

 1. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vortioxetine "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33073

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vortioxetine "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Vortioxetine "Stada" 5 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder vortioxetinhydrobromid svarende til 5 mg vortioxetin.

Vortioxetine "Stada" 10 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder vortioxetinhydrobromid svarende til 10 mg vortioxetin.

Vortioxetine "Stada" 15 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder vortioxetinhydrobromid svarende til 15 mg vortioxetin.

Vortioxetine "Stada" 20 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukket tablet indeholder vortioxetinhydrobromid svarende til 20 mg vortioxetin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet)

Vortioxetine "Stada" 5 mg filmovertrukne tabletter

Lyserød, oval (11 mm × 5 mm), bikonveks filmovertrukket tablet præget med “5” på den ene side.

Vortioxetine "Stada" 10 mg filmovertrukne tabletter

Gul, oval (13 mm × 6 mm), bikonveks filmovertrukket tablet præget med “10” på den ene side.

Vortioxetine "Stada" 15 mg filmovertrukne tabletter

Orange, oval (15 mm × 7 mm), bikonveks filmovertrukket tablet præget med “15” på den ene side.

Vortioxetine "Stada" 20 mg filmovertrukne tabletter

Mørkerød, oval (17 mm × 8 mm), bikonveks filmovertrukket tablet præget med “20” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vortioxetine "Stada" er til behandling af moderate til svære depressive episoder hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Startdosis og den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Vortioxetine "Stada" 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.

Behandlingsophør

En gradvis reduktion af dosis kan overvejes for at undgå forekomsten af seponerings­symptomer (se pkt. 4.8). Der er imidlertid ikke tilstrækkelige data til at give specifikke anbefalinger til et nedtrapningsskema for patienter, der behandles med dette lægemiddel.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

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, da der kun foreligger begrænsede data for dette (se pkt. 4.4).

*CYP hæmmere*

Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at give en lavere dosis vortioxetin ved samtidig behandling med potente CYP2D6-hæmmere (f.eks. bupropion, quinidin, fluoxetin, paroxetin) (se pkt. 4.5).

*CYP induktorer*

Afhængigt af den enkelte patients respons kan det overvejes at justere dosis af vortioxetin ved samtidig behandling med en bred CYP-induktor (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin) (se pkt. 4.5).

*Pædiatrisk population*

Vortioxetin bør ikke anvendes til pædiatriske patienter (under 18 år) med moderate til svære depressive episoder, da virkningen ikke er påvist (se pkt. 5.1). Vortioxetins sikkerhed hos pædiatriske patienter er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1.

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Vortioxetine "Stada" er til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Til de patienter, som ikke kan sluge tabletten hel, findes der andre formuleringer af vortioxetin på markedet, som kan være mere passende.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig anvendelse af ikke-selektive monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller selektive MAO-A-hæmmere (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pædiatrisk population

Vortioxetine "Stada" bør ikke anvendes til børn og unge i alderen 7 til 17 år med moderate til svære depressive episoder, da virkningen ikke er påvist (se pkt. 5.1). Generelt svarede vortioxetins bivirkningsprofil hos børn og unge til den der ses hos voksne. Dog var der i pædiatriske patienter en hyppigere forekomst af hændelser med abdominalsmerter og specifikt hos unge en hyppigere forekomst af selvmordstanker sammenlignet med voksne (se pkt. 4.8 og 5.1). I kliniske studier med børn og unge, der blev behandlet med antidepressiva, forekom selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (især aggression, trodsighed og vrede) hyppigere i behandlingsgruppen end i placebogruppen.

Selvmord/selvmordstanker 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. 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 højrisikogruppe, 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.

Krampeanfald

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 (se pkt. 4.5). Behandlingen skal seponeres hos patienter, der udvikler krampeanfald, eller som får en øget anfaldsfrekvens.

Serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom

Under behandling med vortioxetin kan der forekomme serotonergt syndrom eller malignt neuroleptikasyndrom, som er potentielt livstruende tilstande. Risikoen disse symptomer øges ved samtidig anvendelse af serotonerge stoffer (herunder opioider og triptaner), lægemidler, der hæmmer serotonins metabolisme (herunder MAO hæmmere) antipsykotika og andre dopaminantagonister. Patienterne bør kontrolleres for symptomer på serotonergt syndrom og malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomerne på et serotonergt syndrom omfatter ændringer i mental tilstand (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Hvis disse symptomer opstår, skal behandlingen med vortioxetin afbrydes med det samme og symptomatisk behandling indledes.

Mani/hypomani

Vortioxetin bør anvendes med forsigtighed til patienter med mani/hypomani i anamnesen og seponeres, hvis patienten er på vej ind i en manisk fase.

Aggression/agitation

Patienter, der behandles med antidepressiva, herunder vortioxetin, kan også opleve følelser af aggression, vrede, agitation og irritabilitet. Patientens 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.

Blødning

Blødningsforstyrrelser såsom ekkymose, purpura og andre blødningshændelser såsom gastrointestinal eller gynækologisk 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 (se pkt. 4.6).

Forsigtighed tilrådes hos patienter, der tager antikoagulantia og/eller lægemidler med kendt påvirkning af trombocytfunktionen [f.eks. atypiske antipsykotika og phenothiaziner, de fleste tricykliske antidepressiva, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre (ASA)] (se pkt. 4.5) samt hos patienter med blødningstendens/blødnings­forstyrrelser.

Hyponatriæmi

I forbindelse med brug af antidepressiva med serotonerg effekt (SSRI, SNRI) er der indberettet sjældne tilfælde af hyponatriæmi, som formentlig skyldes uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH-syndrom). Forsigtighed tilrådes hos patienter i risikogruppe 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.

Glaukom

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 snævervinklet glaukom.

Ældre

Der foreligger begrænsede data om anvendelse af vortioxetin 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 (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Da patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er sårbare, og da der foreligger begrænsede data vedrørende brugen af vortioxetin i disse underpopulationer, tilrådes forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vortioxetine "Stada" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Vortioxetin metaboliseres i omfattende grad i leveren; primært gennem oxidation katalyseret af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4/5 og CYP2C9 (se pkt. 5.2).

Andre lægemidlers potentielle påvirkning af vortioxetin

*Irreversible ikke-selektive MAO-hæmmere*

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 (se pkt. 4.3).

*Reversibel, selektiv MAO-A-hæmmer (moclobemid)*

Kombination af vortioxetin med en reversibel og selektiv MAO-A-hæmmer som moclobemid er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis kombination er nødvendig, skal det tillagte lægemiddel gives i mindste dosering og under tæt klinisk monitorering for serotonergt syndrom (se pkt. 4.4).

*Reversibel, ikke-selektiv MAO-hæmmer (linezolid)*

Kombination af vortioxetin med en svag reversibel, ikke-selektiv MAOI, som

antibiotikummet linezolid er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis kombination er nødvendig, skal det tillagte lægemiddel gives i mindste dosering og under tæt klinisk monitorering for serotonergt syndrom (se pkt. 4.4).

*Irreversible, selektive MAO-B-hæmmere (selegilin, rasagilin)*

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 såsom selegilin og rasagilin. Tæt monitorering for serotonergt syndrom er nødvendig ved samtidig brug (se pkt. 4.4).

*Serotonerge lægemidler*

Samtidig behandling med serotonerge lægemidler f.eks. opioider (herunder tramadol) og triptaner (herunder sumatriptan), kan medføre serotonergt syndrom (se pkt. 4.4).

*Perikon*

Samtidig brug af antidepressiva med serotonerg virkning og naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), kan medføre en øget forekomst af bivirkninger inklusive serotonergt syndrom (se pkt. 4.4).

*Lægemidler, der sænker krampetærsklen*

Antidepressiva med serotonerg virkning kan sænke krampetærsklen. Forsigtighed tilrådes ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan sænke krampetærsklen [f.eks. antidepressiva (tricykliske, SSRI eller SNRI), antipsykotika (phenothiaziner, thioxanthener og butyrophenoner), mefloquin, bupropion og tramadol] (se pkt. 4.4).

*Elektrokonvulsiv terapi (ECT)*

Der er ingen klinisk erfaring med ECT og samtidig administration af vortioxetin. Forsigtighed tilrådes.

*CYP2D6-hæmmere*

Eksponeringen for vortioxetin steg med faktor 2,3 målt som areal under kurven (AUC) ved samtidig administration af vortioxetin 10 mg/dag og bupropion (en potent CYP2D6-hæmmer) 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 (f.eks. bupropion, quinidin, fluoxetin, paroxetin) til behandling med vortioxetin (se pkt. 4.2).

*CYP3A4-hæmmere, CYP2C9-hæmmere og CYP2C19-hæmmere*

Når vortioxetin blev tilføjet efter administration af ketoconazol (en CYP3A4/5- og P-glykoproteinhæmmer) 400 mg/dag i 6 dage eller af fluconazol (en CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4/5-hæmmer) 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 40 mg omeprazol (CYP2C19-hæmmer) som enkeltdosis på vortioxetins farmakokinetiske egenskaber efter gentagne doser hos raske forsøgspersoner.

*Interaktioner hos patienter med nedsat CYP2D6-metabolisme*

Samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere (såsom itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, conivaptan og mange HIV-proteasehæmmere) og CYP2C9-hæmmere (såsom fluconazol og amiodaron) til patienter med nedsat CYP2D6-metabolisme (se pkt. 5.2) 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.

*CYP-induktorer*

Når en enkelt dosis på 20 mg vortioxetin blev tilføjet efter administration af rifampicin (en bred induktor af CYP-isoenzymer) 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 (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin) føjes til behandling med vortioxetin (se pkt. 4.2).

*Alkohol*

Efter co-administration af en enkeltdosis af vortioxetin på 20 mg eller 40 mg og en enkeltdosis ethanol (0,6 g/kg) til raske forsøgspersoner observeres ingen påvirkning af hverken vortioxetins eller ethanols farmakokinetik eller signifikant nedsættelse af kognitiv funktion sammenholdt med placebo.

Indtagelse af alkohol må dog frarådes under antidepressiv behandling.

