MEDICATION GUIDE

TRINTELLIX (trin'-TELL-ix)

(vortioxetine) Tablets

What is the most important information I should know about TRINTELLIX?

TRINTELLIX and other antidepressant medicines may cause serious side effects.

1. **Antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions in some children, teenagers, or young adults within the first few months of treatment.**
2. **Depression or other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts or actions. Some people may have a particularly high risk of having suicidal thoughts or actions.** These include people who have (or have a family history of) bipolar illness (also called manic-depressive illness) or suicidal thoughts or actions.
3. **How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions?**
   - Pay close attention to any changes, especially sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
   - Call your healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.
   - Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled. Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:

- attempts to commit suicide
- thoughts about suicide or dying
- feeling agitated, restless, angry or irritable
- other unusual changes in behavior or mood
- acting on dangerous impulses
- new or worse depression
- trouble sleeping
- panic attacks
- acting aggressive, being angry or violent
- new or worse anxiety
- an extreme increase in activity or talking (mania)
- new or worse irritability

What is TRINTELLIX?

TRINTELLIX is a prescription medicine used to treat a certain type of depression called Major Depressive Disorder (MDD).

It is important to talk with your healthcare provider about the risks of treating depression and also the risk of not treating it. You should discuss all treatment choices with your healthcare provider.

- Talk to your healthcare provider if you do not think that your condition is getting better with TRINTELLIX treatment.

Do not take TRINTELLIX if you:

- are allergic to vortioxetine, or any of the ingredients in TRINTELLIX. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in TRINTELLIX.
- take a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI). Ask your healthcare provider or pharmacist if you are not sure if you take an MAOI, including the antibiotic linezolid.
- Do not take an MAOI within 21 days of stopping TRINTELLIX.
- Do not start TRINTELLIX if you stopped taking an MAOI in the last 14 days.

Before taking TRINTELLIX, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems
- have or had seizures or convulsions
- have mania or bipolar disorder (manic depression)
- have low salt (sodium) levels in your blood

- have or had bleeding problems
- drink alcohol
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if TRINTELLIX will harm your unborn baby. Taking TRINTELLIX while pregnant in your third trimester may cause your newborn baby to have withdrawal symptoms that causes a certain type of breathing problem called Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN).
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TRINTELLIX passes into breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take TRINTELLIX.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. TRINTELLIX and some medicines may interact with each other, may not work as well, or may cause serious side effects when taken together.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- medicines used to treat migraine headache (e.g., triptans)
- medicines used to treat mood, anxiety, psychotic or thought disorders, including tricyclics, lithium, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), buspirone, or antipsychotics
- MAOIs (including linezolid, an antibiotic)
- Tramadol or fentanyl
- over-the-counter supplements such as tryptophan or St. John's Wort
- nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- aspirin
- warfarin (Coumadin, Jantoven)
- diuretics
- rifampin
- carbamazepine
- phenytoin
- quinidine

Ask your healthcare provider if you are not sure if you are taking any of these medicines.

Before you take TRINTELLIX with any of these medicines, talk to your healthcare provider about serotonin syndrome. See **"What are the possible side effects of TRINTELLIX?"**.

How should I take TRINTELLIX?

- Take TRINTELLIX exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take TRINTELLIX at about the same time each day.
- Your healthcare provider may need to change the dose of TRINTELLIX until it is the right dose for you.
- Do not start or stop taking TRINTELLIX without talking to your healthcare provider first. Suddenly stopping TRINTELLIX when you take higher doses may cause you to have side effects
  - Headache
  - Stiff muscles
  - mood swings
  - sudden outburst of anger
  - dizziness or feeling lightheaded
  - runny nose
- TRINTELLIX may be taken with or without food.

  If you take too much TRINTELLIX, call the Poison Control Center at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of TRINTELLIX?

TRINTELLIX may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about TRINTELLIX?".**
- **serotonin syndrome.** A potentially life-threatening problem called serotonin syndrome can happen when medicines such as TRINTELLIX are taken with certain other medicines. Symptoms of serotonin syndrome may include:
  - agitation, hallucinations, coma or other changes in mental status

- problems controlling your movements or muscle twitching
- fast heartbeat
- high or low blood pressure
- sweating or fever
- nausea or vomiting
- diarrhea
- muscle stiffness or tightness

- **abnormal bleeding or bruising.** TRINTELLIX may increase your risk of bleeding or bruising, especially if you take the blood thinner warfarin (Coumadin®, Jantoven®), a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), or aspirin.
- **hypomania** (manic episodes). Symptoms of manic episodes include:

○ greatly increased energy	○ racing thoughts	○ unusually grand ideas	○ reckless behavior
○ severe problems sleeping	○ talking more or faster than usual	○ excessive happiness or irritability	

- **visual problems**
  - eye pain
  - changes in vision
  - swelling or redness in or around the eye

  Only some people are at risk for these problems. You may want to undergo an eye examination to see if you are at risk and receive preventative treatment if you are.
- **low levels of salt (sodium) in your blood.** Symptoms of this may include: headache, difficulty concentrating, memory changes, confusion, weakness and unsteadiness on your feet. Symptoms of severe or sudden cases of low salt levels in your blood may include: hallucinations (seeing or hearing things that are not real), fainting, seizures and coma. If not treated, severe low sodium levels can cause death.

Common side effects in people who take TRINTELLIX include:

- nausea
- constipation
- vomiting

These are not all the possible side effects of TRINTELLIX. **Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.**

How should I store TRINTELLIX?

Store TRINTELLIX at room temperature between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).

