

## Brintellix film-coated tablets

5 mg 10mg 15mg 20mg

### 敏特思膜衣錠

5毫克	10毫克	15毫克	20毫克
衛部藥輸字 第026995號	衛部藥輸字 第026996號	衛部藥輸字 第026997號	衛部藥輸字 第026998號
本藥須由醫師處方使用			

#### 1. 藥品名稱

敏特思膜衣錠5毫克；Brintellix film-coated tablets 5 mg  
敏特思膜衣錠10毫克；Brintellix film-coated tablets 10 mg  
敏特思膜衣錠15毫克；Brintellix film-coated tablets 15 mg  
敏特思膜衣錠20毫克；Brintellix film-coated tablets 20 mg

#### 2. 成分

##### 敏特思膜衣錠5毫克

每膜衣錠含有6.355毫克vortioxetine hydrobromide；相當於5毫克vortioxetine。

##### 敏特思膜衣錠10毫克

每膜衣錠含有12.710毫克vortioxetine hydrobromide；相當於10毫克vortioxetine。

##### 敏特思膜衣錠15毫克

每膜衣錠含有19.065毫克 vortioxetine hydrobromide；相當於15毫克vortioxetine。

##### 敏特思膜衣錠20毫克

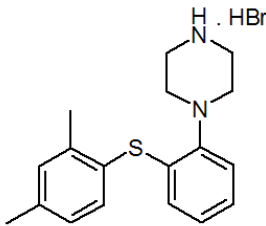
每膜衣錠含有25.420毫克vortioxetine hydrobromide；相當於20毫克vortioxetine。

有效成分Vortioxetine hydrobromide的化學名稱為：

1-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine, hydrobromide。

分子式為C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S, HBr。分子量為379.36 g/mol。

化學結構如下：



完整賦形劑明細，請參閱6.1節。

#### 3. 劑型

膜衣錠。

敏特思膜衣錠5毫克：粉紅色、杏仁形狀 [5 x 8.4毫米]、一面有『TL』、另一面有『5』標記的膜衣錠。

敏特思膜衣錠10毫克：黃色、杏仁形狀 [5 x 8.4毫米]、一面有『TL』、另一面有『10』標記的膜衣錠。

敏特思膜衣錠15毫克：橙色、杏仁形狀 [5 x 8.4毫米]、一面有『TL』、另一面有『15』標記的膜衣錠。

敏特思膜衣錠20毫克：紅色、杏仁形狀 [5 x 8.4毫米]、一面有『TL』、另一面有『20』標記的膜衣錠。

#### 4. 臨床資訊

##### 4.1 適應症

成人鬱症(major depressive disorder)

##### 4.2 用法用量

###### 藥量

未滿65歲成人病人，Brintellix之起始及建議授予劑量為vortioxetine 10毫克，每日一次。

依個別病人反應，劑量可以增加最高至每日20毫克或減少至最低每日5毫克。

於症狀解除後，建議至少須再持續治療6個月以鞏固抗憂鬱的效果。

###### 停藥

當停止以Brintellix治療時，病人可以立即停用此產品，毋須逐漸降低劑量。(參考5.1節)。

###### 特殊族群

老年病人

≥65歲病人的起始劑量，務必使用最低有效劑量每天一次vortioxetine 5毫克。由於資料有限，故以超過每天一次vortioxetine 10毫克之劑量治療≥65歲病人時應謹慎(參考4.4節)。

###### 細胞色素氧化酶抑制劑 (Cytochrome P450 Inhibitors)

若Vortioxetine併用強效CYP2D6抑制劑時[例如：bupropion、quinidine、fluoxetine、paroxetine]，須依個別病人反應，必要時可考慮降低Brintellix之劑量。(參考4.5節)。

###### 細胞色素氧化酶誘導劑 (Cytochrome P450 Inducers)

若Vortioxetine併用廣泛性Cytochrome P450誘導劑時 [例如：rifampicin、carbamazepine、phenytoin]、須依個別病人反應，必要時可考慮調整Brintellix之劑量。(參考第4.5節)。

###### 孩童及青少年(18歲以下)族群

Brintellix於18歲以下之孩童及青少年之安全性與療效性仍未被證實，沒有相關之數據資料(參考4.4節)。

#### 處方用法

Brintellix為口服使用，單獨服用或與食物併服皆可。

#### 4.3 禁忌症

對主成分或與列於6.1節之任何賦形劑會有過敏反應者。

與非選擇性單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)或選擇性單胺氧化酶A(MAO-A)抑制劑併用者(參考4.5節)。

#### 4.4 特別警語和注意事項

##### 18歲以下之孩童及青少年

因Brintellix於此族群的安全性與療效性資料尚未被研究，不建議使用於18歲以下之病人(參考4.2節)。在其他抗憂鬱藥物於孩童及青少年的臨床試驗中，相較於安慰劑組，以抗憂鬱藥物治療時，其自殺之相關行為(自殺意圖及想法)及敵對狀態(以攻擊、反對行為及憤怒為主)較為頻繁發生。

##### 自殺/自殺意念或臨床上的惡化

憂鬱症與自殺意念、自傷、以及自殺的風險升高有關，這些風險將持續，直到憂鬱症疾病緩解。有自殺相關事件病史的病人，或是在開始治療前具有顯著自殺意念的病人，是產生自殺意念或嘗試自殺的高風險族群。

服藥期間應嚴密監視病人之憂鬱症情形，以防其發生自殺行為。

重憂鬱症(Major depressive disorder, MDD)和其他精神障礙之短期研究，發現小孩、青少年和年輕人服用抗憂鬱劑相較於安慰劑可能增加自殺意念及行為。任何人考慮使用Vortioxetine或其他抗憂鬱劑於小孩、青少年和青年人時應評估臨床用藥之風險與效益。短期研究對於大於24歲以上之成年人服用抗憂鬱劑並無顯示有增加自殺意念或行為之風險，而對於65歲以上之老年人服用抗憂鬱劑，反而較服用安慰劑降低自殺之風險。憂鬱症或其他精神障礙疾病，本身有自殺傾向之風險。無論任何年齡層之病人開始服用抗憂鬱劑時，健康照護者應嚴密監視其臨床病徵惡化、自殺意念或不尋常的行為改變，並隨時與醫師聯絡。

在日本執行的一個為期八週的臨床試驗中顯示，服用Brintellix每日10mg的受試組別，其自殺意念發生率較安慰劑組別高(6.6% vs. 1.6%)。

##### 癲癇

癲癇發作是服用抗憂鬱藥物的一種潛在危險。因此，針對有癲癇病史或不穩定性癲癇狀態的病人授予vortioxetine時，須非常謹慎(參考4.5節)。若有任何病人產生癲癇發作或增高其發作頻率時，須立即停用。

##### 血清素症候群 (Serotonin Syndrome) 或抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)

血清素症狀(SS)或抗精神病藥物惡性症候群(NMS)會有威脅生命的潛在風險，也可能於使用vortioxetine時發生。血清素症候群(SS)或抗精神病藥物惡性症候群(NMS)的風險會隨著併用其他具有血清素作用的藥品(包括

triptans)、及會阻礙血清素代謝的藥品(包括MAOIs)、抗精神病藥品、與其他多巴胺拮抗劑等而增高。

病人應該加以監控血清素症候群(SS)或抗精神病藥物惡性症候群(NMS)的突現症狀和徵兆(參考4.3與 4.5節)。

血清素症候群包括：心智狀態改變(例如：躁動、幻覺、昏迷)、自律神經不穩定(例如：心跳過速、血壓不穩定、高燒)、神經肌肉失常(例如：反射亢進、不協調)、與/或胃腸道症狀(例如：噁心、嘔吐、下痢)。如發生這些症狀，須立刻停止vortioxetine 之治療，並且給予症狀治療。

#### **躁症/輕躁症**

Vortioxetine須謹慎地使用於具有躁症/輕躁症病史之病人，且對於任何處於躁症階段的病人，應停用。

#### **出血**

曾有極少數的報告中顯示使用具血清素作用之抗憂鬱藥物[選擇性血清素回收抑制劑SSRIs、血清素與正腎上腺素回收抑制劑SNRIs]會造成異常性出血現象，例如：瘀血、紫斑、與其他出血事件，如胃腸道或婦科出血等。建議病人須小心注意，尤其是正在服用抗凝血劑與/或已知會影響血小板功能之藥物[例如：非典型抗精神病藥物與phenothiazines、多數之三環抗憂鬱藥物、非固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)、乙醯水楊酸(ASA)](參考4.5節)及已知有出血傾向的病人。

#### **低血鈉**

服用具血清素作用之抗憂鬱藥物[SSRIs、SNRIs]引起低血鈉是很罕見的，可能是由於抗利尿荷爾蒙(SIADH)分泌不平衡所引起。高危險群如老年人、肝硬化病人、或併用其他可能會造成低血鈉症的藥物時，必須小心注意。

對於產生症狀性低血鈉症狀的病人，須考慮停用vortioxetine，並且開始適當的醫療介入。

#### **老年人**

有關 Brintellix 使用於鬱症發作老年病人的資料有限。故以超過每天一次 vortioxetine 10 毫克之劑量治療≥ 65 歲病人時應謹慎(參考 4.2, 4.8 與 5.2 節)