*Acetylsalicylsyre*

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

*Antikoagulantia og trombocythæmmende lægemidler*

Der sås ingen signifikante påvirkninger sammenholdt med placebo af INR, protrombin eller plasmaR-/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 forsøgspersoner efter gentagne doser vortioxetin. Der bør dog udvises forsigtighed, når vortioxetin kombineres med orale antikoagulantia, trombocythæmmende lægemidler eller smertestillende lægemidler (f.eks. acetylsalicylsyre (ASA) eller NSAID), da den potentielle risiko for blødninger, der kan henføres til en farmakodynamisk interaktion (se pkt. 4.4), kan være øget.

*CYP-substrater*

*In vitro* udviste vortioxetin ikke relevant potentiale på hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer (se pkt. 5.2).

Efter gentagne doser vortioxetin til raske forsøgspersoner sås der ikke hæmmende virkninger på CYPisoenzymerne CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (ethinylestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfarin), CYP1A2 (caffein) eller CYP2D6 (dextromethorphan).

Der sås ingen farmakodyanamiske 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 (ethinylestradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

*Lithium, tryptophan*

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, hvis der samtidig gives antidepressiva med serotonerg virkning og lithium eller tryptophan, og forsigtighed tilrådes derfor ved samtidig brug af vortioxetin og disse lægemidler.

*Interferens med urinbaserede narkotikatests*

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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vortioxetin til gravide kvinder.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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 aktivitet. 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 øge risikoen for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN). Selv om ingen studier har undersøgt forbindelsen mellem PPHN og behandling med vortioxetin, kan en potentiel risiko ikke udelukkes i betragtning af den beslægtede virkningsmekanisme (øgning af serotoninkoncentrationer).

Vortioxetine "Stada" 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 (se pkt. 4.4).

Amning

De tilgængelige data fra dyrestudier viser, at vortioxetin/dets metabolitter udskilles i mælk.

Det forventes, at vortioxetin udskilles i human mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Vortioxetine "Stada" seponeres/undgås, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Fertilitetsstudier af vortioxetin hos han- og hunrotter viste ingen påvirkning af fertilitet, sædkvalitet eller parringsadfærd (se pkt. 5.3).

Der er indberettet tilfælde af reversibel påvirkning af sædkvaliteten hos mennesker for beslægtede antidepressiva (SSRI). Påvirkning af human fertilitet er endnu ikke observeret.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Vortioxetine "Stada" 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.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den hyppigste bivirkning var kvalme.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger er anført nedenfor i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Listen er baseret på information fra kliniske studier og erfaring efter markedsføringen.

| **SYSTEMORGANKLASSE** | **HYPPIGHED** | **BIVIRKNINGER** |
| --- | --- | --- |
| Immunsystemet | Ikke kendt\* | Anafylaktisk reaktion |
| Det endokrine system | Ikke kendt\* | Hyperprolactinæmi, i en række tilfælde i forbindelse med galaktoré |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt\* | Hyponatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig  | Unormale drømme |
| Ikke kendt\* | Insomni  |
| Ikke kendt\* | Agitation, aggression (se pkt. 4.4) |
| Nervesystemet | Almindelig | Svimmelhed |
| Ikke almindelig | Tremor |
| Ikke kendt\* | Serotonergt syndrom, hovedpine, akatisi, bruxisme, trismus, uro i benene (restless legs syndrome) |
| Øjne | Ikke almindelig | Sløret syn |
| Sjælden  | Mydriasis (som kan føre til akut snævervinklet glaukom – se pkt. 4.4) |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig | Flushing |
| Ikke kendt\* | Blødning (herunder kontusion, ekkymose, epistaxis, gastrointestinal eller vaginal blødning) |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Diarré, obstipation, opkastning, dyspepsi |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Pruritus, herunder generaliseret pruritus, hyperhidrose |
| Ikke almindelig | Natlige svedudbrud |
| Ikke kendt\* | Angioødem, Urticaria Udslæt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt\* | Seponeringssyndrom |

\* Baseret på udvalgte tilfælde efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Kvalme*

Kvalme var sædvanligvis let eller moderat og indtrådte i løbet af de første to behandlingsuger. Bivirkningerne var sædvanligvis forbigående og medførte normalt ikke seponering. Gastrointestinale bivirkninger såsom kvalme optrådte hyppigere hos kvinder end hos mænd.

*Ældre patienter*

Ved doser ≥10 mg vortioxetin en gang dagligt var seponeringsraten i studierne højere for patienter ≥65 år.

Ved doser på 20 mg vortioxetin en gang dagligt var forekomsten af kvalme og obstipation højere hos patienter ≥65 år (henholdsvis 42 % og 15 %) end hos patienter <65 år (henholdsvis 27 % og 4 %) (se pkt. 4.4).

*Seksuel dysfunktion*

I de kliniske studier blev seksuel dysfunktion vurderet ved hjælp af ASEX-skalaen (*Arizona Sexual Experience Scale*). Ved doser på 5-15 mg sås ingen afvigelser fra placebo, hvorimod en dosis på 20 mg vortioxetin var forbundet med en højere frekvens af seksuel dysfunktion (TESD) (se pkt. 5.1). Efter markedsføringen er der indberettet tilfælde af seksuel dysfunktion med doser af vortioxetin på under 20 mg.