Keep TRINTELLIX and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TRINTELLIX.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use TRINTELLIX for a condition for which it was not prescribed. Do not give TRINTELLIX to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TRINTELLIX that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in TRINTELLIX?

Active ingredient: vortioxetine hydrobromide

Inactive ingredients: mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate and film coating consisting of hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol 400, iron oxide red (5 mg and 20 mg) and iron oxide yellow (10 mg)

Distributed and Marketed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Deerfield, IL 60015

Marketed by:
Lundbeck, Deerfield, IL 60015

TRINTELLIX is a trademark of H. Lundbeck A/S registered with the U.S. Patent and Trademark Office and used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

All other trademarks are the property of their respective owners.

©2013-2017 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
For more information, go to www.TRINTELLIX.com or call 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

処方情報の重要項目

この重要項目には、トリンテリックスを安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が記載されているわけではない。トリンテリックスの処方情報全文を参照すること。

トリンテリックス（ボルチオキセチン）経口錠

米国での初回承認：2013 年

警告：自殺念慮および自殺行為

枠組み警告の全文については、処方情報全文を参照すること。

・抗うつ剤を服用した小児、青年および若年成人で、自殺念慮および自殺行為のリスクが増大した（5.1）。

・自殺念慮および自殺行為の悪化や出現について観察すること（5.1）。

・小児患者におけるトリンテリックスの使用については評価されていない（8.4）。

最近の主な変更点

効能・効果（1）

2018 年 10 月

効能・効果

トリンテリックスは、成人の大うつ病性障害の治療に用いられる（1、14）。

用法・用量

・推奨開始用量は 10 mg 1 日 1 回であり、食事の影響なく服用できる（2.1）。

・患者が忍容性に応じて、20 mg 1 日 1 回に増量すること（2.1）。

・高用量の忍容性に懸念がある場合、5 mg 1 日 1 回投与を考慮する（2.1）。

・トリンテリックスはすぐに中止することができるが、15 又は 20 mg 1 日 1 回服用している患者では、服用中止前 1 週間は、可能ならば 10 mg 1 日 1 回投与を推奨する（2.3）。

・CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（poor metabolizers）では、最大推奨用量は 10 mg 1 日 1 回である（2.6）。

剤形および含量

トリンテリックスは、5 mg、10 mg、20 mg の即効性錠剤である。（3）

禁忌

・ボルチオキセチンまたはトリンテリックス製剤の成分に対する過敏症（4）。

・モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）：トリンテリックスの投与中または投与中止後 21 日

以内に、精神障害の治療に用いられる MAOI を投与しないこと。精神障害の治療に用いられる MAOI の中止後 14 日以内にトリンテリックスを使用しないこと。また、リネゾリド投与中またはメチレンブルー静注中の患者に対してトリンテリックスの投与を開始しないこと（4）。

警告および使用上の注意

・セロトニン症候群はトリンテリックスを含むセロトニン作動性抗うつ剤（SSRI、SNRI など）では、単独投与でも報告されているが、特に他のセロトニン作用薬（トリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファン、ブスピロン、St. John’s wort を含む）との併用投与の場合の報告が多い。セロトニン症候群の症状が発現した場合には、トリンテリックスを中止し支持療法を開始すること。トリンテリックスと他のセロトニン作用薬との併用が臨床上妥当な場合、特に治療開始時および増量時にセロトニン症候群のリスクが高くなる可能性を、患者に知らせる必要がある（5.2）。

・セロトニン作動性抗うつ剤（SSRI、SNRI など）での治療は異常出血のリスクを増大させるおそれがある。トリンテリックスと非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アスピリンまたは血液凝固に影響を及ぼす他の薬剤とを併用するときには、出血のリスクが高くなることを患者に警告すること（5.3）。

・抗うつ剤治療で躁病/軽躁の活性化が発生することがある。患者を双極性障害のスクリーニングをすること（5.4）。

・閉塞隅角緑内障：抗うつ剤を服用している、未治療の解剖学的に狭隅角である患者において閉塞隅角緑内障が発生している（5.5）。

・低ナトリウム血症が抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に伴って発生することがある（5.6）。

副作用

主な副作用（発現率 ≥ 5%およびプラセボの 2 倍以上）は、悪心、便秘および嘔吐であった（6）。

副作用が疑われた場合、Takeda Pharmaceuticals、1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327）、または FDA（1-800-FDA-1088）または www.fda.gov/medwatch へ連絡すること。

薬物間相互作用

・強力な CYP2D6 阻害剤：強力な CYP2D6 阻害薬（ブプロピオン、フルオキセチン、パロキセチン、キニジンなど）を併用するときには、トリンテリックスを半量に減量すること(2.6、7.3)。

・強力な CYP 誘導剤：強力な CYP 誘導剤（リファンピン、カルバマゼピン、フェニトインなど）を、14 日を超えて併用するときには、トリンテリックスの増量を考慮すること。最大推奨用量は、当初の用量の 3 倍を超えないこと（2.7、7.3）。

特別な集団への使用

・妊婦：妊娠第 3 トリメスター（三半期）の使用は、新生児に遷延性肺高血圧症および離脱症状のリスクを増大させるおそれがある（8.1）。

患者への助言に関する情報および投薬ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：2018 年 10 月

処方情報全文：目次

処方情報全文

警告：自殺念慮および自殺行為

短期投与試験で、小児、青年および若年成人の自殺念慮および自殺行為のリスクが抗うつ剤の使用で増大した。これらの試験において、24 歳を超える患者（24 歳を含まない）では、抗うつ剤使用での自殺念慮および自殺行為のリスク増大は見られなかった。65 歳以上の患者では、抗うつ剤の使用でリスクの減少傾向が認められた［警告および使用上の注意（5.1）を参照］。

