioxetin beobachtet (AUC-Veränderungen $< 10\%$). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Vortioxetin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden und es ist Vorsicht geboten, wenn Vortioxetin bei der Behandlung dieser Patienten angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

CYP2D6-Genotypen

Die Vortioxetin-Plasmakonzentration war bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern ungefähr doppelt so hoch wie bei extensiven Metabolisierern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/2C9-Inhibitoren bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern könnte potentiell zu einer höheren Exposition führen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei ultraschnellen CYP2D6-Metabolisierern lag die Plasmakonzentration bei 10 mg Vortioxetin/Tag zwischen denen von extensiven Metabolisierern bei 5 mg/Tag und 10 mg/Tag.

Wie bei allen Patienten kann, abhängig vom Ansprechen des jeweiligen Patienten, eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verabreichung von Vortioxetin in Studien zur allgemeinen Toxizität an Mäusen, Ratten und Hunden war hauptsächlich mit ZNS-bezogenen klinischen Anzeichen verbunden. Dazu gehörten Speichelfluss (Ratte und Hund), Erweiterung der Pupillen (Hund) und zwei Fälle von Krämpfen bei Hunden im Studienprogramm zur allgemeinen Toxizität. Unter Berücksichtigung einer maximal empfohlenen therapeutischen Dosis von 20 mg/Tag wurde ein No-Effect-Level für Krämpfe mit einer entsprechenden Sicherheitsspanne von 5 ermittelt. Die Zielorgan-toxizität beschränkte sich auf Nieren (Ratten) und Leber (Mäuse und Ratten). Die Veränderungen an den Nieren von Ratten (Glomerulonephritis, Obstruktion der Nierentubuli, kristallines Material im Nierentubulus) und in der Leber von Mäusen und Ratten (hepatozelluläre Hypertrophie, Hepatozytennekrose, Gallengang-Hyperplasie, kristallines Material in den Gallengängen) wurden bei Expositionen beobachtet, die mehr als das 10-fache (Mäuse) und 2-fache (Ratten) der beim Menschen empfohlenen maximalen therapeutischen Dosis von 20 mg/Tag betragen.

Diese Befunde waren hauptsächlich auf einen Nager-spezifischen Vortioxetin-bezogenen Verschluss der Nierentubuli bzw. des Gallengangs mit kristallinem Material zurückzuführen und das Risiko für den Menschen wird als gering eingeschätzt.

Vortioxetin war in einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Standard-Tests nicht genotoxisch.

Basierend auf konventionellen Karzinogenitätsstudien über einen Zeitraum von 2 Jahren an Mäusen oder Ratten wird für Vortioxetin kein Karzinogenitätsrisiko für den Menschen angenommen.

Vortioxetin hatte bei Ratten keine Wirkung auf Fertilität, Paarungsverhalten, Fortpflan-

zungsorgane oder Spermienmorphologie und -motilität. Bei Ratten oder Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung von Vortioxetin nachgewiesen, jedoch wurde eine Reproduktionstoxizität hinsichtlich der Wirkungen auf das Gewicht des Fetus und eine verzögerte Ossifikation bei Ratten unter einer 10-fachen Exposition gegenüber der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen maximalen therapeutischen Dosis von 20 mg/Tag beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden bei Kaninchen unter subtherapeutischer Exposition beobachtet.

In einer prä- und postnatalen Studie an Ratten wurde Vortioxetin mit einer erhöhten Mortalität der Jungen, reduzierter Körpergewichtszunahme und verzögerter Entwicklung der Jungen in Verbindung gebracht, bei Dosierungen, die zu keiner maternalen Toxizität führten und bei damit verbundenen Expositionen, die den beim Menschen im Anschluss an die Gabe von Vortioxetin 20 mg/Tag erreichten Expositionen ähnlich waren (siehe Abschnitt 4.6).

Vortioxetin-Metabolite gingen bei Ratten in die Milch über (siehe Abschnitt 4.6).

In Studien zur Toxizität an jungen Ratten stimmten alle behandlungsbezogenen Befunde mit den bei erwachsenen Tieren beobachteten Befunden überein.

Der Wirkstoff Vortioxetinhydrobromid ist als PBT-Substanz (persistent, bioakkumulativ und toxisch; fischgefährdend) klassifiziert. Wenn Vortioxetin jedoch durch den Patienten wie empfohlen angewendet wird, kann das Risiko für die aquatische und terrestrische Umwelt als vernachlässigbar eingeschätzt werden (Hinweise zur Entsorgung siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex
Ethanol (96 %)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch sind die Tropfen innerhalb von 8 Wochen aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml in einer braunen Glasflasche mit Tropfer (LD-Polyethylen) und kindergesichertem Schraubverschluss (Polypropylen). Packung mit 1 Glasflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/891/036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. PACKUNGSGRÖSSEN

15 ml
15 ml (Klinikpackung)

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
20457 Hamburg
Telefon: + 49-40-23649-0
Fax: + 49-40-23649-255
e-mail: germany@lundbeck.com

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt