

PIXI-VERSION af anbefalingerne for farmakologisk behandling af unipolar depression

Pixi-versionen indeholder centrale anbefalinger fra baggrundsnotatet fra den Nationale Rekommandationsliste (NRL).

Indikation for medicinsk behandlingskrævende unipolar depression bør følge relevante behandlingsvejledninger. En grundig udredning, diagnose, vurdering af depressionens sværhedsgrad samt individuel vurdering af den enkelte patient er forudsætning for igangsættelse af lægemiddelbehandling. Med henblik på indikation for behandling henvises der fx til behandlingsvejledning vedrørende medicinsk behandling af unipolar depression blandt voksne udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Medicinsk behandling af unipolar depression med antidepressiva kan ikke stå alene, men bør ske sideløbende med tilbud om støttende samtale/samtaleterapi. Sundhedsstyrelsen udgav i 2016 en National Klinisk Retningslinje for den ikke-medicinske behandling af unipolar depression hvori der kan findes en række faglige anbefalinger.

Der er ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus i anbefalingerne.

Hvad betyder rekommandationerne?

REKOMMANDERET

Lægemidlet, vurderes mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe.

Lægemidler, der er "rekommanderede" vurderes at være ligeværdige.

REKOMMANDERET I SÆRLIGE TILFÆLDE

a) I tilfælde, hvor der er "rekommanderede" lægemidler: det vurderes at lægemidlet ikke er ligeværdigt med "rekommanderede" lægemidler, men ikke mere skadeligt end gavnligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe.

b) I tilfælde, hvor der ikke er "rekommanderede" lægemidler: det vurderes usikkert, om lægemidlet er mere gavnligt end skadeligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe.

Lægemidler, der er "rekommanderede i særlige tilfælde", er ikke nødvendigvis ligeværdige.

IKKE REKOMMANDERET

Lægemidlet, vurderes mere skadeligt end gavnligt for de fleste patienter i forhold til ingen behandling med lægemidler fra denne lægemiddelgruppe eller i forhold til lægemidler, som er "rekommanderede" eller "rekommanderede i særlige tilfælde".

Lægemidler, der er "ikke rekommanderede", er ikke nødvendigvis ligeværdige.

Den Nationale Rekommandationsliste er udarbejdet af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg og omfatter lægemidler, som i udgangspunktet kan iværksættes i almen praksis.

Læs om metoden bag den Nationale Rekommandationsliste samt hele baggrundsnotatet for rekommandationerne og referencer på www.irf.dk.

SSRI

Lægemiddel Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval Kommentarer

REKOMMANDERET

Sertralin	50 mg (50 mg – 100 mg)	NNT for sertralin er estimeret til 8. Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Escitalopram	10 mg (10 mg – 20 mg)	NNT for escitalopram er estimeret til 8. Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Citalopram	20 mg (20 mg – 40 mg)	NNT for citalopram er estimeret til 10. Opmærksomhed henledes på risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval

REKOMMANDERET I SÆRLIGE TILFÆLDE

Fluoxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	NNT for fluoxetin er estimeret til 10. Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med fluoxetin Opmærksomhed henledes på potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Paroxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	NNT for paroxetin er estimeret til 7. Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med paroxetin Opmærksomhed henledes på potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Fluvoxamin	100 mg (100 mg – 200 mg)	NNT for fluvoxamin er estimeret til 8. Patienter som ikke responderer tilfredsstillende på rekommanderede lægemidler kan forsøges behandlet med fluvoxamin Opmærksomhed henledes på potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval

SNRI

Lægemiddel Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval Kommentarer

REKOMMANDERET

Venlafaxin	75 mg (75 mg – 300 mg)	NNT for venlafaxin er estimeret til 7. Opmærksomheden henledes på potentiel QTc-forlængelse samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion
Duloxetin	60 mg (60 mg – 120 mg)	NNT for duloxetin er estimeret til 7. Opmærksomheden henledes på potentielle interaktioner samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion

NaSSA

Lægemiddel Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og
i parentes sædvanligt dosisinterval Kommentarer

REKOMMANDERET

Mirtazapin 15 mg (15 mg – 45 mg) NNT for mirtazapin er estimeret til 6

REKOMMANDERET I SÆRLIGE TILFÆLDE

Mianserin 30 mg (30 mg – 90 mg) Det har ikke været muligt at estimere NNT for mianserin. Det er har ikke været muligt at belyse alle fokuserede spørgsmål vedrørende mianserin, herunder respons af mianserin i forhold til ingen farmakologisk behandling. Mianserin kan forsøges anvendt i de tilfælde, hvor mirtazapin ikke kan anvendes eller ikke har givet tilfredsstillende effekt

NaRI

Lægemiddel Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og
i parentes sædvanligt dosisinterval Kommentarer

REKOMMANDERET I SÆRLIGE TILFÆLDE

Reboxetin (tablet) 8 mg (8 mg – 12 mg) NNT for reboxetin er estimeret til 13. Reboxetin har klinisk relevant effekt, men effekten er beskedent. Sikkerheden og patientrelevante bivirkninger ved reboxetin ikke er tilstrækkeligt belyst. Reboxetin kan forsøges anvendt i de tilfælde, hvor det ikke har været muligt at opnå tilfredsstillende effekt med et rekommanderet lægemiddel

Melatoninagonister

Lægemiddel Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og
i parentes sædvanligt dosisinterval Kommentarer

REKOMMANDERET

Agomelatin (tablet) 25 mg (25 mg – 50 mg) NNT for agomelatin er estimeret til 8. Agomelatin er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion og forsigtighed skal udvises ved patienter med nedsat nyrefunktion. Leverfunktion bør kontrolleres ved opstart og jævnlige derefter

Andre antidepressiva med modulerende virkning på serotonin-systemet

Lægemiddel Sædvanlig daglig begyndelsesdosis og
i parentes sædvanligt dosisinterval Kommentarer

REKOMMANDERET

Vortioxetin 10 mg (5 mg – 20 mg) NNT for vortioxetin er estimeret til 8

Produktinformation

Brintellix® vortioxetin.

Indehaver af markedsføringstilladelsen: H.Lundbeck A/S.

Indikation: Behandling af moderate til svære depressive episoder hos voksne.