*Klasseeffekt*

Epidemiologiske studier hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og opefter 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.

*Pædiatrisk population*

I alt 304 børn i alderen 7 til 11 år og 308 unge i alderen 12 til 17 år med moderate til svære depressive episoder blev behandlet med vortioxetin i henholdsvis to dobbeltblindede, placebokontrollerede studier. Generelt svarede vortioxetins bivirkningsprofil hos børn og unge til den, der observeres hos voksne. Dog var der specifikt hos unge en hyppigere forekomst af hændelser med abdominalsmerter og selvmordstanker sammenlignet med voksne (se pkt. 5.1).

Der blev udført to åbne langvarige forlængelsesstudier med vortioxetindoser på 5 til 20 mg/dag og med en behandlingsvarighed på henholdsvis 6 måneder (N=662) og 18 måneder (N=94). Samlet set var vortioxetins sikkerheds- og tolerabilitetsprofil hos den pædiatriske population efter langvarig brug sammenlignelig med, hvad der er observeret efter kortvarig brug.

*Symptomer ved seponering af vortioxetin-behandling*

I de kliniske studier blev seponeringssymptomer systematisk evalueret efter pludseligt ophør af vortioxetin-behandlingen. Der var ingen klinisk relevant forskel i forhold til placebo i forekomsten eller arten af seponeringssymptomer efter behandling med vortioxetin (se pkt. 5.1). Tilfælde, der beskriver seponeringssymptomer, er blevet indberettet efter markedsføringen og har omfattet symptomer såsom svimmelhed, hovedpine, føleforstyrrelser (herunder paræstesi, fornemmelsen af elektrisk stød), søvnforstyrrelser (herunder søvnløshed), kvalme og/eller opkastning, angst, irritabilitet, uro, træthed og tremor. Disse symptomer kan forekomme inden for den første uge efter seponering af vortioxetin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 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, døsighed 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. Opfølgning på specialafdeling anbefales.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX26.

Virkningsmekanisme

Vortioxetins virkningsmekanisme menes at hænge sammen med dets direkte modulering af serotonerg receptoraktivitet og hæmning af serotonin- (5-HT-) transportøren. Prækliniske data indikerer, at vortioxetin er en 5-HT3-, 5-HT7- og 5-HT1D-receptorantagonist, en partiel 5-HT1B-receptoragonist, en 5-HT1A-receptoragonist og en hæmmer af 5-HT-transportøren, hvilket fører til modulering af flere neurotransmittersystemer, herunder primært det serotonerge, men muligvis også det noradrenerge, dopaminerge, histaminerge, acetylcholinerge, GABAerge og glutaminerge system. Denne multimodale aktivitet anses for at være ansvarlig for vortioxetins antidepressive og anxiolytika-lignende virkning og den forbedring af den kognitive funktion, indlæring og hukommelse, som er observeret i dyrestudier af vortioxetin. Det er dog endnu uafklaret, hvorledes påvirkningen af den enkelte receptor bidrager til den observerede farmakodynamiske profil, og der bør udvises forsigtighed med at ekstrapolere data direkte fra dyr til mennesker.

Hos mennesker er der udført to studier med positron-emissiontomografi (PET-studier) med 5-HT-transportørligander (11C-MADAM eller 11C-DASB) for at kvantificere 5-HT-transportørbindingen i hjernen ved forskellige dosisniveauer. Den gennemsnitlige binding af 5-HT-transportører i raphe nuclei var ca. 50 % ved 5 mg/dag, 65 % ved 10 mg/dag, mens de steg til over 80 % ved 20 mg/dag.

Klinisk virkning og sikkerhed

Vortioxetins effekt og sikkerhed er undersøgt i et klinisk program, der omfattede over 6.700 patienter, hvoraf over 3.700 blev behandlet med vortioxetin i korttidsstudier (≤12 uger) af moderate til svære depressive episoder. Der blev udført 12 dobbeltblindede, placebokontrollerede 6- eller 8-ugers studier med fast dosering for at undersøge vortioxetins korttidseffekt på moderate til svære depressive episoder hos voksne (herunder ældre). Vortioxetins virkning blev påvist med mindst én dosisgruppe i 9 af de 12 studier, som viste en forskel på mindst 2 point i forhold til placebo på MADRS-skalaen (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) eller den samlede score på Hamiltons depressionsskala med 24 punkter (HAM-D24). Den kliniske relevans af dette blev yderligere understøttet af andelen med respons eller remission og forbedret score på CGI-I (*Clinical Global Impression – Global Improvement*). Effekten af vortioxetin steg med stigende doser.