#### **腎功能不全者**

腎功能不全病人，毋須調整劑量，但仍建議小心使用(參考5.2節)。

#### **肝功能不全者**

輕度或中度肝功能不全病人，毋須調整劑量，但仍建議小心使用。Vortioxetine尚未對重度肝功能不全病人加以研究，當治療這些病人時須小心注意(參考5.2節)。

### **4.5 交互作用**

Vortioxetine是藉由肝臟大量代謝，其主要是經由CYP2D6而少量經由CYP3A4/5及CYP2C9催化氧化作用而產生代謝作用(參考第5.2節)。

#### **其他藥物對vortioxetine之潛在影響**

##### **非選擇性不可逆單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)**

由於血清素症候群之風險，vortioxetine與非選擇性不可逆單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)為併用禁忌。Vortioxetine須在非選擇性不可逆單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)停用至少14天後方可投予。若須投予非選擇性不可逆單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)，須在vortioxetine停用至少14天後才可使用(參考4.3節)。

##### **選擇性可逆單胺氧化酶(MAO-A)抑制劑 [moclobemide]**

Vortioxetine 與選擇性可逆單胺氧化酶A(MAO-A)抑制劑，[例如：moclobemide] 為併用禁忌。(參考4.3節)。倘若證實必須併用，則藥物必須給予最低劑量，並密切臨床監測血清素症候群(參考4.4節)。

##### **非選擇性可逆單胺氧化酶抑制劑(MAOI) [linezolid]**

Vortioxetine與較弱的非選擇性可逆單胺氧化酶(MAOI)抑制劑 [例如：抗生藥linezolid] 為併用禁忌。(參考4.3節)。倘若證實必須併用，則藥物須給予最低劑量，並於密切臨床監測血清素症候群(參考4.4節)。

##### **選擇性不可逆單胺氧化酶B(MAO-B)抑制劑 [selegiline、rasagiline]**

雖然選擇性單胺氧化酶B(MAO-B)抑制劑比單胺氧化酶A(MAO-A)抑制劑引起血清素症候群的風險較低，但vortioxetine與不可逆單胺氧化酶B(MAO-B)抑制劑[例如：selegiline、rasagiline]的併用仍須小心。倘若併用，則要密切監測血清素症候群(參考第4.4節)

##### **血清素作用劑**

與血清素作用劑[例如：tramadol、sumatriptan、及其他triptans]併用，可能會導致血清素症候群(參考4.4節)。

##### **金絲桃(St. John's wort)**

具血清素作用之抗憂鬱藥物與含金絲桃(Hypericum perforatum)之草本療法併用時，可能會造成包含血清素症候群等的不良反應發生率增加(參考4.4節)。

##### **降低癲癇發作閾值的藥物**

具血清素作用之抗憂鬱藥物會降低癲癇發作閾值。與其他會降低癲癇發作閾值的藥物併用時，必須小心注意【例如：抗憂鬱藥物[tricyclics、SSRIs、SNRIs]、抗精神病劑[phenothiazines、thioxanthenes、butyrophenones、mefloquin、tramadol]】(參考4.4節)。

##### **電痙攣治療(ECT)**

因受限於無電痙攣治療(ECT)併用vortioxetine之臨床經驗，建議必須小心注意。

##### **CYP2D6抑制劑**

Vortioxetine 10毫克/每天一次與 bupropion 150毫克 /每天兩次(強效CYP2D6抑制劑)於健康受試者併用14天時，vortioxetine AUC會增加為2.3倍。在合併治療裡，相較於將vortioxetine加入bupropion的治療中，將bupropion加入vortioxetine的治療中時會導致較高的不良反應發生率。依個別病人反應而定，假如強效CYP2D6抑制劑[例如：bupropion、quinidine、fluoxetine、paroxetine]須加入vortioxetine的治療中時，必須考慮降低vortioxetine之劑量(參考第4.2節)。

##### **CYP3A4抑制劑,CYP2C9及CYP2C19抑制劑**

Vortioxetine與ketoconazole 400毫克/日[CYP3A4/5與P-glycoprotein抑制劑]或fluconazole 200毫克/日 [CYP2C9、CYP2C19、與 CYP3A4/5之抑制劑] 併用於健康受試者6天時，其vortioxetine的AUC分別增加為1.3倍與1.5倍，毋須調整劑量。

未在健康志願者的多重劑量vortioxetine藥動學中觀察到單一劑量omeprazole 40 mg(CYP2C19抑制劑)的抑制作用。

##### **CYP2D6代謝不良者的交互作用**

未曾特定研究將強效CYP3A4抑制劑(例如itraconazol、voriconazole、clarithromycin、telithromycin、nefazodone、conivaptan和許多HIV蛋白酶抑制劑)與CYP2C9抑制劑(例如fluconazole和amiodarone)併用於CYP2D6代謝不良者的狀況(請參閱第5.2節)，然而可推測會使病人vortioxetine的暴露量增加幅度顯著高於上述中等作用。

依個別病人反應，如果強效CYP3A4抑制劑或CYP2C9抑制劑併用於CYP2D6代謝不良者，可考慮使用較低劑量的vortioxetine。

### 細胞色素氧化酶(cytochrome) P450誘導劑

單劑量 vortioxetine 20毫克與 rifampicin 600毫克/日 [廣泛性CYP異構酶誘導劑] 併用於健康受試者10天時，vortioxetine的AUC降低72%。依個別病人反應而定，若廣泛性細胞色素氧化酶(cytochrome) P450誘導劑 [例如：rifampicin、carbamazepine、phenytoin]須與vortioxetine併用時，則考慮調整其劑量(參考4.2節)。