Dosering*: Startdosis og den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Brintellix er 10 mg vortioxetin en gang dagligt til voksne under 65 år. Afhængigt af den enkelte patients respons kan denne dosis øges til maksimalt 20 mg vortioxetin en gang dagligt eller nedsættes til mindst 5 mg vortioxetin en gang dagligt. Når symptomerne på depression har fortaget sig, anbefales det at fortsætte behandlingen i mindst 6 måneder for at fastholde det antidepressive respons. Patienter, der behandles med vortioxetin, kan umiddelbart ophøre med behandlingen uden behov for gradvis nedtrapning af dosis. Den mindste virksomme dosis på 5 mg vortioxetin en gang dagligt bør altid anvendes som startdosis til patienter \geq 65 år. Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter \geq 65 år med doser over 10 mg vortioxetin en gang dagligt. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at give en lavere dosis vortioxetin, ved samtidig behandling med potente CYP2D6-hæmmere. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at justere dosis af vortioxetin ved samtidig behandling med en bred CYP-induktor. Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af nyre- eller leverfunktion. Sikkerheden og virkningen af Brintellix hos børn i alderen 7 til 11 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Brintellix bør ikke anvendes til unge i alderen 12 til 17 år med moderate til svære depressive episoder, da virkningen ikke er påvist. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Samtidig anvendelse af non-selektive monoaminoxidasehæmmere eller selektive MAO-A-hæmmere. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler*:** Brintellix anbefales ikke til behandling af depression hos børn i alderen 7 til 11 år, da vortioxetins sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Bør ikke anvendes til unge i alderen 12 til 17 år med moderate til svære depressive episoder, da virkningen ikke er påvist. Generelt svarede bivirkningsprofilen hos unge til den, der ses hos voksne. Dog blev der hos unge indberettet hyppigere forekomster af hændelser med abdominalsmerter og selvmordstanker end hos voksne. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord. Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil der kan ses bedring. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan øges i de tidlige stadier af remission. Patienter med selvmordsrelaterede hændelser i anamnesen og patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En metaanalyse af placebokontrollerede kliniske studier med antidepressiva hos voksne patienter med psykiatriske lidelser viste en øget risiko for selvmordsrelateret adfærd hos patienter under 25 år, der blev behandlet med antidepressiva, sammenlignet med placebo. Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogrupper, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og efter dosisændring. Patienter (og deres omsorgspersoner) skal informeres om nødvendigheden af overvågning for forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsrelateret adfærd eller selvmordstanker samt unormal adfærd og om, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår. Antidepressiva indebærer en potentiel risiko for krampeanfald. Derfor bør behandling med vortioxetin indledes med forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen eller med ustabil epilepsi. Behandlingen skal seponeres hos patienter, der udvikler krampeanfald, eller som får en øget anfaldsfrekvens. Under behandling med vortioxetin kan der forekomme serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom, som er potentielt livstruende tilstande. Risikoen for disse syndromer øges ved samtidig anvendelse af serotonerge stoffer, lægemidler, der hæmmer serotonin metabolisme, antipsykotika og andre dopaminantagonister. Patienterne bør kontrolleres for symptomer på serotonergt syndrom og malignt neuroleptikasyndrom. Symptomerne på et serotonergt syndrom omfatter ændringer i mental tilstand, autonom ustabilitet, neuromuskulære forstyrrelser og/eller gastrointestinale symptomer. Hvis disse symptomer opstår, skal behandlingen med vortioxetin afbrydes med det samme og symptomatisk behandling indledes. Vortioxetin bør anvendes med forsigtighed til patienter med mani/hypomani i anamnesen og seponeres, hvis patienten er på vej ind i en manisk fase. Patienter, der behandles med antidepressiva, herunder vortioxetin, kan også opleve følelser af aggression, vrede, agitation og irritabilitet. Tilstand og sygdomsstatus bør følges tæt. Patienter (og disses omsorgspersoner) skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår aggressiv/agiteret adfærd eller disse tilstande forværrer. Blødningsforstyrrelser såsom ekchymose, purpura og andre blødningshændelser såsom gastrointestinale eller gynækologiske blødning er blevet indberettet i sjældne tilfælde i forbindelse med brug af antidepressiva med serotonerg virkning, herunder vortioxetin. SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning, og denne risiko kan potentielt også gælde for vortioxetin. Forsigtighed tilrådes hos patienter, der tager antikoagulantia og/eller lægemidler med kendt påvirkning af trombocytfunktionen samt hos patienter med blødningstendens/ blødningsforstyrrelser. I forbindelse med brug af antidepressiva med serotonerg effekt er der indberettet sjældne tilfælde af hyponatriæmi, som formentlig skyldes uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon. Forsigtighed tilrådes hos patienter i risikogrupper såsom ældre, patienter med levercirrose eller patienter, der er i samtidig behandling med lægemidler, der kan forårsage hyponatriæmi. Det bør overvejes at seponere vortioxetin hos patienter med symptomatisk hyponatriæmi og iværksætte passende intervention. Der er indberettet mydriasis i forbindelse med brugen af antidepressiva, herunder vortioxetin. Denne pupiludvidende effekt kan potentielt medvirke til at indsnævre øjets vinkel, hvilket resulterer i forhøjet intraokulært tryk og vinkellukningsglaukom. Forsigtighed tilrådes ved ordination af vortioxetin til patienter med forhøjet intraokulært tryk eller med risiko for akut snærvinklet glaukom. Der foreligger begrænsede data om anvendelse af Brintellix til ældre patienter med moderate til svære depressive episoder. Forsigtighed tilrådes derfor ved behandling af patienter \geq 65 år med doser over 10 mg vortioxetin en gang dagligt. Da patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er sårbar, og da der foreligger begrænsede data vedrørende brugen af Brintellix i disse underpopulationer, tilrådes forsigtighed ved behandling af disse patienter. **Interaktioner*:** Andre lægemidlers potentielle påvirkning af vortioxetin: På grund af risikoen for serotonergt syndrom er vortioxetin kontraindiceret i enhver kombination med irreversible ikke-selektive MAO-hæmmere. Vortioxetin må ikke initieres før mindst 14 dage efter seponering af en irreversibel ikke-selektiv MAO-hæmmer. Vortioxetin skal seponeres mindst 14 dage før start på behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer. Kombination af vortioxetin med en reversibel og selektiv MAO-A-hæmmer som moclobemid er kontraindiceret. Kombination af vortioxetin med en svag reversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer som