Effekten i de enkelte studier blev understøttet af metaanalysen (MMRM) af gennemsnitsændringen fra baseline i den samlede MADRS-score i uge 6/8 i de kortvarige, placebokontrollerede studier hos voksne. I metaanalysen var den samlede gennemsnitsforskel fra placebo statistisk signifikant på tværs af studierne: -2,3 point (p=0,007); -3,6 point (p<0,001) og -4,6 point (p<0,001) for hhv. 5, 10 og 20 mg/dag. 15 mg/dag administrationen adskilte sig ikke fra placebo i metaanalysen, men gennemsnitsforskellen fra placebo var -2,6 point. Effekten af vortioxetin er understøttet af den poolede respondentanalyse, hvor procentdelen af responderende varierede fra 46 % til 49 % for vortioxetin i forhold til 34 % for placebo (p<0,01); NRI-analyse).

Endvidere blev der vist virkning af vortioxetin på et bredt udvalg af depressive symptomer (vurderet som bedring i scoren for alle de enkelte punkter på MADRS) i dosisområdet 5-20 mg/dag.

Effekten af vortioxetin 10 og 20 mg/dag versus agomelatin 25 og 50 mg/dag blev derudover vist i et 12-ugers dobbeltblindet, sammenlignende studie med fleksibel dosis hos patienter med moderate til svære depressive episoder. Vortioxetin var statistisk signifikant bedre end agomelatin målt på forbedring i den samlede MADRS-score. Den kliniske relevans af dette blev understøttet af andelen af patienter med respons og remission og forbedring på CGI-I.

*Vedligeholdelse*

Et studie, der undersøgte forebyggelse af recidiv, påviste fastholdelse af den antidepressive effekt. Patienter i remission efter en initial 12-ugers periode med åben behandling med vortioxetin blev randomiseret dobbeltblindet til vortioxetin 5 eller 10 mg/dag eller placebo og observeret for recidiv i en periode på mindst 24 uger (24 til 64 uger). Vortioxetin var bedre (p=0,004) end placebo, hvad angår det primære effektmål, tid til recidiv af moderate til svære depressive episoder, med en hazard ratio på 2,0. Således var risikoen for recidiv dobbelt så høj i placebogruppen som i gruppen, der fik vortioxetin.

*Ældre*

I det 8-ugers dobbeltblindede, placebokontrollerede studie med fast dosering hos ældre depressive patienter (i alderen ≥65 år, n=452, hvoraf 156 fik vortioxetin) var vortioxetin 5 mg/dag superior i forhold til placebo målt som bedring af totalscore på MADRS og HAM-D24. Effekten af vortioxetin sammenlignet med placebo afveg med 4,7 point på totalscore på MADRS i uge 8 (MMRM-analyse).

*Patienter med svær depression eller med depression og mange angstsymptomer*

Hos patienter med svær depression (baseline MADRS-totalscore ≥30) og hos patienter med depression og mange angstsymptomer (baseline HAM-A-totalscore ≥20) udviste vortioxetin også effekt i korttidsstudierne hos voksne (den samlede gennemsnitsforskel fra placebo i MADRS totalscore i uge 6/8 afveg med henholdsvis 2,8-7,3 point og 3,6-7,3 point (MMRM-analyse)). I studiet kun med ældre var vortioxetin også virksomt hos disse patienter.

Opretholdelse af den antidepressive effekt blev også påvist hos denne patientpopulation i

langtidsstudiet til forebyggelse af recidiv.

*Virkningen af vortioxetin bedømt ud fra scoringen i DSST (Digit Symbol Substitution Test) og UPSA (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment) (objektive mål) og ud fra scoringen i spørgeskemaerne PDQ (Perceived Deficits Questionnaire) og CPFQ (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire) (subjektive mål)*

Virkningen af vortioxetin (5-20 mg dagligt) på patienter med MDD er blevet undersøgt i to placebokontrollerede korttidsstudier med voksne og ét med ældre.

Vortioxetin havde statistisk signifikant virkning sammenlignet med placebo i DSST fra Δ= 1,75 (p = 0,019) til 4,26 (p <0,0001) i de to studier med voksne og Δ= 2,79 (p = 0,023) i studiet med ældre. Vortioxetin adskilte sig fra placebo (p<0,05) med en standardiseret virkning på 0,35 i meta-analyserne (ANCOVA, LOCF) af den gennemsnitlige ændring fra baseline i DSST antal af korrekte symboler i alle tre studier. Når der justeres for ændring på MADRS, viste den samlede score i meta-analyserne af de samme studier, at vortioxetin adskilte sig fra placebo (p<0,05) med en standardiseret virkning på 0,24.

Et studie undersøgte virkningen af vortioxetin på funktionsevnen ved hjælp af testen UPSA (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment). Vortioxetin adskilte sig fra placebo statistisk set med et resultat på 8,0 point for vortioxetin i forhold til 5,1 point for placebo (p=0,0003).

I et studie var vortioxetin bedre end placebo på subjektive mål vurderet vha. PDQ (Perceived Deficits Questionnaire) med resultater på - 14,6 for vortioxetin og -10,5 for placebo (p=0,002). Vortioxetin adskilte sig ikke fra placebo på subjektive mål vurderet vha. CPFQ (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire) med et resultat på -8,1 for vortioxetin og -6,9 for placebo (p=0,086).