抗うつ剤の投与を開始するすべての年齢の患者では、自殺念慮および自殺行為の悪化または出現について、注意深く観察すること。家族および介護者に対し、十分な観察および処方医とのコミュニケーションの必要性について説明すること［警告および使用上の注意（5.1）を参照］。

小児患者におけるトリンテリックスの使用は評価されていない［特別な集団への使用（8.4）を参照］。

1　効能・効果

1.1　大うつ病性障害

トリンテリックスは、成人の大うつ病性障害（MDD）の治療に用いられる[臨床成績（14）を参照]。

2　用法・用量

2.1　一般的な使用指示

推奨開始用量は 10 mg 1 日 1 回であり、食事の影響なく服用できる。米国で行われた臨床試験で、高用量ほど良好な治療効果が示されたので、その後、患者の忍容性に応じて 20 mg 1 日 1 回に増量すること。20 mg 1 日 1 回を超える用量の有効性と安全性は対照臨床試験において評価されていない。高用量の忍容性に懸念がある患者には 5 mg 1 日 1 回投与を考慮する[臨床成績（14）を参照]。

2.2　維持/継続/長期療法

大うつ病の急性エピソードは、数ヵ月以上にわたる薬物療法の継続が必要であると一般に認められている。トリンテリックスの維持療法試験は、プラセボと比較して、トリンテリックスがうつ病エピソードの再発リスクを低下させたことを示した。

2.3　投与中止

トリンテリックスはすぐに中止することができるが、プラセボ対照試験において、トリンテリックス 15 mg/日または 20 mg/日のすぐの中止後に、頭痛、筋緊張等の一過性副作用があらわれることが報告されている。これらの副作用を避けるために、15 又は 20 mg 1 日 1 回服用している患者では、服用中止前 1 週間は 10 mg 1 日 1 回投与を推奨する[副作用（6）を参照]。

2.4　トリンテリックスから精神障害の治療に用いられるモノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）への切り替えまたは MAOI からトリンテリックスへの切り替え

セロトニン症候群のリスクを避けるために、精神障害の治療に用いられる MAOI の中止からトリンテリックスの投与開始までは 14 日以上の間隔をあけること［警告および使用上の注意（5.2）を参照］。逆に、トリンテリックス中止後に精神障害の治療のために MAOI の投与を開始する場合には、21 日以上の間隔をあけること［禁忌（4.）を参照］。

2.5　トリンテリックスとリネゾリドやメチレンブルーなどの他の MAOI との併用

セロトニン症候群のリスクが増加するため、リネゾリド投与中またはメチレンブルー静注中の患者に対してトリンテリックスの投与を開始しないこと。精神症状に対してより緊急の治療を要する患者に関しては、入院などの他の対応を検討する必要がある［禁忌（4.）を参照］。

一部の症例では、トリンテリックス投与中の患者に対してリネゾリド投与またはメチレンブルー静注による緊急治療を要する場合がある。リネゾリド投与またはメチレンブルー静注に代わる受容可能な治療法がなく、個別の患者でリネゾリド投与またはメチレンブルー静注によるベネフィットがセロトニン症候群のリスクを上回ると考えられる場合には、トリンテリックスの投与を直ちに中止し、リネゾリド投与またはメチレンブルー静注を行うことが可能である。この場合患者にセロトニン症候群の徴候がないか観察し、観察期間は 21 日間または最終のリネゾリド投与もしくはメチレンブルー静注から 24 時間後のいずれか早い時点までとする。トリンテリックスの投与は、リネゾリド投与またはメチレンブルー静注の最終実施時から 24 時間後に再開してよい［警告および使用上の注意（5.2）を参照］。静注以外の経路（経口錠剤や局所注射など）によるメチレンブルー投与または 1 mg/kg を大幅に下回る用量でのメチレンブルー静注を、トリンテリックスと併用した場合のリスクは不明である。しかし医師は、このような使用でセロトニン症候群の徴候が突発的に発現す

る可能性を認識する必要がある［警告および使用上の注意（5.2）を参照］。

2.6　CYP2D6 poor metabolizers または CYP2D6 強力阻害剤を服用している患者におけるトリンテリックスの使用

CYP2D6 poor metabolizers では、トリンテリックス最大推奨用量は 10 mg/日である。患者が強力な CYP2D6 阻害薬（ブプロピオン、フルオキセチン、パロキセチン、キニジンなど）を投与されているときには、トリンテリックスを半量に減量すること。強力な CYP2D6 阻害剤を中止したら、当初の用量に増量すること[薬物間相互作用（7.3）を参照]。

2.7　強力な CYP 誘導剤を服用している患者におけるトリンテリックスの使用

強力な CYP 誘導剤（リファンピン、カルバマゼピン、フェニトインなど）を、14 日を超えて併用するときには、トリンテリックスの増量を考慮すること。最大推奨用量は、当初の用量の 3 倍を超えないこと。誘導剤を中止したら、14 日以内にトリンテリックスを当初の用量に減量すること[薬物間相互作用（7.3）を参照]。