antibiotikummet linezolid er kontraindiceret. Selv om risikoen for serotonergt syndrom forventes at være lavere med selektive MAO-B-hæmmere end med MAO-A-hæmmere, skal der udvises forsigtighed ved kombination af vortioxetin og irreversible MAO-B-hæmmere. Tæt monitorering for serotonergt syndrom er nødvendig ved samtidig brug. Samtidig behandling med serotonerge lægemidler f.eks. opioider og triptaner, kan medføre serotonergt syndrom. Samtidig brug af antidepressiva med serotonerg virkning og naturlægemidler, der indeholder perikon, kan medføre en øget forekomst af bivirkninger inklusive serotonergt syndrom. Antidepressiva med serotonerg virkning kan sænke krampetærsklen. Forsigtighed tilrådes ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan sænke krampetærsklen [f.eks. antidepressiva, antipsykotika, mefloquin, bupropion og tramadol]. Der er ingen klinisk erfaring med ECT og samtidig administration af vortioxetin. Forsigtighed tilrådes. Eksponeringen for vortioxetin steg med faktor 2,3 målt som areal under kurven ved samtidig administration af vortioxetin 10 mg/dag og bupropion 150 mg to gange dagligt i 14 dage hos raske forsøgspersoner. Co-administration resulterede i en højere forekomst af bivirkninger, når bupropion blev føjet til vortioxetin, end når vortioxetin blev føjet til bupropion. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at give en lavere dosis vortioxetin ved tilføjelse af potente CYP2D6-hæmmere til behandling med vortioxetin. CYP3A4-hæmmere og CYP2C9-hæmmere: Når vortioxetin blev tilføjet efter administration af ketoconazol 400 mg/dag i 6 dage eller af fluconazol 200 mg/dag i 6 dage til raske forsøgspersoner, observeredes en stigning på henholdsvis faktor 1,3 og 1,5 i AUC for vortioxetin. Dosisjustering er ikke nødvendig. Der ses ingen hæmmende virkning af 40 mg omeprazol som enkelt-dosis på vortioxetins farmakokinetiske egenskaber efter gentagne doser hos raske forsøgspersoner. Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere og CYP2C9-hæmmere til patienter med nedsat CYP2D6-metabolisme er ikke undersøgt specifikt, men forventes at føre til en betydeligt øget eksponering for vortioxetin hos denne patientgruppe sammenlignet med den moderate effekt beskrevet ovenfor. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at give en lavere dosis vortioxetin, hvis en stærk hæmmer af CYP3A4 eller CYP2C9 administreres samtidigt til patienter med nedsat CYP2D6-metabolisme. Når en enkelt dosis på 20 mg vortioxetin blev tilføjet efter administration af rifampicin 600 mg/dag i 10 dage til raske forsøgspersoner, observeredes en formindskelse på 72 % i AUC for vortioxetin. Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at justere dosis af vortioxetin, hvis en bred CYP-induktor føjes til behandling med vortioxetin. Efter co-administration af en enkelt-dosis af vortioxetin på 20 mg eller 40 mg og en enkelt-dosis ethanol (0,6 g/kg) til raske forsøgspersoner observeredes ingen påvirkning af hverken vortioxetins eller ethanolens farmakokinetik eller signifikant nedsættelse af kognitiv funktion sammenholdt med placebo. Indtagelse af alkohol må dog frarådes under antidepressiv behandling. Hos raske forsøgspersoner observeredes ingen virkning af gentagne doser acetylsalicylsyre 150 mg/dag på farmakokinetikken efter gentagne doser vortioxetin. Vortioxetins potentielle påvirkning af andre lægemidler: Der ses ingen signifikante påvirkninger sammenholdt med placebo af INR, protrombin eller plasma-R/S warfarin efter administration af gentagne doser vortioxetin sammen med stabile doser warfarin hos raske forsøgspersoner. Der ses heller ingen signifikant hæmmende virkning på trombocyttaggregation eller farmakokinetikken af acetylsalicylsyre eller salicylsyre sammenholdt med placebo, når acetylsalicylsyre 150 mg/dag blev administreret til raske forsøgspersoner efter gentagne doser vortioxetin. Der bør dog udvises forsigtighed, når vortioxetin kombineres med orale antikoagulantia eller trombocytthæmmende lægemidler, da den potentielle risiko for blødninger, der kan henføres til en farmakodynamisk interaktion, kan være øget. In vitro udviste vortioxetin ikke relevant potentiale på hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. Efter gentagne doser vortioxetin til raske forsøgspersoner ses der ikke hæmmende virkninger på CYP-isoenzymerne CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9, CYP1A2 eller CYP2D6. Der ses ingen farmakodynamiske interaktioner. Der ses ingen signifikant nedsættelse af den kognitive funktion i forhold til placebo efter samtidig administration af vortioxetin og en enkelt dosis diazepam på 10 mg. Der ses ingen signifikant påvirkning i forhold til placebo af niveauet af kønshormoner efter co-administration af vortioxetin og et oralt kontraceptivum af kombinationstypen. Der ses ingen klinisk relevant effekt efter administration af gentagne doser vortioxetin til raske forsøgspersoner, eksponeret for lithium ved steady state. Der foreligger dog rapporter om forstærket virkning, hvis der samtidig gives antidepressiva med serotonerg virkning og lithium eller tryptophan, og forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig brug af vortioxetin og disse lægemidler. Der findes indberetninger om falsk positive resultater i enzymimmunanalyser for metadon i urin hos patienter, som har taget vortioxetin. Der skal udvises forsigtighed ved fortolkningen af positive resultater fra urinbaserede narkotikatests, og bekræftelse ved hjælp af en alternativ analyseteknik (f.eks. kromatografiske metoder) bør overvejes. **Fertilitet, graviditet og amning*:** Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vortioxetin til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte, hvis mødre har taget serotonerge lægemidler sidst i graviditeten: vejrtrækningsbesvær, cyanose, apnø, krampeanfald, ustabil temperatur, besvær med at spise, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, spjætten, irritabilitet, letargi, konstant gråd, døsighed og søvnbesvær. Disse symptomer kan enten skyldes abstinenssymptomer eller overdreven serotonerg virkning. I de fleste tilfælde indtraf disse komplikationer umiddelbart eller kort tid (<24 timer) efter fødslen. Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-antidepressiva under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for PERSISTERENDE PULMONAL HYPERTENSION hos den Nyfødte (PPHN). Selv om der ikke foreligger studier af forbindelsen mellem PPHN og behandling med vortioxetin, kan den potentielle risiko ikke udelukkes i betragtning af den relaterede virkningsmekanisme (øgning af serotoninkoncentrationer). Brintellix bør kun gives til gravide kvinder, hvis de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. Observationsdata giver evidens for øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for en SSRI eller SNRI i måneden forud for fødslen. Der er ikke foretaget studier af sammenhængen mellem vortioxetinbehandling og postpartum blødning, men der er en potentiel risiko i betragtning af den pågældende virkningsmekanisme. De tilgængelige data fra dyrestudier viser, at vortioxetin/dets metabolitter udskilles i mælk. Det forventes, at vortioxetin udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Brintellix seponeres/ undgås, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Fertilitetsstudier af vortioxetin hos han- og hunrotter viste ingen påvirkning af fertilitet, sæd kvalitet eller parringsadfærd. Der er indberettet tilfælde af reversibel påvirkning af sæd kvaliteten hos mennesker for beslægtede antidepressiva (SSRI). Påvirkning af human fertilitet er endnu ikke observeret. **Trafik-**

farlighed*: Brintellix påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da bivirkninger som svimmelhed er blevet rapporteret, bør patienterne imidlertid udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener farlige maskiner - især ved behandlingsstart og dosisændring. **Bivirkninger***: *Meget almindelige* ($\geq 1/10$): Kvalme. *Almindelige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Unormale drømme, svimmelhed, diarré, obstipation, opkastning, pruritus herunder generaliseret pruritus, hyperhidrose. *Ikke almindelige* ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Flushing, nattige svæddrød. *Sjældne* ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$): Mydriasis (som kan føre til akut snærvinklet glaukom. *Ikke kendt*: Hyperprolactinæmi, anafylaktisk reaktion, serotonergt syndrom, hovedpine, hyponatriæmi, blødning (herunder kontusion, ekkymose, epistaxis, gastrointestinal eller vaginal blødning), urticaria, udslæt, insomni, agitation, aggression Klasseeffekt: Epidemiologiske studier hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og oppefter, viser en øget risiko for knoglebrud hos patienter i behandling med farmakologisk beslægtede antidepressiva (SSRI'er eller TCA'er). Mekanismen bag dette er ukendt, og det vides ikke, om denne risiko også er relevant for vortioxetin. Generelt svarede vortioxetins bivirkningsprofil hos unge i alderen 12-17 år til den, der ses hos voksne. Dog blev der hos unge indberettet hyppigere forekomster af hændelser med abdominalmerter og selvmordstanker end hos voksne. **Overdosering**: Indtagelse af vortioxetin i kliniske studier inden for dosisområdet 40 mg-75 mg har medført forstærkning af følgende bivirkninger: kvalme, postural svimmelhed, diarré, abdominalgener, generaliseret pruritus, døsigthed og flushing. Erfaringen efter markedsføringen vedrører hovedsageligt overdosering på op til 80 mg. I størstedelen af tilfældene blev ingen symptomer eller milde symptomer rapporteret. De hyppigst rapporterede symptomer var kvalme og opkastning. Der er begrænset erfaring med overdosering af vortioxetin over 80 mg. Efter doseringer, der er mange gange højere end det terapeutiske dosisområde, er tilfælde af krampeanfald og serotonergt syndrom blevet rapporteret. Overdosering bør håndteres med behandling af de kliniske symptomer og passende monitorering. Medicinsk opfølgning på specialafdeling anbefales. **Pakninger og priser**: Filmovertrukne tabletter 5 mg: 28 stk.; 10 mg: 28 stk.; 98 stk.; 15 mg: 28 stk.; 20 mg: 28 stk.; 98 stk. Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk. **Udlevering**: **B Tilskud**: Generelt klausuleret tilskud. **De med * mærkede afsnit er omskrevet/ forkortet i forhold til det af EMA godkendte produktresumé dateret 09/2021. Produktresumét kan vederlagsfrit rekvireres hos Lundbeck Pharma A/S, Ottilievæj 9, 2500 Valby.**