*Tolerabilitet og sikkerhed*

Vortioxetins sikkerhed og tolerabilitet er påvist i dosisområdet 5-20 mg/dag i både korttids- og langtidsstudier. Vedrørende bivirkninger, se pkt. 4.8. Vortioxetin øgede ikke forekomsten af insomni eller døsighed sammenlignet med placebo.

I kliniske, placebokontrollerede korttids- og langtidsstudier blev potentielle seponeringssymptomer systematisk evalueret efter abrupt seponering af vortioxetin. Der var ingen klinisk relevant forskel i forhold til placebo i forekomsten eller arten af seponeringssymptomer efter hverken korttidsbehandling (6-12 uger) eller langtidsbehandling (24-64 uger) med vortioxetin.

Forekomsten af selvindberettede seksuelle bivirkninger var lav og sammenlignelig med placebo i kliniske korttids- og langtidsstudier med vortioxetin. I studier, der anvendte ASEX-skalaen (Arizona Sexual Experience Scale), sås ingen klinisk relevant forskel i forekomsten af seksuel dysfunktion opstået under behandlingen (TESD), og ASEX-totalscoren viste ingen klinisk relevant forskel i symptomerne på seksuel dysfunktion ved en vortioxetindosis på 5-15 mg/dag i forhold til placebo. Ved en dosis på 20 mg/dag sås en stigning i TESD i forhold til placebo (en forskel i forekomsten på 14,2 %, 95 % CI [1,4; 27,0]).

Vortioxetins effekt på seksuel funktion blev undersøgt nærmere i et 8-ugers dobbeltblindet, sammenlignende studie med fleksibel dosis (n=424) versus escitalopram hos patienter, som blev behandlet i mindst 6 uger med en SSRI (citalopram, paroxetin eller sertralin), og som havde depressive symptomer i lav grad (CGI-S ved baseline ≤3) og TESD induceret af den forudgående SSRI-behandling. Vortioxetin 10-20 mg/dag havde statistik signifikant færre TESD´er end escitalopram 10-20 mg/dag som målt ved ændringen i samlet CSFQ-14-score (2,2 point, p=0,013) ved uge 8. Andelen med respons var ikke signifikant forskellig i vortioxetin-gruppen (162 (74,4 %)) sammenlignet med escitalopram-gruppen (137 (66,2 %)) ved uge 8 (OR 1,5; p=0,057). Den antidepressive virkning blev opretholdt i begge behandlingsgrupper.

I kliniske korttids- eller langtidsstudier påvirkede vortioxetin ikke legemsvægt, hjertefrekvens eller blodtryk i forhold til placebo.

Der blev ikke observeret klinisk signifikante ændringer i lever- eller nyrefunktionen i kliniske studier.

Vortioxetin har ikke vist klinisk signifikant påvirkning af EKG-parametre, herunder QT-, QTc-, PR- og QRS-intervallet, hos patienter med moderate til svære depressive episoder. I et omfattende studie af QTc-intervallet hos raske forsøgspersoner, der fik doser på op til 40 mg dagligt, blev der ikke observeret potentiale for forlængelse af QTc-intervallet.

*Pædiatrisk population*

Der blev udført to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kortidsstudier af virkning og sikkerhed med fast dosis (vortioxetin 10 mg/dag og 20 mg/dag) og aktiv reference (fluoxetin); ét hos børn i alderen 7 til 11 år med moderate til svære depressive episoder og ét hos unge i alderen 12 til 17 år med moderate til svære depressive episoder. Studierne omfattede en 4-ugers enkeltblindet indkøringsperiode med placebo og standardiseret psykosocial intervention (behandlede patienter i studiet med børn N=677, studiet med unge N=777), og kun non-respondere fra indkøringsperioden blev randomiseret (studiet med børn N=540, studiet med unge N=616).

I studiet med børn i alderen 7 til 11 år var den gennemsnitlige virkning af de to vortioxetindoser på 10 og 20 mg/dag ikke statistisk signifikant forskellig fra placebo på baggrund af CDRS-R (Children’s Depression Rating Scale-Revised) total score i uge 8, og det var den aktive reference (fluoxetin 20 mg/dag) heller ikke. De individuelle vortioxetindoser (10 og 20 mg/dag) viste heller ikke en nominelt signifikant forskel fra placebo. Generelt svarede vortioxetins bivirkningsprofil hos børn til den, der ses hos voksne. Dog blev der specifikt hos børn indberettet en hyppigere forekomst af hændelser med abdominalsmerter sammenlignet med voksne.

Seponering på grund af bivirkninger var 2,0 % hos patienter behandlet med vortioxetin 20 mg/dag, 1,3 % for vortioxetin 10 mg/dag, 0,7 % for placebo, og ingen seponeringer for fluoxetin. De hyppigst indberettede bivirkninger i de behandlingsgrupper, der fik vortioxetin, var kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed og mavesmerter. Forekomsten af kvalme, opkastning og mavesmerter var højere i vortioxetingrupperne end i placebogruppen. Selvmordstanker og -adfærd blev indberettet som bivirkninger i den 4-ugers enkeltblindede indkøringsperiode (placebo 2/677 [0,3 %]) og i den 8-ugers behandlingsperiode (vortioxetin 10 mg/dag 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Derudover blev hændelsen ”ikke-specifikke aktive selvmordstanker” rapporteret i C-SSRS hos 5 patienter i løbet af den 8-ugers behandlingsperiode (vortioxetin 20 mg/dag 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] og fluoxetin 3/82 [3,7 %]). Selvmordstanker og -adfærd målt med C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) var ens på tværs af behandlingsgrupperne.