### 酒精

於健康受試者合併使用單劑量的Vortioxetine 20毫克或40毫克與乙醇[0.6 g/kg]時，相較於安慰劑組，對 vortioxetine或乙醇之藥物動力學作用並無影響，也沒有觀察到明顯的認知功能損害。然而，接受抗憂鬱劑治療期間建議不要飲酒。

### 乙醯水楊酸 (Acetylsalicylic acid, ASA)

對於健康成年人授予多重劑量之乙醯水楊酸150 毫克/日時，不會影響多重劑量之vortioxetine的藥物動力學作用。

### 對其他藥物的潛在影響

#### 抗凝血劑與抗血小板藥物

相較於安慰劑組，於健康受試者併用多重劑量vortioxetine與穩定劑量之warfarin時，對於國際標準化比值(INR)、凝血酶原、或warfarin之R/S異構物值等沒有顯著作用。並且，相較於安慰劑組，當乙醯水楊酸150毫克/日併用於服用多重劑量之vortioxetine的健康受試者時，沒有觀察到對血小板凝集、乙醯水楊酸或水楊酸之藥物動力學有顯著抑制作用。然而，當vortioxetine與口服抗凝血劑或抗血小板藥物併用時，藥效動力學交互作用之潛在出血風險會增高，必須小心注意(參考4.4節)。

### 細胞色素氧化酶(cytochrome) P450 受質

體外試驗中，未觀察到vortioxetine對於細胞色素氧化酶(cytochrome) P450異構酶的抑制或誘導作用的任何可能性(參考第5.2節)。

授予多重劑量vortioxetine於健康受試者中，並未觀察到對細胞色素氧化酶(cytochrome) P450異構酶CYP2C19[omeprazole、diazepam]、CYP3A4/5[ethinyl estradiol、midazolam]、CYP2B6[bupropion]、CYP2C9 [tolbutamide、S-warfarin]、CYP1A2 (咖啡因)或CYP2D6 [dextromethorphan]等之抑制作用。

未觀察到藥效動力學交互作用。相較於安慰劑組，授予diazepam單劑量10毫克於vortioxetine的治療中，未觀察到顯著之認知功能的損害。相較於安慰劑組，併用vortioxetine與口服避孕藥[ethinyl estradiol 30µg / levonorgestrel 150µg]後，未觀察到對性荷爾蒙濃度之顯著影響。

### Lithium · Tryptophan

併用多重劑量vortioxetine於具lithium穩定血中濃度的健康受試者時，未觀察到臨床相關的作用。然而，曾有報告指出具血清素作用之抗憂鬱症藥物與Lithium或Tryptophan併用時，藥效會增強。因此當vortioxetine與這些藥物併用時，必須小心注意。

## 4.6 生育力、懷孕及授乳

### 懷孕

孕婦使用vortioxetine 僅有有限臨床資料。

動物研究已顯示生殖毒性 (參考5.3節)。

若在懷孕後期使用血清素作用藥物時，新生兒可能會出現以下症狀：呼吸窘迫、發紺、呼吸中止、痙攣、體溫不穩、餵食困難、嘔吐、血糖過低、高張力、低張力、反射亢進、顫抖、震顫、易怒、昏睡、哭鬧不停、嗜睡、和難以入睡。這些症狀可能是因戒斷反應或是過多血清素作用所引起。於大多數的案例中，上述症狀會在生產後立即或很快地(<24 小時)出現。

流行病學的資料顯示出在懷孕期間使用SSRI，尤其是在後期，可能會增加新生兒持續性肺動脈高血壓症(Persistent pulmonary hypertension in the new born, PPHN)的風險。雖然沒有研究報告指出vortioxetine治療

與PPHN的關聯性，當考量相關的作用機轉(增加血清素濃度)時，無法排除此項的潛在風險。

Brintellix應在潛在利益高於胎兒潛在風險時，方可於懷孕期間使用。

### 授乳

動物試驗顯示，vortioxetine及其代謝產物會排泄至乳汁中。因此預期vortioxetine會被排泄至母乳中(參考5.3節)。

不能排除對於餵食母乳幼兒的風險。

須考量幼兒餵食母乳與對女性病人之醫療效益，決定是否中斷餵食母乳或停用/戒斷Brintellix 治療。

### 生育力

雌雄大鼠之生育能力研究顯示出vortioxetine對於生育能力、精蟲品質、或交配行為等沒有影響(參考5.3節)。

有關抗憂鬱劑相關藥理學分類(SSRI)之藥物人體試驗報告顯示，會對於精子品質產生可逆的作用。目前尚未觀察對於人體生殖力的作用。

## 4.7 影響駕駛和機械操作能力

Brintellix幾乎不會影響駕駛和操作機器的能力。然而，因曾有頭暈不良反應的報告，當病人駕駛或操作危險性機械時，還是須小心注意，特別是開始接受vortioxetine治療時，或改變劑量時。