Produktinformation Cipramil® citalopram.

Indehaver af markedsføringstilladelsen: H.Lundbeck A/S.

Indikationer: Major Depression (ICD-10): Moderat til svær depressiv episode), inklusiv forebyggelse af periodisk depression. Panikangst. **Dosering**: Cipramil gives som én daglig dosis. Kan indtages på hvilken som helst tid af dagen uafhængigt af måltider. **Depression voksne**: Den sædvanlige dosis er 20 mg dagligt som en enkelt dosis. Dosis kan om nødvendigt øges op til 40 mg dagligt afhængigt af individuelt respons. **Panikangst voksne**: En enkelt dosis på 10 mg dagligt i den første uge anbefales inden dosis øges til 20 mg dagligt. Optimal dosis som regel 20-30 mg dagligt. Afhængigt af individuelt respons kan dosis øges til 40 mg dagligt. Beskeden dokumentation for effekt ud over 3-6 måneder. **Ældre patienter (> 65 år)**: Dosis bør reduceres til halvdelen af den anbefalede dosis, dvs. 10-20 mg dagligt. Den anbefalede maksimumdosis for ældre patienter er 20 mg dagligt. **Børn og unge under 18 år**: Cipramil bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. **Nedsat nyrefunktion**: Ved let til moderat nedsat nyrefunktion kan sædvanlige doser gives. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (creatinin clearance mindre end 30 ml/min). **Nedsat leverfunktion**: Hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion anbefales en initialdosis på 10 mg dagligt i de første to behandlingsuger. Afhængigt af responset kan dosis efterfølgende øges til 20 mg dagligt. Opmærksomhed og ekstra forsigtig dosistitering er anbefalet hos patienter med svært nedsat leverfunktion. **Patienter med ringe CYP2C19 metabolisme**: En initialdosis på 10 mg dagligt anbefales i de første to behandlingsuger. Afhængigt af responset kan dosis efterfølgende øges til 20 mg dagligt. **Varighed af behandling**: Den antidepressive effekt og effekten på panikangst sætter som regel ind efter 2-4 uger. Behandling med antidepressiva er symptomatisk og skal derfor udstrækkes i tilstrækkelig lang tid, sædvanligvis i 6 måneder eller længere, for at forebygge recidiv. **Seponeringssymptomer set ved behandlingsophør med SSRI**: Pludselig seponering bør undgås. Ved seponering af behandling med citalopram bør dosis gradvist reduceres over mindst én til to uger for at nedsætte risikoen for seponeringssymptomer. Hvis der opstår meget generende symptomer i forbindelse med dosisreduktion eller seponering af behandling, kan det overvejes atter at give den tidligere ordnede dosis. Efterfølgende kan lægen seponere behandlingen ved en mere gradvis dosisreduktion. **Kontraindikationer**: Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Samtidig behandling med linezolid, medmindre der er udstyr tilgængeligt til tæt observation og kontrol af blodtrykket. Samtidig behandling med selegilin (i doser over 10 mg dagligt). Patienter med kendt QT-interval forlængelse, eller medfødt langt QT-syndrom. Kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet. Samtidig behandling med pimozid. Må ikke gives til patienter i behandling med MAO-hæmmere (inkl. selegilin) i doser over 10 mg dagligt. Må ikke gives i 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer eller efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer (RIMA) i det tidsrum, der er angivet for den anvendte RIMA. Der må ikke gives en MAO-hæmmer i 7 dage efter seponering af citalopram. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler**: Bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. Selvmordsrelateret adfærd og fjendtlighed blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt børn og unge behandlet med antidepressive midler i forhold til placebo. Hvis det alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Der mangler langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge mht. vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling. Enkelte patienter kan i begyndelsen reagere med intensiveret angst, aftager normalt i løbet af de første par uger. Det anbefales at starte med en lav dosis for at nedsætte risikoen for paradosal angst. Hyponatriæmi muligvis forårsaget af uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH), er rapporteret som en sjælden, uønsket reaktion ved brug af SSRI'er og reaktionen forsvinder sædvanligvis efter endt behandling. Risikoen synes at være højere for ældre kvinder. Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord. Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers

behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier. Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres Cipramil, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression. Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, er kendt for at have større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen. Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår. Brugen af SSRI'er/SNRI'ere er sat i forbindelse med udvikling af akatisi - karakteriseret ved en subjektiv ubehagelig eller besværet rastløshed og behov for at bevæge sig, ofte ledsaget af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Akatisi opstår oftest i løbet af de første uger af behandlingen. Det kan være skadeligt at øge dosis hos patienter, som udvikler symptomer på akatisi. Patienter med manio-depressiv sygdom kan opleve at gå over i en manisk fase. Behandling med citalopram bør seponeres, hvis patienten går over i en manisk fase. Der er potentiel risiko for udvikling af krampes ved anvendelse af antidepressiva. Citalopram bør seponeres hos patienter, der udvikler krampes. Behandling med citalopram bør undgås hos patienter med ustabil epilepsi, og patienter med velreguleret epilepsi bør overvåges nøje, hvis de behandles med citalopram. Citalopram bør seponeres, hvis hyppigheden af krampeanfald tiltager. Behandling med en SSRI'er kan påvirke blodglukosereguleringen hos patienter med diabetes. Dosering af insulin og/eller orale antidiabetika bør muligvis justeres. Der er i sjældne tilfælde rapporteret om serotonergt syndrom hos patienter i behandling med SSRI'ere. En kombination af symptomer, heriblandt agitation, tremor, myoklonus og hyperpyreksi, kan være tegn på udvikling af denne tilstand. Behandlingen med citalopram skal omgående seponeres, og symptomatisk behandling iværksættes. Citalopram må ikke anvendes sammen med lægemidler med serotonerg virkning, såsom sumatriptan eller andre triptaner, tramadol, oxitriptan og tryptophan. Kutan blødningsstid og blødningsanomalier i form af ekkymoser, gynækologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud og slimhinder er observeret under behandling med SSRI'ere. Forsigtighed tilrådes hos patienter i SSRI behandling, især hvis de samtidigt indtager aktive stoffer, der er kendt for at påvirke trombocytfunktionen, eller andre aktive stoffer, der kan øge risikoen for blødninger, og hos patienter med kendte blødningsforstyrrelser. Forsigtighed tilrådes ved kombination af ECT med SSRI. Samtidig indtagelse af citalopram og naturlægemidler indeholdende prikbladet perikon kan medføre øget risiko for bivirkninger. Derfor skal disse ikke tages samtidigt. I starten af behandlingen kan der forekomme søvnløshed og rastløshed, som kan afhjælpes ved dosisjustering. Ved behandling af psykotiske patienter med depressive episoder kan de psykotiske symptomer tiltage. Seponeringssymptomer ved ophør af SSRI behandling er almindelige ved behandlingsophør især ved pludselig seponering. Det tilrådes derfor at seponere citalopram gradvist over en periode på flere uger eller måneder efter patientens behov. SSRI og SNRI kan give symptomer på seksuel dysfunktion. Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI. Citalopram kan forårsage en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet. Tilfælde af QT-interval forlængelse og ventrikulær arytmi, herunder torsade de pointes, er blevet rapporteret efter markedsføringen. Dette gælder især for kvindelige patienter, patienter med hypokalæmi, præeksisterende QT-forlængelse eller andre hjertesygdomme. Forsigtighed tilrådes hos patienter med signifikant bradykardi, eller hos patienter med nylig akut myokardieinfarkt eller dekomenseret hjertesvigt. Elektrolytforstyrrelser som hypokalæmi og hypomagnesiæmi øger risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres inden behandling med citalopram startes. Hvis patienter med stabil hjertesygdom behandles, bør EKG evaluering overvejes inden behandlingen startes. Hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandling med citalopram, bør man seponere behandlingen og udføre EKG. SSRI'ere inklusive citalopram kan have en effekt på pupilstørrelsen, som kan resultere i mydriasis. Denne mydriatiske effekt kan potentielt forstærke øjenvinklen, hvilket kan føre til forhøjet intraokulært tryk og snærvinklet glaukom, især hos prædisponerede patienter. Citalopram skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med snærvinklet glaukom eller med tidligere glaukom. **Hjælpestoffer**: Tabletterne indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes ved arveligt galactoseintolerans, total laktosemangel eller glucose/galactosemalabsorption. **Interaktioner**: **Kontraindicerede kombinationer**: Samtidig behandling med MAO-hæmmere er kontraindiceret (både non-selektive og selektive MAO-A (moclobemid)) pga. risiko for alvorlige bivirkninger, bl.a. serotonergt syndrom. Der er observeret alvorlige og undertiden fatale reaktioner hos patienter der behandles med en SSRI'er i kombination med en MAO-hæmmer, inkl. den irreversible MAO-hæmmer selegilin og de reversible MAO-hæmmere linezolid og moclobemid og hos patienter, som for nylig har afsluttet en SSRI-behandling og er begyndt på en behandling med en MAO-hæmmer. I nogle tilfælde er der set symptomer svarende til serotonergt syndrom. Symptomer på en interaktion med den aktive substans og en MAO-hæmmer er bl.a. hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige, hurtige forandringer i de vitale tegn og ændret mental tilstand inkl. forvirring, irriterabilitet og alvorlig agitation, der kan udvikle sig til delirium og koma. Der er ikke blevet udført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier mellem citalopram og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet. Additiv effekt af citalopram og disse lægemidler kan ikke udelukkes. Derfor er samtidig administration af citalopram med lægemidler, der forlænger QT-intervallet, såsom klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (fx fentiazin derivater, pimozid, haloperidol), tricykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (fx sparflaxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin, malaria behandling, især halofantrin), visse antihistaminer (astemizol, mizolastine) osv. er kontraindiceret. Samtidig indtagelse af pimozid og citalopram forårsagede en gennemsnitlig forlængelse i QTc intervallet på ca. 10 msec. På grund af den interaktion der blev konstateret ved en lav dosis pimozid, er samtidig indtagelse af citalopram og pimozid kontraindiceret. En farmakokinetisk / farmakodynamisk interaktionsundersøgelse med samtidig indtagelse af citalopram 20 mg dagligt og selegilin 10 mg dagligt (en selektiv MAO-B hæmmer)