I studiet med unge i alderen 12 til 17 år var hverken vortioxetin 10 mg/dag eller 20 mg/dag statistisk signifikant bedre end placebo på baggrund af CDRS-R (Children’s Depression Rating Scale-Revised) total score. Den aktive reference (fluoxetin 20 mg/dag) afveg statistisk fra placebo i CDRS-R total score. Generelt svarede vortioxetins bivirkningsprofil 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. Seponering på grund af bivirkninger (overvejende på grund af selvmordstanker, kvalme og opkastning) forekom hyppigst hos patienter, der fik behandling med vortioxetin 20 mg/dag (5,6 %), sammenlignet med vortioxetin 10 mg/dag (2,7 %), fluoxetin (3,3 %) og placebo (1,3 %). De hyppigst indberettede bivirkninger i de behandlingsgrupper, der fik vortioxetin, var kvalme, opkastning og hovedpine. Selvmordstanker og -adfærd blev indberettet som bivirkninger både i den enkeltblindede 4-ugers indkøringsperiode (placebo 13/777 [1,7 %]) og i behandlingsperioden på 8 uger (vortioxetin 10 mg/dag 2/147 [1,4 %], vortioxetin 20 mg/dag 6/161 [3,7 %], fluoxetin 6/153 [3,9 %] og placebo 0/154 [0 %]). Selvmordstanker og -adfærd som målt med C-SSRS var ens på tværs af behandlings­grupperne.

Vortioxetin bør ikke anvendes til pædiatriske patienter (under 18 år) med moderate til svære depressive episoder (se pkt. 4.2).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vortioxetin hos børn under 7 år ved moderate til svære depressive episoder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder vortioxetin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med behandling af moderate til svære depressive episoder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Vortioxetin absorberes langsomt, men effektivt efter oral administration, og maksimal

plasmakoncentration nås i løbet af 7-11 timer. Efter gentagne doser på 5, 10 eller 20 mg/dag sås gennemsnitsværdier for Cmax på 9-33 ng/ml. Absolut biotilgængelighed er 75 %. Fødeindtagelse påvirkede ikke farmakokinetikken (se pkt. 4.2).

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vss) er 2.600 l, hvilket indikerer betydelig ekstravaskulær fordeling. Vortioxetin bindes med høj affinitet til plasmaproteiner (98-99 %), og bindingen synes at være uafhængig af vortioxetins plasmakoncentration.

Biotransformation

Vortioxetin metaboliseres i omfattende grad i leveren og primært gennem oxidation katalyseret af CYP2D6 og i mindre grad af CYP3A4/5 og CYP2C9 og efterfølgende konjugering til glukuronsyre.

Der blev ikke observeret hæmmende eller inducerende virkning af vortioxetin på CYP-isoenzymerne CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5 (se pkt. 4.5) i lægemiddel-interaktionsstudier. Vortioxetin er et svagt P-gp-substrat og en svag P-gp-hæmmer.

Vortioxetins primære metabolit er farmakologisk inaktiv.

Elimination

Gennemsnitlig halveringstid og oral clearance er henholdsvis 66 timer og 33 l/time. Ca. 2/3 af vortioxetins inaktive metabolitter udskilles i urinen og ca. 1/3 i fæces. Der udskilles kun ubetydelige mængder vortioxetin i fæces. Steady state-plasmakoncentrationer nås i løbet af ca. 2 uger.

Linearitet/non-linearitet
Farmakokinetikken er lineær og uafhængig af tid i det undersøgte dosisinterval (2,5 til 60 mg/dag).

I overensstemmelse med halveringstiden er akkumuleringsindekset 5-6, baseret på AUC0-24h efter gentagne doser på 5-20 mg/dag.

Særlige populationer

*Ældre*

Hos ældre forsøgspersoner (i alderen ≥65 år; n=20) steg eksponeringen for vortioxetin med op til 27 % (Cmax og AUC) i forhold til hos unge raske kontrolpersoner (i alderen ≤45 år) efter gentagne doser på 10 mg/dag. Den laveste virksomme dosis på 5 mg vortioxetin en gang dagligt bør altid anvendes som startdosis til patienter ≥65 år (se pkt. 4.2), og der skal udvises forsigtighed ved ordination af doser over 10 mg vortioxetin en gang dagligt til ældre patienter (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Efter en enkelt dosis vortioxetin på 10 mg forårsagede nedsat nyrefunktion – estimeret i henhold til Cockcroft-Gault-formlen (let, moderat eller svær; n=8 pr. gruppe) – moderate stigninger i eksponeringen (op til 30 %) sammenlignet med raske, matchende kontrolpersoner. Hos patienter med nyresygdom i terminalfasen gik kun en lille andel af vortioxetin tabt under dialyse (AUC og Cmax var henholdsvis 13 % og 27 % lavere; n=8) efter en enkelt dosis vortioxetin på 10 mg. Dosisjustering på baggrund af nyrefunktion er ikke nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken hos patienter (N=6-8) med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion

(henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B eller C) blev sammenlignet med den hos raske frivillige. Ændringerne i AUC var under 10 % lavere hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion og 10 % højere hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Ændringerne i Cmax var under 25 % lavere i alle grupper. Dosisjustering på baggrund af leverfunktion er ikke nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

*CYP2D6-genotyper*

Plasmakoncentrationen af vortioxetin var ca. dobbelt så høj hos patienter med nedsat CYP2D6- metabolisme i forhold til patienter med normal metabolisme. Co-administration af potente CYP3A4/2C9-hæmmere til patienter med nedsat CYP2D6-metabolisme kan potentielt resultere i højere eksponering (se pkt. 4.5).

Hos patienter med ultrahurtig CYP2D6-metabolisme lå plasmakoncentrationen ved vortioxetin 10 mg/dag mellem de plasmakoncentrationer, som blev opnået med henholdsvis 5 mg/dag og 10 mg/dag hos patienter med hurtig CYP2D6-metabolisme. Justering af dosis kan overvejes, afhængigt af den enkelte patients respons (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Vortioxetins farmakokinetik hos pædiatriske patienter med moderate til svære depressive episoder efter oral administration af 5 til 20 mg én gang dagligt blev karakteriseret vha. populationsmodelleringsanalyser baseret på data fra et farmakokinetisk studie (7-17 år) samt to studier af virkning og sikkerhed (7-17 år). Vortioxetins farmakokinetik hos pædiatriske patienter svarede til den, der er observeret hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I de generelle toksicitetsstudier var administration af vortioxetin til mus, rotter og hunde især forbundet med CNS-relaterede kliniske symptomer. De omfatter spytflåd (rotte og hund), pupildilatation (hund) og to tilfælde af kramper hos hunde i det generelle toksicitetsstudieprogram.

Der blev påvist et dosisniveau uden effekt på tendensen til krampeanfald med en sikkerhedsmargin på 5 ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis på 20 mg/dag. Toksicitet i målorganer var begrænset til nyrer (rotter) og lever (mus og rotter). Forandringer i nyrerne hos rotter (glomerulonefritis, obstruktion af nyretubuli, krystallinsk materiale i nyretubuli) og i leveren hos mus og rotter (hepatocellulær hypertrofi, hepatocytnekrose, galdevejshyperplasi, krystallinsk materiale i galdegange) forekom ved eksponeringer over 10 gange (mus) og 2 gange (rotter) den humane eksponering ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis på 20 mg/dag. Disse fund blev især tilskrevet obstruktion af henholdsvis nyretubuli og galdegange forårsaget af gnaverspecifikke

vortioxetin-relateret krystallinske forbindelser, og risikoen anses for at være lav hos mennesker.

Vortioxetin var ikke genotoksisk i en standardrække af *in vitro-* og *in vivo-*tests.

Ud fra resultaterne fra konventionelle toårige karcinogenicitetsstudier hos mus og rotter anses vortioxetin ikke for at indebære en risiko for karcinogenicitet hos mennesker.

Vortioxetin påvirkede ikke rotters fertilitet, parringsadfærd, reproduktionsorganer eller sædmorfologi og -motilitet. Vortioxetin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, men der er set reproduktionstoksicitet i form af påvirkning af fostervægt og forsinket ossifikation hos rotter ved eksponering for mere end 10 gange den humane eksponering ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis på 20 mg/dag. Tilsvarende påvirkning sås hos kaniner ved subterapeutisk eksponering.

I et præ- og postnatalt studie hos rotter blev vortioxetin sat i forbindelse med øget mortalitet hos afkommet, nedsat vægtstigning og forsinket udvikling af afkommet ved doser, der ikke medførte toksicitet hos moderdyret, og resulterede i eksponeringer svarende til niveauet hos mennesker efter administration af vortioxetin 20 mg/dag (se pkt. 4.6).

Vortioxetin-relaterede forbindelser blev udskilt i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 4.6). I toksicitetsstudier hos juvenile rotter stemte alle fund relateret til behandling med vortioxetin overens med fundene hos voksne dyr.

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at vortioxetin har potentiale til at være persistent,

bioakkumulerende og toksisk for miljøet (skadeligt for fisk). Ved den anbefalede brug til patienter anses vortioxetin imidlertid at udgøre en ubetydelig risiko for vandmiljøet og landmiljøet (se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

*Tabletovertræk*

*Vortioxetine "Stada" 5 mg filmovertrukne tabletter*Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

*Vortioxetine "Stada" 10 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

*Vortioxetine "Stada" 15 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

*Vortioxetine "Stada" 20 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose

Macrogol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Æske med transparent PVC/PVdC//Alu-blister.

Pakninger af 14, 28, 56 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 68077

10 mg: 68078

15 mg: 68079

20 mg: 68080

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-