3　剤形および含量

トリンテリックスは、以下の含量の即効性フィルムコーティング錠剤である。

・5 mg：ピンクのアーモンド型の両凸フィルムコーティング錠で、片面に「5」、もう片面に「TL」と刻印されている。

・10 mg：黄色のアーモンド型の両凸フィルムコーティング錠で、片面に「10」、もう片面に「TL」と刻印されている。

・20 mg：赤いアーモンド型の両凸フィルムコーティング錠で、片面に「20」、もう片面に「TL」と刻印されている。

4　禁忌

・ボルチオキセチンまたは製剤の構成成分に対する過敏症を有する者。トリンテリックスでの治療で、患者に血管浮腫が報告されている。

・セロトニン症候群のリスクが増加するため、精神障害の治療に用いられる MAOI を、トリンテリックスの投与中または投与中止後 21 日以内に投与することは禁忌である。精神障害の治療に用いられる MAOI の中止後 14 日以内にトリンテリックスを投与することも禁忌である［用法・用量（2.4）、警告および使用上の注意（5.2）を参照］。

セロトニン症候群のリスクが増加するため、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAOI を投与中の患者に対して、トリンテリックスの投与を開始することも禁忌である［用法・用量（2.5）、警告および使用上の注意（5.2）を参照］。

5　警告および使用上の注意

5.1　臨床的悪化および自殺リスク

成人および小児大うつ病性障害（MDD）患者では、抗うつ剤の服用の有無にかかわらず、うつ病の悪化および/または自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）または行動の異常な変化が出現することがあり、このリスクは著明な寛解が得られるまで持続することがある。自殺はうつ病およびその他の特定の精神障害のリスクとして知られており、これらの精神障害自体が最も強い自殺の予測因子となる。しかし、治療初期に一部の患者において、抗うつ剤がうつ病の悪化および自殺傾向の発現に関与するおそれがあることが以前より懸念されている。抗うつ剤（選択的セロトニン再取り込み阻害剤[SSRI]など）の短期プラセボ対照試験を統合分析した結果、大うつ病性障害（MDD）およびその他の精神障害を有する小児、青少年および若年成人（18 から 24 歳）において、これらの薬剤が自殺念慮および自殺行為（自殺傾向）のリスクを増大させることが示された。短期投与試験で、24 歳を超える（24 歳を含まない）成人では、プラセボと比較して、抗うつ剤の自殺傾向リスクの増大は示されなかった。65 歳以上の成人ではプラセボと比較して、抗うつ剤で自殺傾向リスクの減少が認められた。

MDD、強迫性障害（OCD）またはその他の精神障害を有する小児および青少年を対象とするプラセボ対照試験の統合分析には、4,400 例を超える患者を対象とする 9 種類の抗うつ剤の短期投与試験が合計 24 件含まれていた。MDD または他の精神障害を有する成人を対象とするプラセボ対照試験の統合分析には、77,000 例を超える患者を対象とする 11 種類の抗うつ剤の短期投与試験（投与期間の中央値が 2 ヵ月）が合計 295 件含まれていた。自殺傾向のリスクには薬剤間で大幅なばらつきがあったが、若年患者におけるリスクの増大傾向はほぼすべての薬剤で認められた。自殺傾向の絶対リスクに関して、適応症間で差が認められ、MDD で発現率が最も高かった。ただし、年齢層内の適応症間では、リスクの差（薬剤対プラセボ）は比較的安定していた。これらのリスクの差（投与例 1,000 例当たりの自殺傾向発現症例数に関する薬剤とプラセボの差）を表 1 に示す。

表 1.　投与例 1,000 例当たりの自殺傾向発現症例数に関する薬剤とプラセボの差

年齢範囲	**プラセボと比較して増加**
<18	14 例多い
18-24	5 例多い
年齢範囲	**プラセボと比較して減少**
25-64	1 例少ない
≥65	6 例少ない

小児試験では自殺の発現はなかった。成人試験では自殺が認められたが、その件数は自殺に対する薬剤の影響について結論付けるには不十分であった。

自殺傾向のリスクがより長期間、すなわち数ヵ月以上の使用で持続するかどうかは不明で

ある。ただし、うつ病の成人患者を対象とするプラセボ対照、維持療法試験の結果、抗うつ剤の投与によりうつ病の再発が遅延する可能性があることを示すエビデンスが十分に得られている。

いずれの適応症に対しても抗うつ剤を投与されているすべての患者を適切にモニタリングし、特に、薬物療法開始後数ヵ月間または用量の増減時には、臨床的悪化、自殺傾向および行動の異常な変化について、観察を十分に行うこと。

MDD やその他の精神疾患および非精神疾患の適応症に対して抗うつ薬を投与されている成人患者および小児患者に、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁および躁病の症状が報告されている。このような症状の発現とうつ病の悪化および/または自殺衝動の発現との因果関係は確立していないが、これらの症状が自殺傾向発現の前駆症状ではないかと懸念されている。

うつ病が持続的に悪化している患者、または自殺傾向もしくはうつ病悪化や自殺傾向の前駆症状と考えられる症状が発現している患者では、特に、これらの症状が重度である場合、急激に発現した場合、または患者の主症状ではなかった場合には、薬剤の投与中止を含む治療レジメンの変更を考慮すること。

MDD またはその他の精神疾患および非精神疾患な適応症に対して抗うつ剤を投与されている患者の家族および介護者に対して、激越、易刺激性、行動の異常な変化および上述のその他の症状、自殺傾向の発現について観察を行い、このような症状が発現した場合には直ちに医療従事者に連絡する必要があることを説明すること。このような観察には、家族および介護者による日常的な観察が含まれる。