viste ingen kliniske relevante interaktioner. Samtidig indtagelse af citalopram og selegrin (i doser over 10 mg dagligt) er kontraindiceret. *Der bør udvises forsigtighed ved kombinationsbehandling med følgende lægemidler:* Samtidig administration med serotonerge lægemidler kan føre til serotonergt syndrom. Der er ikke fundet farmakodynamiske interaktioner i kliniske undersøgelser, hvor citalopram er givet samtidigt med lithium. Der er imidlertid observeret øget virkning af SSRI'ere ved samtidig behandling med lithium eller tryptophan, og derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af citalopram og disse lægemidler. Regelmæssig kontrol af lithiumværdier skal fortsættes som vanligt. Samtidig indtagelse af serotonerge lægemidler (fx tramadol, sumatriptan) kan medføre øget risiko for 5-HT relaterede bivirkninger. Indtil der foreligger flere oplysninger, anbefales det ikke at anvende citalopram samtidigt med 5-HT antagonister, såsom sumatriptan og andre triptaner. Der kan forekomme dynamiske interaktioner mellem SSRI'ere og naturlægemidler indeholdende prikbladet perikon (*hypericum perforatum*), hvilket kan medføre øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.4). Farmakokinetiske interaktioner er ikke undersøgt. *Alkohol:* Der er ikke vist farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner mellem citalopram og alkohol. Det er imidlertid ikke tilrådeligt at indtage alkohol og citalopram samtidigt. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler, der forårsager hypokaliæmi/hypomagnesiæmi, da disse tilstande øger risikoen for maligne arytmier. SSRI kan nedsætte krampetærsklen. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af andre lægemidler, der kan nedsætte krampetærsklen (fx antidepressiva (SSRI'ere), antipsykotika (thioxanthenoler og butyrofenoner), mefloquin, bupropion og tramadol). Citalopram metaboliseres til demethylcitalopram via CYP2C19, CYP3A4 og CYP2D6 isoenzymer af cytokrom P450 systemet. At citalopram metaboliseres af mere end ét CYP betyder, at der er meget lille risiko for farmakokinetiske interaktioner ved samtidig indtagelse af citalopram og andre lægemidler i klinisk praksis. Cimetidin forårsagede moderat øgning i det gennemsnitlige steady-state niveau af citalopram. Forsigtighed tilrådes i kombination med cimetidin. Samtidig administration af escitalopram (den aktive enantiomer af citalopram) med omeprazol 30 mg én gang daglig resulterede i moderat øgning i plasmakoncentrationerne af escitalopram. Der bør således udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse med CYP2C19 hæmmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, flvoxamine, lanzoprazol, ticlopidin) eller cimetidin. Det kan blive nødvendigt at reducere dosis af citalopram eller monitorering af bivirkningerne ved samtidig behandling. En interaktionsundersøgelse med samtidig indtagelse af citalopram og metoprolol viste en fordobling af koncentrationen af metoprolol, men ingen statistisk signifikant øgning i metoprolols virkning på blodtryk og hjerterytme hos raske frivillige forsøgspersoner. Forsigtighed tilrådes ved samtidig anvendelse af metoprolol og citalopram. Dosisjustering kan være nødvendig. Citalopram er en svag hæmmer af CYP2D6. Forsigtighed anbefales når citalopram gives sammen med lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6 og som har et smalt terapeutisk indeks fx flecaicid, propafenon og metoprolol. For antidepressiva (fx clomipramin, imipramin, nortriptylin og amitriptylin) eller antipsykotika (fx risperidon, thioridazin og haloperidol) der hovedsageligt metaboliseres via CYP2D6, bør der udvises forsigtighed, når de gives sammen med citalopram. Dosisjustering kan være nødvendig. **Graviditet og amning:** Må imidlertid ikke anvendes under graviditet, medmindre der er absolut nødvendigt og kun efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici. Bør ikke anvendes i ammeperioden. Citalopram udskilles i modermælken. **Trafikfarlighed:** Citalopram påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter skal informeres om dette og gøres opmærksom på, at deres evne til at køre bil eller betjene maskiner kan være nedsat. **Bivirkninger:** Bivirkninger ses hyppigst i løbet af de første 1-2 uger af behandlingen og de fleste forsvinder som regel ved fortsat behandling. *Meget almindelige (>10%):* Agitation, nervøsitet, sløvhed (søvntrang), søvnløshed, tremor, svimmelhed, hovedpine, unormal akkommodation, palpitationer, mundtørhed, kvalme, obstipation, øget svedtendens, asteni. *Almindelige (1-10%):* Nedsat appetit, vægttab, øget appetit, nedsat libido, unormal orgasme (kvinder), angst, forvirring, apati, nedsat koncentrationsevne, sæde drømme, hukommelsestab, paræstesi, søvnforstyrrelser, migræne, smagsforstyrrelser, koncentrationsforstyrrelse, synsforstyrrelser, tinnitus, takykardi, hypotension, hypertension, ortostatisk hypotension, gaben, rhinit, sinuit, diarré, opkastning, dyspepsi, mavesmerter, flatulens, pruritus, udslett, myalgi, artralgi, vandladningsbesvær, impotens, ejakulationsforstyrrelser, manglende ejakulation, dysmenoré, træthed, pyreksi. *Ikke almindelige (0,1-10%):* Overfølsomhed, vægtøgning, aggression, depersonalisation, hallucinationer, mani, eufori, øget libido, besvimelse, kramper, ekstrapyramidale forstyrrelser, bradykardi, hoste, urticaria, alopeci, fotosensibilitet, purpura, urinretention, metrorragi (kvinder), ødemer, utilpashed. *Sjældne (0,1-0,01%):* vasopressinhyperssekretion (Schwartz-Bartters syndrom/SIADH), hyponatriæmi, krampeanfald (grand mal anfald), dyskinesi, psykomotorisk rastløshed/akatisi, blødning, hepatit. *Meget sjældne (<0,01%):* Anafylaktisk reaktion, angioødemer, galaktorié. **Overdosering:** Fatale tilfælde efter overdosering med citalopram alene er rapporteret, men i de fleste tilfælde med dødelig udgang var der samtidig overdosering med andre lægemidler. Følgende symptomer er set ved overdosering med citalopram: Kramper, sløvhed (søvntrang), takykardi, bradykardi, (QT-forlængelse, QRS-forlængelse), hypotension, hypertension, hjertestop, grenblok, koma, kvalme, opkastning, tremor, serotonergt syndrom, agitation, svimmelhed, mydriasis, torsade de pointes, stupor, svedtendens, cyanose, hyperventilation og atrie og ventrikulær arytmie. Der findes ingen kendt specifik antidot til citalopram. Der skal gives symptomatisk og understøttende behandling. Brug af aktivt kul, osmotisk virkende laksantia (såsom natriumsulfat) og maveudtømmning bør overvejes. Patienten skal intuberes ved bevidsthedsforstyrrelse. EKG og vitale funktioner skal monitoreres. EKG monitorering anbefales i tilfælde af overdosering hos patienter med kongestiv hjertesvigt/bradyarytmier, hos patienter i samtidig behandling med QT-forlængende lægemidler, eller hos patienter med ændret metabolisme, f.eks. nedsat leverfunktion. **Pakninger og priser:** Filmovertrukne tabletter 10 mg: 28 stk., 100 stk.; 20 mg: 28 stk., 56 stk., 100 stk.; 30 mg: 28 stk., 100 stk.; 40 mg: 28 stk., 56 stk., 100 stk. Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk. **Udlevering:** B. **Tilskud:** Generelt tilskud. **Produktinformationen er forkortet/omskrevet i forhold til det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé dateret 15. september 2020.** **Produktresuméet kan vederlagsfrit rekvireres hos Lundbeck Pharma A/S, Ottilievæj 9, 2500 Valby.**

Produktinformation

Ciprallex® escitalopram.

Indehaver af markedsføringstilladelsen: H.Lundbeck A/S.