## 4.8 副作用

### 安全性摘要

最常見之不良反應為噁心。

### 不良反應列表

不良反應列表如下，慣用方式為： 很常見(≥1/10)、常見(≥1/100 to <1/10)、不常見(≥1/1,000 to <1/100)、少見(≥1/10,000 to <1/1,000)、很少見(<1/10,000)、未知(無法從現有的數據加以估計)。

該列表資訊來自於臨床試驗和上市後的經驗。

系統器官分類	頻率	不良反應
代謝和營養病變	未知*	低鈉血症
精神疾病	常見	異常惡夢
神經系統病變	常見	暈眩
	未知	血清素症候群
血管病變	不常見	潮紅
腸胃道疾病	很常見	噁心
	常見	下痢、便秘、嘔吐
皮膚與皮下組織異常	常見	搔癢症，包括廣泛性搔癢症
	不常見	夜間盜汗
	未知*	血管性水腫，蕁麻疹

\*來自於上市後的經驗

### 選定不良反應之說明

#### 噁心

噁心通常是輕度或中度，並且在治療的前兩週內發生。反應通常是短暫的，通常不會導致停止治療。女性的胃腸道不良反應，如噁心，發生率高於男性。

#### 老年病人

每天一次vortioxetine ≥10毫克的劑量，≥65歲病人試驗退出率較高。

每天一次vortioxetine 20毫克的劑量，≥65歲病人的噁心和便秘發生率(分別為42%和15%)高於<65歲病人(分別為27%和4%)(請參閱第4.4節)。

## 性功能障礙

在臨床試驗中，使用亞利桑那性經驗量表(ASEX)評估性功能障礙。劑量5至15毫克未表現出與安慰劑間的差異。然而，vortioxetine 20毫克劑量發生相關之治療引發性功能障礙增加 (TESD)(請參閱第5.1節)。

## 同類效應

依據主要以50歲及50歲以上病人進行的流行病學研究，顯示接受相關藥理分類(SSRI或TCA)之抗憂鬱劑的病人表現出較高的骨折風險。此風險背後的機轉尚且未知，且目前也不清楚此項風險是否也與vortioxetine相關。

## 疑似不良反應的通報

在藥品取得核准後通報疑似不良反應相當重要。其有助於持續監測藥品的利益/風險平衡。醫療人員應透過全國藥物不良反應通報系統，通報任何疑似的不良反應。

## 4.9 過量

Vortioxetine服用劑量為40~75毫克時，曾經引起下列副作用的加劇：噁心、姿勢性頭暈、下痢、腹部不適、廣泛性搔癢症、嗜睡、與潮紅。

上市後的經驗主要是關於vortioxetine過量高達80毫克。在大多數情況下，通報沒有症狀或症狀輕微。最常通報的症狀是噁心和嘔吐。vortioxetine過量服用80 mg以上的經驗有限。在劑量比治療劑量範圍高幾倍之後，曾通報癲癇發作和血清素症候群的不良事件。

服用過量時，須治療臨床症狀及做相關的監測。建議於特殊環境中進行醫療監督。

## 5. 藥理作用

### 5.1 藥效動力學性質

**藥理分類：**精神興奮劑；其他抗憂鬱藥物，

**ATC-code：**N06AX26

### 作用機轉

Vortioxetine的作用機轉和血清素接受器活性的調節及血清素(5-HT)運送蛋白的抑制有關。非臨床研究亦指出，Vortioxetine為5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>7</sub>、與5-HT<sub>1D</sub>之接受器拮抗劑、5-HT<sub>1B</sub>之接受器部分促效劑、5-HT<sub>1A</sub>之接受器促效劑，並會抑制血清素運送蛋白，進而調節數個神經傳導系統，其中主要包括血清素，但也可能包括正腎上腺素、多巴胺、組織胺、乙醯膽鹼、GABA、與Glutamate系統。

此多重作用模式是vortioxetine產生抗憂鬱與抗焦慮效果的主要原因，同時也由其動物試驗觀察到認知功能、學習、與記憶力的改善。然而，若直接將動物數據資料外推至人類時，仍須謹慎；因個別目標在已觀察到的藥效動力學特性資料的精準度仍然不明。

二個運用正子放射斷層造影(PET)的人體研究中，在不同劑量Vortioxetine之下，利用血清素運送蛋白受質(11C-MADAM or 11C-DASB)來量化血清素運送蛋白在腦部的結合率。血清素運送蛋白在縫核的平均結合率分別為：在5毫克/日的劑量時為50%、在10毫克/日的劑量時為65%、若給藥劑量增至20毫克/日時，則增高至80%以上。