双極性障害患者のスクリーニング

大うつ病エピソードは双極性障害の初期症状の場合がある。一般に、双極性障害のリスク患者においては、このようなエピソードを抗うつ剤のみで治療すると、混合性/躁病エピソードが起こりやすくなる可能性が高まると考えられている（しかし、対照試験において確立されていない）。上述のいずれの症状がこのような変化を示しているかについては不明である。しかし、抗うつ剤の投与を開始する前に、抑うつ症状のある患者のスクリーニングを十分に行い、双極性障害のリスクの有無について判断すること。このようなスクリーニングには、自殺、双極性障害及びうつ病の家族歴などの詳細な精神医学的病歴を含めること。双極性うつ病の治療に対するトリンテリックスの使用は承認されていないことに留意する。

5.2　セロトニン症候群

トリンテリックスを含むセロトニン作動性抗うつ剤で、生命を脅かす可能性があるセロトニン症候群の発現が報告されている。単独投与の症例もあるが、特に他のセロトニン作用薬（トリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトフ

ァン、ブスピロン、St. John’s wort を含む）およびセロトニンの代謝を阻害する薬剤（特にリネゾリド、メチレンブルー静注など、精神障害の治療などの目的で用いられる MAOI）との併用投与の場合の報告が多い。
セロトニン症候群の症状としては精神状態の変化（激越、幻覚、譫妄、昏睡など）、自律神経不安定（頻脈、不安定血圧、浮動性めまい、発汗、潮紅、高熱など）、神経筋症状（振戦、固縮、ミオクローヌス、反射亢進、協調運動障害など）、発作および/または消化管症状（悪心、嘔吐、下痢など）などがある。セロトニン症候群の発現がないか、患者の観察を行うこと。

トリンテリックスと精神障害の治療に用いられる MAOI との併用は禁忌である。また、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAOI を投与中の患者に対してもトリンテリックスの投与を開始しないこと。投与経路に関する情報を含むメチレンブルーの報告は、いずれも 1 mg/kg から 8 mg/kg の用量範囲での静注であった。他の経路（経口錠剤や局所組織注射など）や、これよりも低用量でのメチレンブルー投与に関する報告はなかった。トリンテリックスを投与中の患者に対して、リネゾリドまたはメチレンブルー静注などの MAOI 阻害剤の投与開始を要する場合がある。トリンテリックスは、MAOI の投与を開始する前に中止しなければならない［禁忌（4）、用法・用量（2.4）を参照］。
トリンテリックスとトリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、ブスピロン、トリプトファン、St. John’s wort を含む他のセロトニン作用薬との併用が臨床上妥当な場合、特に治療開始時および用量増加時にセロトニン症候群のリスクが高くなる可能性を、患者に知らせる必要がある。
上記の事象が発現した場合には、トリンテリックスおよび併用しているセロトニン作用薬の投与を直ちに中止し、支持・対症療法を開始すること。

5.3　異常出血

トリンテリックスを含むセロトニン再取り込みを妨げる薬剤の投与は出血事象のリスクを増大させるおそれがある。アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ワルファリンおよびその他の抗凝固薬の併用は出血事象のリスクを増大させるおそれがある。症例報告および疫学的研究（症例対照およびコホートデザイン）で、セロトニン再取り込み阻害薬投与と消化管出血発現の関連性が示された。セロトニン再取り込み阻害薬の投与に関連する出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血および点状出血から生命を脅かす出血にまで及んだ。
トリンテリックスと NSAID、アスピリンまたは血液凝固や出血に影響を及ぼすその他の薬剤の併用に関連する出血リスクを患者に対して説明すること[薬物間相互作用（7.2）を参照]。

5.4　躁病/軽躁の活性化

市販前臨床試験において、トリンテリックスで治療された患者の 0.1%未満に躁病/軽躁の症状が報告された。他の抗うつ剤を投与された大感情障害患者のごく一部でも、躁病/軽躁の活性化が報告されている。他のすべての抗うつ剤と同様に、双極性障害、躁病または軽躁の病歴または家族歴のある患者には、トリンテリックスを慎重に投与すること。

5.5　閉塞隅角緑内障

閉塞隅角緑内障：トリンテリックスを含む多数の抗うつ剤使用後に起きる散大瞳孔が、虹彩切除を受けていない解剖学的に狭隅角の患者において、閉塞隅角緑内障の発現を誘発する可能性がある。

5.6　低ナトリウム血症

セロトニン作動薬の投与により低ナトリウム血症が発現している。多くの場合、このような低ナトリウム血症は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）によるものであると考えられる。市販前臨床試験において、トリンテリックスを投与された被験者で、血清中ナトリウムが 110 mmol/L 未満の症例が報告された。高齢患者では、セロトニン作動性抗うつ剤により低ナトリウム血症の発現リスクが増大するおそれがある。利尿薬を服用している患者またはその他の理由により体液量が減少している患者でもリスクが増大するおそれがある。症候性低ナトリウム血症のある患者では、トリンテリックスの投与を中止して適切な医学的処置を開始すること。低ナトリウム血症の徴候および症状には、頭痛、集中困難、記憶障害、錯乱、脱力、不安定などがあり、転倒に至るおそれがある。より重度および/または急性症例に伴う徴候および症状には、幻覚、失神、発作、昏睡、呼吸停止、死亡などがあった。

6　副作用

以下の副作用が、米国の添付文書の他の項で詳しく論じられている。

・過敏症[禁忌（4）を参照]
・臨床的悪化および自殺リスク[警告および使用上の注意（5.1）を参照]
・セロトニン症候群[警告および使用上の注意（5.2）を参照]
・異常出血[警告および使用上の注意（5.3）を参照]
・躁病/軽躁の活性化[警告および使用上の注意（5.4）を参照]
・閉塞隅角緑内障[警告および使用上の注意（5.5）を参照]
・低ナトリウム血症[警告および使用上の注意（5.6）を参照]