Indikationer: Behandling af moderat til svær depressiv episode, panikangst med eller uden agorafobi, social-angst (socialfobi), generaliseret angst, obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD). **Dosering:** Sikkerheden ved doser over 20 mg (20 dråber) daglig er ikke klarlagt. Ciprallex indtages én gang daglig uafhængigt af måltider. Orale dråber, opløsning kan blandes med vand, appelsinjuice eller æblejuice. *Moderat til svær depressiv episode:* Normal dosis er 10 mg (10 dråber) én gang daglig. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til højst 20 mg (20 dråber) daglig. *Panikangst med eller uden agorafobi:* Initialt anbefales 5 mg (5 dråber) daglig i den første uge. Derefter øges dosis til 10 mg (10 dråber) daglig. Dosis kan øges til højst 20 mg (20 dråber) daglig afhængig af individuel respons. *Socialangst:* Normal dosis er 10 mg (10 dråber) én gang daglig. Afhængig af individuel respons kan dosis herefter nedsættes til 5 mg (5 dråber) eller øges til højst 20 mg (20 dråber) daglig. *Generaliseret angst:* Initialt doseres er 10 mg (10 dråber) én gang daglig. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til højst 20 mg (20 dråber) daglig. *Obsessiv-kompulsiv tilstand:* Initialt doseres er 10 mg (10 dråber) én gang daglig. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til højst 20 mg (20 dråber) daglig. *Ældre patienter (> 65 år):* Initialt doseres er 5 mg én gang daglig. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til 10 mg daglig. Effekten af Ciprallex på socialangst er ikke undersøgt hos ældre patienter. *Pædiatrisk population:* Ciprallex bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år. *Nedsat nyrefunktion:* Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Forsigtighed tilrådes hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (CLCR > 30 ml/min). *Nedsat leverfunktion:* Initialt anbefales en dosis på 5 mg (5 dråber) daglig i de første 2 uger af behandlingen hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til 10 mg (10 dråber) daglig. Forsigtighed og ekstra omhyggelig dosistitrering anbefales hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion. *Nedsat metabolisme via CYP2C19:* Til patienter, som vides at have nedsat metabolisme via CYP2C19, anbefales en initial dosis på 5 mg (5 dråber) daglig i de 2 første behandlingsuger. Afhængig af individuel respons kan dosis øges til 10 mg (10 dråber) daglig. *Seponeringssymptomer ved behandlingsophør:* Pludselig seponering bør undgås. Ved seponering bør dosis gradvist reduceres over mindst 1-2 uger for at nedsætte risikoen for seponeringssymptomer. Det kan overvejes atter at give den tidligere ordnede dosis og efterfølgende seponere behandlingen ved en mere gradvis dosisreduktion. **Kontraindikationer:** Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne; Samtidig behandling med non-selektive, irreversible monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) pga. risiko for serotonergt syndrom med agitation, tremor, hypertermi etc.; Samtidig behandling med escitalopram og reversible MAO-A hæmmere (som f.eks. moclobemid) eller den reversible, non-selektive MAO-hæmmer linezolid pga. risiko for serotonergt syndrom; Hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom; Ved samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler:** Følgende advarsler og forsigtighedsregler gælder for SSRI'ere som klasse: *Pædiatrisk population:* Bør ikke anvendes til behandling af pædiatrisk population. Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt pædiatrisk population behandlet med antidepressive midler i forhold til gruppen behandlet med placebo. Hvis det alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmords symptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos pædiatrisk population med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling. *Paradoksals angst:* Ved behandling af panikangst med antidepressiva kan enkelte patienter i begyndelsen reagere med intensiverede angstsymptomer. Denne paradoksale reaktion svinder normalt efter 2 ugers behandling. Det anbefales at starte behandlingen med en lav dosis for at reducere risikoen for denne reaktion. *Kramper:* Escitalopram skal seponeres, hvis en patient for første gang udvikler kramper, eller hvis frekvensen af anfald stiger (hos patienter, der tidligere har fået konstateret epilepsi). Behandling med SSRI'ere bør undgås hos patienter med ubehandlet epilepsi, og patienter med behandlet epilepsi bør overvåges nøje. *Mani:* SSRI'ere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere mani/hypomani. Behandling med SSRI'ere bør seponeres, hvis patienten udvikler symptomer på mani. *Diabetes:* Behandling med en SSRI'er kan påvirke glukosebalancen hos patienter med diabetes (hypoglykæmi eller hyperglykæmi). Dosering af insulin og/eller perorale antidiabetika bør muligvis justeres. *Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forværring:* Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Patienten bør følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier. Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres Ciprallex, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression. Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. Der er øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva. Der bør være tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår. *Akatisi/psykomotorisk rastløshed:* Brugen af SSRI'ere/SNRI'ere er sat i forbindelse med udvikling af akatisi, som oftest opstår i løbet af de første uger af behandlingen. Det kan være skadeligt at øge dosis hos patienter, som udvikler symptomer på akatisi. *Hyponatriæmi:* muligvis forårsaget af utilstrækkelig sekrektion af antidiuretisk hormon (SIADH), er i sjældne tilfælde rapporteret i forbindelse med brug af SSRI'ere. Ophører normalt ved seponering af SSRI behandlingen. Der bør udvises forsigtighed hos patienter i risikogruppen, f.eks. hos ældre eller cirrosepatienter, eller ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan forårsage hyponatriæmi. *Blødning:* Kutane blødningsanomalier i form af ekchymoser og purpura er observeret under behandling med SSRI'ere. SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning. Forsigtighed tilrådes hos patienter, der samtidig indtager perorale antikoagulantia eller lægemidler, der påvirker trombocytfunktionen