### 臨床療效與安全性

Vortioxetine之臨床療效與安全性曾在包含超過6,700位病人之臨床計畫中加以研究，其中超過3,700位病人短期(≤12週)使用vortioxetine治療重鬱症(Major Depressive Disorder, MDD)。

在12個雙盲、安慰劑對照、為期6/8週、並給予固定劑量的研究中，針對vortioxetine在成年(包括老年)的重鬱症(MDD)病人的短期治療成效進行探討。

在12個試驗的7個試驗中，至少有一個劑量組別達到主要療效指標，在蒙哥馬利抑鬱評定量表(MADRS)或漢氏憂鬱量表24項目(HAM-D24)總分方面相較於安慰劑的差異至少達到2分。而此項結果也獲得臨床相關性方面的支持，包括反應者和緩解者比例，及整體印象進步量表(CGI-I)分數的改善。Vortioxetine的療效隨著劑量增加而提高。

有關成人之短期安慰劑對照試驗的第6/8週MADRS總分自基期以來平均變化統合分析(MMRM)，支持了個別試驗中所表現出的作用。在統合分析中，各試驗與安慰劑間表現出統計上顯著的整體平均差異：5、10和20毫克/日分別為-2.3分(p = 0.007)、-3.6分(p < 0.001)和-4.6分(p < 0.001)；15毫克/日劑量在統合分析中未與安慰劑不同，但與安慰劑的平均差異為-2.6分。

此外，服用vortioxetine 5-20毫克/日對廣泛的憂鬱症狀(MADRS憂鬱症量表各單項分)與憂鬱症中的焦慮症狀(HAM-A量表總分)皆具有療效。在一項有關MDD病人且相較於agomelatine 25或50毫克/日的12週、雙盲、彈性劑量對照試驗中，進一步展現了vortioxetine 10或20毫克/日的療效。

Vortioxetine的MADRS總分改善在統計上顯著優於agomelatine，並獲臨床相關性的支持，包括反應者和緩解者比例以及CGI-I的改善。

### 維持

預防復發的研究中，證實了Vortioxetine抗憂鬱之維持治療效果。於最初12週的開放性治療期後，使用Vortioxetine得到緩解的病人，從中隨機選取並給予每日5或10毫克的vortioxetine或安慰劑，在為期至少24週(24~64週)之雙盲試驗期間觀察其復發率。於主要療效指標(MDD復發時間)，使用Vortioxetine組優於安慰劑(p=0.004)、而其中風險比(hazard ratio)為2.0，亦即安慰劑組之復發危險性為vortioxetine組的2倍。

### 老年病人

在一針對老年憂鬱症(≥65歲，受試者452人，其中156位接受vortioxetine)的雙盲、安慰劑對照、為期8週的研究，結果顯示vortioxetine每日5毫克組在MADRS以及HAM-D<sub>24</sub>分數顯著，優於安慰劑組。Vortioxetine之作用在第8週MADRS總積分(MMRM分析)方面與安慰劑組相差4.7分。

### 患有嚴重憂鬱症或高度焦慮症狀的病人

成人短期研究中，針對嚴重憂鬱症病人(基期MADRS總積分≥30)與具有高度焦慮症狀之病人(基期HAM-A總積分≥20)，亦發現vortioxetine對其的抗憂鬱療效(第6/8週MADRS總積分與安慰劑間的整體平均差異範圍分別為自2.8至7.3分以及自3.6至7.3分(MMRM分析))。在針對老年病人進行的試驗中，vortioxetine也在這些病人中表現出療效。

在長期預防復發研究中，此病人族群也表現出抗憂鬱劑療效的維持。

**Vortioxetine對於數字符號替換測驗(the Digit Symbol Substitution Test, DSST)、加州大學聖地牙哥體能技能評估(University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment, UPSA)(客觀評估)和知覺缺陷問卷(Perceived Deficits Questionnaire, PDQ)和認知與生理功能問卷(Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ)(主觀評估)的分數之影響。**

曾以2項成人和一項老年人短期、安慰劑對照試驗，研究vortioxetine每日5-20毫克使用於MDD病人的療效。在2項成人試驗中，相較於安慰劑，vortioxetine於數字符號替換測驗(DSST)方面表現出統計上顯著的作用，範圍自 $\Delta = 1.75$  (p = 0.019)至4.26 (p < 0.0001)，在老年人試驗中亦表現出統計上顯著的作用， $\Delta = 2.79$  (p = 0.023)。在全部3項試驗中的DSST正確符號數自基期以來平均變化統合分析(ANCOVA、LOCF)中，vortioxetine均與安慰劑不同(p < 0.05)，且標準化效應量為0.35。依據MADRS變化進行調整時，相同試驗的統合分析總分顯示vortioxetine與安慰劑不同(p < 0.05)，且標準化效應量為0.24。

一項試驗使用加州大學聖地牙哥體能技能評估(UPSA)，來評估vortioxetine對於功能性能的作用。Vortioxetine在統計上與安慰劑不同，vortioxetine結果為8.0，安慰劑為5.1 (p = 0.0003)。