6.1　臨床試験における使用経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率は別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実臨床で認めら

れる発現頻度を反映していないおそれがある。

患者の曝露

市販前臨床試験に参加した MDD と診断された 4,746 例の患者（18 から 88 歳）を対象に、トリンテリックスの安全性が評価された。それらの患者の内 2,616 例は、6 から 8 週間のプラセボ対照試験において、1 日 1 回 5 mg から 20 mg のトリンテリックスを投与され、204 例の患者は､24 から 64 週間のプラセボ対照維持療法試験において､1 日 1 回 5 mg から 10 mg のトリンテリックスを投与された。6 から 8 週間の試験からの患者は、12 カ月の非盲検試験を継続した。合計 2,586 例の患者が非盲検試験で 1 回以上トリンテリックスを投与され、1,727 例は 6 カ月間、885 例は 1 年以上投与された。

投与中止の理由として報告された副作用

併合した 6 から 8 週間のプラセボ対照試験において、プラセボ投与患者の 4%と比較して、トリンテリックス 5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日および 20 mg/日を投与され、副作用のために投与を中止した患者の副作用発現頻度は、それぞれ 5%、6%、8%および 8%であった。投与中止の理由として報告された主な副作用は悪心であった。

プラセボ対照 MDD 試験における主な副作用

6 から 8 週間のプラセボ対照試験でトリンテリックスを投与された MDD 患者における主な副作用（発現頻度 ≥5%およびプラセボの 2 倍以上）は、悪心、便秘および嘔吐であった。

6 から 8 週間のプラセボ対照試験において､いずれかの用量のトリンテリックスを投与された MDD 患者の 2%以上に発生し、プラセボ投与患者の 2%以上高い頻度で発生した主な副作用の発現頻度を表 2 に示す。

表2.　いずれかの用量のトリンテリックスを投与された患者の2%以上に発生し、プラセボ投与患者の2%以上に発生した主な副作用					
器官別大分類 基本語	**トリンテリックス5 mg/日**	**トリンテリックス10 mg/日**	**トリンテリックス15 mg/日**	**トリンテリックス20 mg/日**	**プラセボ**
	N=1013 %	N=699 %	N=449 %	N=455 %	N=1621 %
胃腸障害					
悪心	21	26	32	32	9
下痢	7	7	10	7	6
口内乾燥	7	7	6	8	6
便秘	3	5	6	6	3
嘔吐	3	5	6	6	1
鼓腸	1	3	2	1	1
神経系障害					
浮動性めまい	6	6	8	9	6
精神障害					
異常な夢	<1	<1	2	3	1
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症*	1	2	3	3	1

* 全身性そう痒症を含む

悪心

悪心が主な副作用で、その頻度は用量依存性であった（表 2)。強度は通常、軽度から中等度であると考えられ、期間の中央値は 2 週間であった。悪心は男性よりも女性に多かった。悪心はトリンテリックス投与の 1 週間以内に最も多く発現し、15%から 20%の患者が治療の 1、2 日後に悪心を経験した。6 から 8 週間のプラセボ対照試験終了時に、トリンテリックス 10 mg/日から 20 mg/日を服用している患者の約 10%に悪心が認められた。

性機能障害

精神障害の症状として、性的欲求、性的能力および性的満足感の欠如が高頻度に発現するが、それらは薬物治療により生じることもある。後述する MDD 試験のデータに加え、トリンテリックスの効果は SSRI 治療に起因する TESD を有する MDD 患者およびベースライン時に正常な性機能を有する健康成人において前方視的に評価されている[臨床成績（14）を参照]。

自発的に報告された性機能障害に関する副作用

トリンテリックスの MDD を対象とした 6 から 8 週間の対照試験において、性機能障害に関する自発的に報告された副作用は、個々の事象用語として得られた。これらの事象用語は統合されて全発現頻度は以下のとおりであった。男性患者において、プラセボの 2%と比較して、トリンテリックス 5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日、20 mg/日での全発現頻度はそれぞれ

3%、4%、4%、5%であった。女性患者において、プラセボの 1%未満と比較して、トリンテリックス 5 mg/日、10 mg/日、15 mg/日、20 mg/日での全発現頻度はそれぞれ 1%未満、1%、1%未満、2%であった。

ベースライン時に正常な性機能を有する患者における性機能障害に関する副作用

患者や医師が話したがらないこともあって、自発的に報告された性的な事項に関する副作用は過少申告されることが知られているので、7 件のプラセボ対照試験で、性的副作用を特定するために指定された有効な尺度である Arizona Sexual Experiences Scale（ASEX、アリゾナ性的体験尺度）があらかじめ使用された。ASEX 尺度には、性機能の以下の面に関連する 5 個の質問が含まれている：1) 性欲、2) 性的興奮の容易さ、3) 勃起（男性）または潤滑（女性）を達成する能力、4) オーガズムへの達しやすさ、および 5) オーガズムの満足感。

臨床試験に参加する患者の性機能障害の有無は、患者自身が自己評価した ASEX スコアに基づいていた。ベースラインで性機能障害のない患者（各試験のすべての治療群集団の約 1/3）において、いずれかの固定用量群でトリンテリックスまたはプラセボを投与されたときに、TESD の発現率を表 3 に示す。医師は、推定される性的な事項に関する副作用について定期的に問診を行うべきである。