såvel som hos patienter med kendte blødningsforstyrrelser. ECT (*Elektrokonusiv terapi*): Forsigtighed tilrådes pga få kliniske erfaringer. *Serotonergt syndrom*: Forsigtighed tilrådes, hvis escitalopram anvendes sammen med lægemidler med serotonerg effekt. I sjældne tilfælde er der observeret serotonergt syndrom hos patienter, der indtager SSRI'ere samtidig med lægemidler med serotonerg effekt. Samtidig udvikling af symptomer som agitation, tremor, myoklonus og hypertermi, kan være tegn på serotonergt syndrom. I sådanne tilfælde skal behandlingen med SSRI'eren og lægemidlet med den serotonerge effekt seponeres øjeblikkeligt, og symptomatisk behandling iværksættes. *Prikbladet perikon*: Samtidig administration med naturlægemidler med prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) kan medføre øget risiko for bivirkninger. *Seponeringssymptomer set ved behandlingsophør*: Er almindelige ved behandlingsophør, især ved pludselig seponering. *Seksuel dysfunktion*: SSRI/SNRI kan give symptomer på seksuel dysfunktion. Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI. *Koronar hjertesygdom*: Pga begrænset klinisk erfaring tilrådes forsigtighed hos patienter med koronar hjertesygdom. *QT-interval-forlængelse*: Escitalopram kan forårsage en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet. Tilfælde af QT-intervalforlængelse og ventrikulær arytmier, herunder torsade de pointes, er blevet rapporteret efter markedsføringen, især hos kvindelige patienter, patienter med hypokalæmi, præeksisterende QT-forlængelse eller andre hjertesygdomme. Forsigtighed tilrådes hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med nylig akut myokardieinfarkt eller dekompenseret hjertesvigt. Elektrolytforstyrrelser øger risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres inden behandlingsinitiering. Hvis patienter med stabil hjertesygdom behandles, bør EKG evaluering overvejes inden behandlingsinitiering. Hvis der opstår tegn på hjertearytmier under behandling med escitalopram, bør man seponere behandlingen og udføre EKG. *Snærvinklet glaukom*: SSRI'ere inklusive escitalopram kan have en effekt på pupilstørrelsen, som kan resultere i mydriasis. Denne mydriatiske effekt kan potentielt forsnævre øjenvinklen, hvilket kan føre til forhøjet intraokulært tryk og snærvinklet glaukom, især hos prædisponerede patienter. Escitalopram skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med snærvinklet glaukom eller med tidligere glaukom. Ciprolex orale dråber indeholder små mængder ethanol (alkohol) på mindre end 100 mg pr. dosis. En dråbe indeholder 4,7 mg ethanol. *Interaktioner: Kontraindiceret kombinationsbehandling: Irreversible, non-selektive MAO-hæmmere*: Alvorlige reaktioner er observeret hos patienter, der behandles med en SSRI'er i kombination med en non-selektiv, irreversibel monoaminoxidasehæmmer (MAOI) og hos patienter, som for nylig har afsluttet en SSRI-behandling og er begyndt på en sådan MAOI-behandling. Escitalopram er kontraindiceret ved samtidig behandling med non-selektive, irreversibile MAO-I. Behandling med escitalopram kan påbegyndes 14 dage efter seponering af en irreversibel MAO-I. Behandling med en non-selektiv, irreversibel MAO-I kan tidligst påbegyndes 7 dage efter seponering af escitalopram. *Behandling med en reversibel, selektiv MAO-A hæmmer (moclobemid)*: På grund af risikoen for serotonergt syndrom er samtidig behandling med escitalopram og en MAO-A hæmmer såsom moclobemid kontraindiceret. Hvis en kombinationsbehandling viser sig at være nødvendig, bør behandlingen startes med den laveste anbefalede dosis, og klinisk monitorering bør iværksættes. Behandling med en reversibel, non-selektiv MAO-I (*linezolid*): Antibiotikummet linezolid er en reversibel, non-selektiv MAO-I og bør ikke gives til patienter i behandling med escitalopram. Hvis behandling er nødvendig, bør der gives lavest mulig dosis af begge præparater og foretages omhyggelig klinisk monitorering. *Behandling med en irreversibel, selektiv MAO-B hæmmer (selegilin)*: Der skal udvises forsigtighed ved kombinationsbehandling med selegilin (irreversibel MAO-B hæmmer), da der er risiko for udvikling af serotonergt syndrom. Selegilin doser på op til 10 mg daglig er indtaget samtidigt med racemisk citalopram uden problemer. *QT-intervalforlængelse*: Der er ikke blevet udført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier mellem escitalopram og andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet. Additiv effekt af escitalopram og disse lægemidler kan ikke udelukkes. Derfor er samtidig administration af escitalopram med lægemidler, der forlænger QT-intervallet kontraindiceret. *Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med følgende lægemidler: Serotonerge lægemidler*: Samtidig behandling med serotonerge lægemidler kan medføre serotonergt syndrom. *Lægemidler, der nedsætter krampetærsklen*: SSRI'ere kan nedsætte krampetærsklen, og derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af andre lægemidler, der kan nedsætte krampetærsklen. *Litium, tryptofan*: Der er observeret forøget effekt ved samtidig behandling med SSRI'ere og litium eller tryptofan. Derfor bør der udvises forsigtighed ved samtidig handling. *Prikbladet perikon*: Samtidig behandling med SSRI'ere og naturlægemidler indeholdende prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) kan medføre øget risiko for bivirkninger. *Blødning*: Der kan opstå ændret antikoagulerende effekt, når escitalopram anvendes i kombinationsbehandling med perorale antikoagulantia. Hos patienter i behandling med perorale antikoagulantia bør blodkoagulationen overvåges nøje, når behandling med escitalopram iværksættes eller seponeres. Samtidig brug af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) kan øge blødningstendensen. *Alkohol*: Der forventes ikke at være farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner mellem escitalopram og alkohol. Men som det gælder for andre CNS-lægemidler, er det ikke tilrådeligt at indtage alkohol under behandlingen. *Lægemidler, der forårsager hypokalæmi/hypomagnesæmi*: Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler, der forårsager hypokalæmi/hypomagnesæmi, da disse tilstande øger risikoen for maligne arytmier. *Anden medicins indvirkning på escitaloprams farmakokinetik*: Samtidig indtagelse af escitalopram og omeprazol 30 mg én gang daglig (en CYP2C19 hæmmer) medførte en moderat (ca. 50%) stigning i plasmakoncentrationer af escitalopram. Der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig behandling med CYP2C19 hæmmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, fluconazol, fluvoxamin, lansoprazol, ticlopidin) eller cimetidin. **Graviditet og amning**: Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet Ciprolex bør ikke gives til gravide, medmindre det er klart nødvendigt, og kun efter nøje overvejelse af risici og fordele. Nyfødte bør observeres, hvis moderen har fortsat behandlingen med Ciprolex i sidste del af graviditeten, særligt i tredje trimester. Pludselig seponering bør undgås under graviditet. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte, hvis moderen har anvendt SSRI'ere/ SNRI'ere i sidste del af graviditeten: Åndedrætsbesvær, cyanose, apnø, krampes, svingende temperatur, madningsbesvær, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, nervøsitet, irritabilitet, letargi, vedvarende gråd, sømnløshed og besvær med at sove. Disse symptomer kan skyldes enten serotonerg effekt eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfælde begynder komplikationerne straks eller hurtigt efter fødslen (<24 timer). Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI'ere under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den Nyfødte (PPHN). Obser-

vationsdata indikerer øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for SSRI/SNRI i måneden forud for fødslen. **Amning**: Escitalopram forventes at blive udskilt i modermælk. Derfor anbefales amning ikke under behandling med escitalopram. **Trafikfarlighed**: Patienten bør informeres om den potentielle risiko for, at escitalopram påvirker evnen til at køre bil og betjene maskiner. **Bivirkninger: Meget almindelige (≥1/10)**: Hovedpine, kvalme. **Almindelige (≥1/100, <1/10)**: Nedsat appetit, øget appetit, vægtøgning. Angst, uro, abnorme drømme, nedsat libido, insomni, sømnløshed, svimmelhed, parestesi, tremor, sinuitis, gaben, diarré, forstoppelse, opkastning, mundtørhed, øget svedtendens, artralgi, myalgi, træthed, feber. Kvinder: Anorgasmi. Mænd: Ejakulationsforstyrrelser, impotens. **Ikke almindelige (≥1/1000, <1/100)**: Vægttab, bruksisme, agitation, nervøsitet, panikanfald, forvirring, smagsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, besvimelse, mydriasis, synsforstyrrelser, tinnitus, takykardi, epistakse, gastrointestinal blødning (inkl. ende- tarmsblødning), nældefeber, alopeci, udslæt, hudkløe. Kvinder: Metroragi, menoragi. **Ødemer. Sjældne (≥1/10.000, <1/1.000)**: Anafylaktisk reaktion, aggression, depersonalisation, hallucinationer, serotonin syndrom, bradykardi. Tilfælde af QT-forlængelse og ventrikulær arytmier, herunder torsade de pointes, er rapporteret efter markedsføring. Dette skete hovedsageligt hos kvindelige patienter, patienter med hypokalæmi, præeksisterende QT-forlængelse eller andre hjertesygdomme. **Klasseeffekt**: Epidemiologiske studier, hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og opfejer, viser forøget risiko for knoglebrud hos patienter, der får SSRI'ere eller tricykliske antidepressiva. **Overdosering**: Der er sjældent rapporteret om dødelige tilfælde af overdosering med escitalopram alene. Ingen specifik antidot. Der skal etableres frie luftveje og sikres tilstrækkelig ventilation. Udpumpning og brug af aktivt kul bør overvejes. Der bør foretages udpumpning hurtigst muligt efter indtagelse. Monitorering af hjertefunktion og vitale funktioner sammen med almen symptomatisk behandling anbefales. EKG monitorering anbefales i tilfælde af overdosering hos patienter med kongestivt hjertesvigt/bradyarytmier, hos patienter i samtidig behandling med QT-forlængende lægemidler, eller hos patienter med ændret metabolisme, f.eks. nedsat leverfunktion. **Pakinger og priser**: Filmovertrukne tabletter 5 mg: 28 stk., 100 stk.; 10 mg: 28 stk., 56 stk., 100 stk.; 15 mg: 28 stk., 100 stk.; 20 mg: 28 stk., 56 stk., 100 stk. Dråber 20 mg/ml: 15 ml. Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk. **Udlevering**: B. **Tilskud**: Generelt tilskud. **Produktinformationen er forkortet/omskrevet i forhold til det godkendte produktresumé dateret 6. april 2021. Produktresumét kan vederlagsfrit rekvireres hos Lundbeck Pharma A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby.**

Materiale revideret 27.09.2021

Lundbeck Pharma A/S
Ottiliavej 9, 2500 Valby
Tlf. 4371 4270