在一項試驗中，vortioxetine在使用知覺缺陷問卷的主觀評估方面表現優於安慰劑，vortioxetine結果為-14.6，安慰劑為-10.5 (p = 0.002)。在以認知和生理功能問卷進行主觀評估時，vortioxetine並未與安慰劑不同，即vortioxetine結果為-8.1，安慰劑為-6.9 (p = 0.086)。

### 耐受性與安全性

每日服用5~20毫克 vortioxetine 之安全性與耐受性已於短期與長期的研究中被建立。不良反應相關之資料，參考4.8節。

相較於安慰劑組，Vortioxetine並未增加失眠與嗜睡之比率。

於短期與長期的安慰劑控制臨床研究中，曾有系統地評估突然停用vortioxetine後的潛在停藥症狀。

無論是短期(6-12週)或長期(24-64週)使用vortioxetine治療，其停藥症狀發生率與安慰劑組相比，沒有臨床上的差異性。

在短期及長期試驗中，自主通報性功能相關不良反應之發生率低，且vortioxetine發生率與安慰劑相近，在利用亞利桑那性經驗量表(the Arizona Sexual Experience Scale, ASEX)的試驗中，依據治療引發性功能障礙(TESD)和ASEX總分發生率，與安慰劑相較vortioxetine每日5至15毫克的劑量在性功能障礙症狀方面並未表現出臨床上有意義的差異。而相較於安慰劑，使用每日20毫克的劑量，則觀察到TESD升高。(發生率差異為14.2%，95% CI [1.4, 27.0])。

在長期與短期的臨床研究中，相對於安慰劑組，Vortioxetine組並不影響體重、心跳速率、或血壓。

在肝或腎功能的評估中，於臨床研究上亦沒有觀察到顯著變化。

服用Vortioxetine的MDD病人的心電圖(ECG)參數未出現任何臨床上的顯著的改變，包括QT、QTc、PR、與QRS間距。在一項QTc全面性研究中，健康受試者服用每日最高劑量達40毫克時，並沒有觀察到Vortioxetine對於QTc間距延長之可能影響。

## 5.2 藥物動力學特性

### 吸收

口服Vortioxetine後會緩慢但良好的吸收，並且於7~11小時內達到最高血中濃度(C<sub>max</sub>)。由多次給藥研究中[每日5、10、或20毫克]觀察到平均最高血中濃度(C<sub>max</sub>)為9~33微克/毫升。絕對生體可用率為75%。未觀察到食物對其藥動學的影響(參考4.2節)。

## 分佈

平均分佈容積( $V_{ss}$ )為 2,600 L，顯示Vortioxetine廣泛分佈於血管外。Vortioxetine具有高度血漿蛋白質結合率(98~99%)，且其血漿蛋白的結合與vortioxetine的血漿濃度無關。

## 生物轉換

Vortioxetine主要在肝臟大量代謝，主要由CYP2D6且少量由CYP3A4/5與CYP2C9催化之氧化作用(oxidation)與後續的葡萄糖醛酸結合(conjugation)。在有關CYP同功酶CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1或CYP3A4/5的藥物間交互作用試驗中，未觀察到vortioxetine的抑制性或誘導作用(請參閱第4.5節)。

Vortioxetine為較弱之P-gp受質和抑制劑。

Vortioxetine之主要代謝物不具藥理活性。

## 排除

平均排除半衰期與口服廓清率分別為66小時及33 L/hr。約2/3 vortioxetine的非活性代謝物會由尿液排除及約1/3經由糞便排除。由糞便中排除的vortioxetine量極低，近可忽略。約2週可達穩定血漿濃度(steady state)。

## 線性/非線性

本品呈線性藥物動力學且與時間無關(Vortioxetine 2.5~60毫克/日)。半衰期部分，在多次給藥(每日5~20毫克)的研究中，經AUC<sub>0-24h</sub>的測量，其蓄積指數(accumulation index)為5~6。

## 特殊族群

老年病人 (≥65 歲)

於健康老年受試者(年齡≥65 歲；n=20 位)中，每日 vortioxetine 10 毫克的多次給藥研究，其暴露量( $C_{max}$ 與 AUC)比健康年輕對照組(年齡≤45 歲) 約高 27%。

≥65 歲病人的起始劑量，務必使用最低有效劑量每天一次 vortioxetine 5 毫克。(請參閱第 4.2 節)。然而，以超過每天一次 vortioxetine 10 毫克之劑量治療老年病人時應謹慎(第 4.4 節)。

## 腎功能不全者

觀察服用vortioxetine 10毫克的腎功能不全病人(輕度、中度、或重度；每一組8位)，運用Cockcroft-Gault方程式評估，其暴露量相較於健康對照組最高增高30%。服用10 毫克vortioxetine的晚期腎病病人，在透析中只有少部分vortioxetine流失(AUC與 $C_{max}$ 分別降低13%與 27%；n=8位)。毋須做劑量調整(參考4.4節)。