表 3.　試験治療下に発現した性機能障害の ASEX 発現率*

	トリンテリックス 5 mg/日 N=65:67†	**トリンテリックス 10 mg/日** N=94:86†	**トリンテリックス 15 mg/日** N=57:67†	**トリンテリックス 20 mg/日** N=67:59†	**プラセボ** N=135:162†
女性	22%	23%	33%	34%	20%
男性	16%	20%	19%	29%	14%

* 試験中に性機能障害を発現した被験者数／ベースライン時に性機能障害がなかった被験者数に基づいた発現率。性機能障害は試験中の2回連続の来院時にASEX尺度で1)総スコア19以上、2)任意の単一項目が5以上、3) スコア4以上の項目が3項目以上のいずれかをスコアリングする対象として定義した。

† 各投与群の症例数はベースライン時に性機能障害のない患者（女性：男性）の数

トリンテリックス投与の突然の中止後の副作用

臨床試験では、トリンテリックス 10 mg/日、15 mg/日、20 mg/日を服用していた患者を対象に、Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms（DESS、投与中止による兆候と症状）尺度を用いて、離脱症状があらかじめ評価された。トリンテリックス 15 mg/日および 20 mg/日の突然の中止の 1 週間以内に、頭痛、筋緊張、気分動揺、突然の怒りの爆発、浮動性めまい、鼻汁などの離脱症状を経験した患者もいた。

臨床検査

6 から 8 週間のプラセボ対照試験の結果においてトリンテリックスは、血清生化学検査（ナトリウムを除く）、血液学的検査および尿検査の臨床検査パラメータのどんな臨床的に重要な変化にも関連していなかった。トリンテリックス投与で、低ナトリウム血症が報告されている［警告および使用上の注意（5.6）を参照］。初期の 12 週間の非盲検期でトリンテリックスに反応した患者を対象にした長期試験の 6 カ月二重盲検プラセボ対照期において、トリンテリックスとプラセボ投与患者間に臨床検査パラメータの臨床的に重要な変化は認められなかった。

体重

6 から 8 週間のプラセボ対照試験において測定されたベースラインからの変化の平均値については、トリンテリックスは、体重に重要な影響を及ぼさなかった。初期の 12 週間の非盲検期にトリンテリックスに反応した患者を対象にした長期試験の 6 カ月二重盲検プラセボ対照期において、トリンテリックスとプラセボ投与患者間に体重への重要な影響は認められなかった。

バイタルサイン

プラセボ対照試験の結果では、トリンテリックスは、収縮期および拡張期血圧、心拍数を含むバイタルサインのどんな臨床的に重要な影響にも関連していなかった。

臨床試験で認められたその他の副作用

この一覧表には、以下の反応は含まれていない：1) 添付文書中の既出の表またはその他の箇所にすでに記載済みの副作用、2) 本剤との関連性が薄い副作用、3) 非常に一般的であるため情報価値のない副作用、4) 臨床的に重要な意味を持たないと考えられる副作用、または 5) プラセボ投与時と同等またはそれを下回る発現率の副作用。

耳および迷路障害－回転性めまい

胃腸障害－消化不良

神経系障害－味覚異常

血管障害－潮紅

6.2　市販後の使用経験

トリンテリックスの承認後使用中に以下の副作用が認められた。これらの副作用は症例数が不明な集団より自発的に報告されたものであるため、その頻度を確実に推定したり、薬剤曝露との因果関係を確立したりすることが必ずしもできるわけではない。

代謝障害－体重増加

神経系障害－痙攣発作

皮膚および皮下組織障害－発疹、全身性皮疹
胃腸系－急性膵炎

7　薬物間相互作用

7.1　CNS 作用薬

モノアミン酸化酵素阻害剤

MAOI 投与中、または最近 MAOI 投与を中止してセロトニン作動性抗うつ剤投与を開始した、または MAOI 投与の開始前に最近 SSRI もしくは SNRI 治療を中止した患者に、重篤なまたは致死的なものも含む副作用が発現することがある［用法・用量（2.4）、禁忌（4）、警告および使用上の注意（5.2）を参照］。

セロトニン作動薬

トリンテリックスの作用機序およびセロトニン毒性の可能性に基づいて、トリンテリックスをセロトニン作動性神経伝達物質系に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤（SSRI、SNRI、トリプタン、ブスピロン、トラマドール、トリプトファン製品など）と併用すると、セロトニン症候群が発現するおそれがある。トリンテリックスを他のセロトニン作動薬と併用する場合には、セロトニン症候群の症状がないか注意深く観察すること。セロトニン症候群が発現したら、トリンテリックスとセロトニン作動薬との併用を直ちに中止すること[警告および使用上の注意（5.2）を参照］。

その他の CNS 作用薬

複数回のトリンテリックス 1 日用量との併用後に、定常状態のリチウム曝露に臨床的に意義のある影響は認められなかった。複数回のトリンテリックス投与は、ジアゼパムの薬物動態と薬力学（認知複合スコア）に影響を及ぼさなかった。臨床試験で、トリンテリックス（20 または 40 mg の単回投与）はアルコール（0.6 g/kg の単回投与）によって引き起こされる精神的および運動技能の障害を増大させないことが示されている。トリンテリックスとブプロピオンとの間の薬物動態学的相互作用の可能性についての詳細は 7.3 項にある。

7.2　止血を阻害する薬剤（NSAID、アスピリン、ワルファリンなど）

血小板によるセロトニン放出は止血に重要な役割を果たす。症例対照およびコホートデザインの疫学的研究で、セロトニン再取り込みを阻害する向精神薬の投与と上部消化管出血発現との関連性が示された。これらの研究で、NSAID またはアスピリンの併用により出血リスクが増大するおそれがあることも示された。SSRI および SNRI とワルファリンの併用時に、出血増加を含む抗凝固作用の変化が報告されている。

