

Pligttekst/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 nedtrækning af dosis. Den mindste virksomme dosis på 5 mg vortioxetin en gang dagligt bør altid anvendes som startdosis til patienter ≥ 65 år. Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter ≥ 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 krampanfald. Derfor bør behandling med vortioxetin indledes med forsigtighed hos patienter med krampanfald i anamnesen eller med ustabil epilepsi. Behandlingen skal seponeres hos patienter, der udvikler krampanfald, 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 serotoninens 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 forværres. Blødningsforstyrrelser såsom ekkytose, purpura og andre blødningshændelser såsom gastrointestinale eller gynækologiske blødninger 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 blødningsstendens/ blødningsforstyrrelser. I forbindelse med brug af antidepressiva med serotonerg effekt er der indberettet sjældne tilfælde af hyponatriæmi, som formentlig skyldes uhensigtsmæssig produktion af anti-diuretisk 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 vinkel lukningsglaukom. 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 ≥ 65 år med doser over 10 mg vortioxetin en gang dagligt. Da patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er sårbare, 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 monitoring 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 sås ingen hæmmende virkning af 400 mg omeprazol som enkelt-dosis på vortioxetins farmakokinetiske egenskaber efter gentagne doser hos raske forsøgs-personer. 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 sås 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 sås heller ingen signifikant hæmmende virkning på trombocytaggregation eller farmakokinetikken af acetylsalicylsyre eller salicylsyre sammenholdt med placebo, når acetylsalicylsyre 150 mg/dag blev administreret til raske forsøgs personer efter gentagne doser vortioxetin. Der bør dog udvises forsigtighed, når vortioxetin kombineres med orale antikoagulantia eller trombocyt-hæmmende 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-isozymer. Efter gentagne doser vortioxetin til raske forsøgspersoner sås der ikke hæmmende virkninger på CYP-isozymerne CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C9, CYP1A2 eller CYP2D6. Der sås ingen farmakodynamiske interaktioner. Der sås 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 sås ingen signifikant påvirkning i forhold til placebo af niveauet af kønshormoner efter co-administration af vortioxetin og et oralt kontraceptivum af kombinationstypen. Der sås 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, hvor 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, krampanfald, ustabil temperatur, besvær med at spise, opkastning, hypoglykæmi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, spjættet, irritabilitet, letargi, konstant gråd, døsigthed 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 Persistierende 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 serotoninconcentrationer). 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 mælke. 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 paringsadfærd. Der er indberettet tilfælde af reversibel påvirkning af sæd-kvaliteten hos mennesker for beslægtede antidepressiva (SSRI). Påvirkning af human fertilitet er endnu ikke observeret. **Trafikfarlighed*:** 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 udvises 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, natlige svævedrub. 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, ekkytose, epistaxis, gastrointestinale eller vaginal blødning), urticaria, udslæt, insomni, agitation, aggression. **Klasseeffekt:** Epidemiologiske studier hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og opfejer, viser en øget risiko for knoglebrud hos patienter i behandling med farmakologisk beslægtede antidepressiva (SSRI'er eller TCA'er). Mekanisme 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 abdominalsmerter 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, abdominalgeng, 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 dosering, der er mange gange højere end det terapeutiske dosisområde, er tilfælde af krampanfald og serotonergt syndrom blevet rapporteret. Overdosering bør håndteres med behandling af de kliniske symptomer og passende monitoring. Medicinsk opfølgning på specialafdeling anbefales. **Pakning 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, Ottillavej 9, 2500 Valby.**