## 肝功能不全者

觀察服用vortioxetine 10毫克的藥物動力學，對輕度或中度肝功能不全的病人(Child-Pugh A或B；每一組 8位)並無產生影響(AUC改變小於10%)。因此毋須做劑量調整(參考4.2節)。Vortioxetine未曾於重度肝功能不全病人中被加以研究過，所以治療這類病人時須小心注意(參考4.4節)。

## CYP2D6基因型

在CYP2D6酵素代謝功能差者的vortioxetine血漿濃度約高於快速代謝者2倍量。若CYP2D6酵素代謝功能差者同時併用強效CYP3A4/2C9抑制劑時，其暴露量可能增高(參考4.5節)。

在CYP2D6極快速代謝者中，vortioxetine 10 毫克/日的血漿濃度介於快速代謝者使用5毫克/日和10毫克/日之間。

可能需視個體差異，考慮相關劑量調整(參考4.2節)。

## 5.3臨床前安全訊息

於小鼠、大鼠和狗的一般毒性研究中，vortioxetine主要與中樞神經系統(CNS)的臨床徵兆相關，包括：流涎(大鼠與狗)、瞳孔擴大(狗)、及2隻狗中有1隻有一段期間的抽搐。以不會造成抽搐的劑量推估，每日最大建議治療劑量20毫克約有五倍安全係數。目標器官毒性限於腎臟(大鼠)與肝臟(小鼠與大鼠)。若暴露於超過人體最大建議治療劑量每日20毫克的10倍(小鼠)與2倍(大鼠)時，觀察到大鼠腎臟功能之改變(腎小球腎炎、腎小管阻塞、腎小管內結晶物質)及小鼠與大鼠之肝臟功能之改變(肝細胞肥大、肝細胞壞死、膽管增生、膽道內結晶物質)。這些主要歸因於啮齒類特定的vortioxetine相關結晶物質分別阻塞在腎小管與膽管，認為對人類具低危險性。

於一系列體外與體內試驗中證實，vortioxetine不具有遺傳毒性。

基於小鼠或大鼠的2年常規的致癌性研究推估，vortioxetine不會在人類中造成致癌危險性。

Vortioxetine對於大鼠之生育力、交配行為、生殖器官、或精蟲形狀與移動力等不具有影響作用。Vortioxetine於大鼠或兔子中無致畸胎性，然而於生殖毒性方面，若暴露於超過人體最大建議治療劑量每日20毫克的10倍時，對大鼠的胎兒體重、延遲骨骼發育方面產生影響作用。類似的影響作用也在兔子之較低治療暴露量中觀察到。

於大鼠生產前後的研究中，在不會造成母體毒性的劑量及人體治療劑量每日20毫克下，vortioxetine會使幼畜死亡率增高、體重降低、及延緩幼畜發育(參考 4.6節)。

在大鼠動物試驗中，觀察到vortioxetine相關物質會分泌至乳液中(參考 4.6節)。

於未成年大鼠之毒性研究中，所有vortioxetine相關治療結果與成年大鼠試驗是一致的。

環境風險評估研究顯示，vortioxetine具有持久性，生物累積性和毒害環境的可能性(對魚類有風險)。

然而，依據病人建議使用量，vortioxetine幾乎不會對於水陸環境造成風險(有關丟棄說明，請參閱第6.6節)。

## 6.產品資訊

### 6.1.賦形劑

**5毫克、10毫克、15毫克、 20毫克錠劑核心(裸錠)：**

Mannitol, Microcrystalline cellulose, Hydroxypropylcellulose, Sodium starch glycolate (type A), Magnesium stearate

**5毫克與20毫克錠劑膜衣：**

Hypromellose, Macrogol 400, Titanium dioxide (E171), Iron oxide red (E172)

**10 毫克錠劑膜衣：**

Hypromellose, Macrogol 400, Titanium dioxide (E171), Iron oxide yellow (E172)

**15 毫克錠劑膜衣：**

Hypromellose, Macrogol 400, Titanium dioxide (E171), Iron oxide red (E172), Iron oxide yellow (E172)

### 6.2 配伍禁忌

無

### 6.3 儲架期

36 個月。

### 6.4 儲存特別注意事項：

30°C 以下儲存

### 6.5 包裝

2-1000粒PVC/PVdC鋁箔盒裝。

### 6.6 棄置之特別注意事項

該藥品可能對環境構成風險(見5.3節)。

任何未使用之製劑或廢棄物品應依據當地法令丟棄。

製造廠：H. Lundbeck A/S

廠址：Ottilievej 9, 2500 Valby, Denmark

藥商：禾利行股份有限公司

地址：台北市敦化北路311號3樓

經銷藥商：和安行股份有限公司

地址：台北市復興北路164號6樓

電話：02-27133260