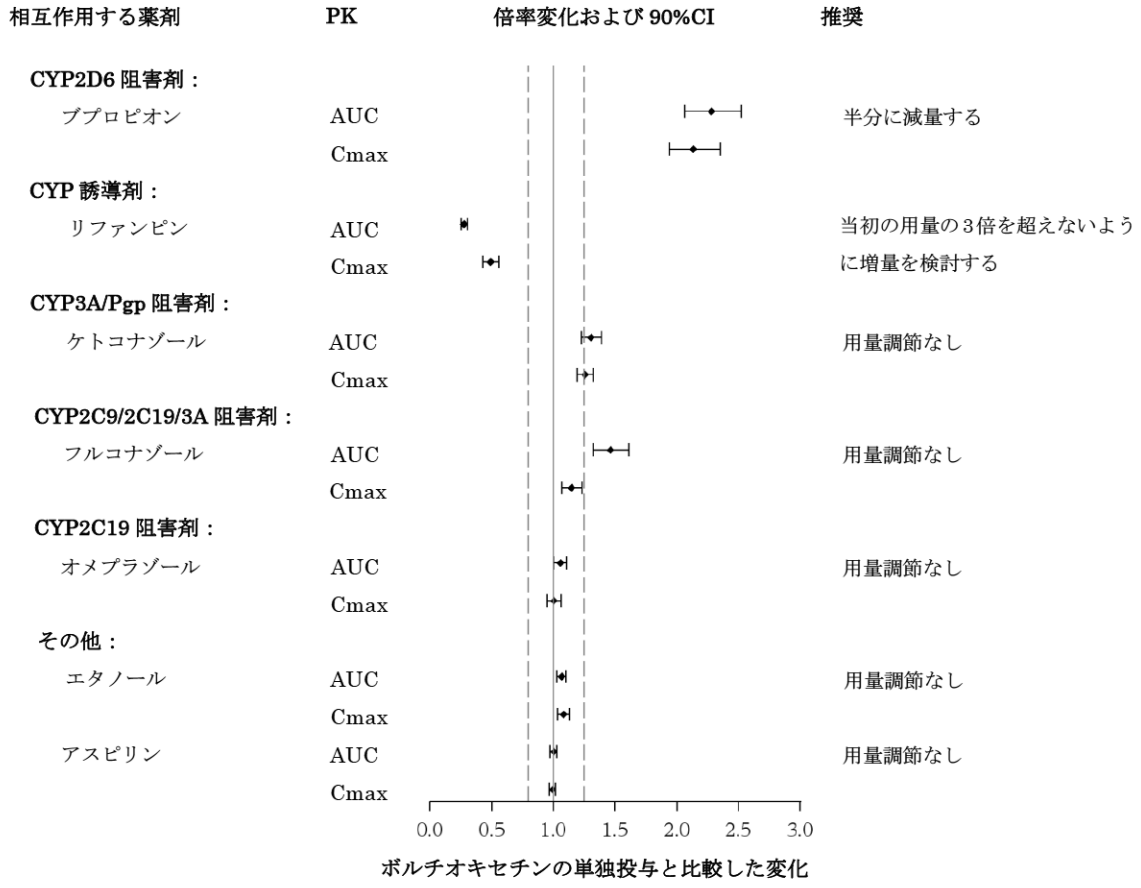
一定用量のワルファリン（1 から 10 mg/日）と複数回のトリンテリックス 1 日用量との併用後に、INR、プロトロンビン値または R-と S-の両ワルファリンの全ワルファリン（タンパ

ク結合体と遊離薬物の合計）薬物動態に重要な影響は認められなかった[薬物間相互作用（7.4）を参照]。アスピリン 150 mg/日と複数回のトリンテリックス 1 日用量との併用は、血小板凝集またはアスピリンとサリチル酸に重要な阻害作用を及ぼさなかった[薬物間相互作用（7.4）を参照]。トリンテリックスを開始または中止するときには、止血を阻害する薬剤を服用している患者を注意深く観察すること[警告および使用上の注意（5.3）を参照]。

7.3　トリンテリックスに影響を及ぼす可能性のある他の薬剤

CYP2D6 強力阻害薬（ブプロピオン、フルオキセチン、パロキセチン、キニジンなど）を併用するときには、トリンテリックスを半量に減量すること。CYP 強力誘導剤（リファンピン、カルバマゼピン、フェニトインなど）を併用するときには、トリンテリックスの増量を考慮すること。最大推奨用量は、当初の用量の 3 倍を超えないことが望ましい[用法・用量（2.5、2.6）を参照]（図 1）。

図 1.　　他の薬剤がボルチオキセチンの薬物動態（PK）に及ぼす影響



7.4　トリンテリックスが他の薬剤に影響を及ぼす可能性

トリンテリックスを、CYP1A2（デュロキセチン、カフェインなど）、CYP2A6、CYP2B6（ブプロピオンなど）、CYP2C8（レパグリニドなど）、CYP2C9（S-ワルファリン、トルブタミ

ドなど)、CYP2C19（ジアゼパムなど)、CYP2D6（ベンラファキシン、デキストロメトルファンなど)、CYP3A4/5（ブデソニド、ミダゾラムなど)、P-gp（ジゴキシンなど)、BCRP（メトトレキサートなど)、OATP1B1/3（ロスバスタチンなど）および OCT2（メトホルミンなど）の基質と併用するとき、併用に対する用量調節は必要ない。さらに、リチウム、アスピリンおよびワルファリンに対しても用量調節は必要ない。

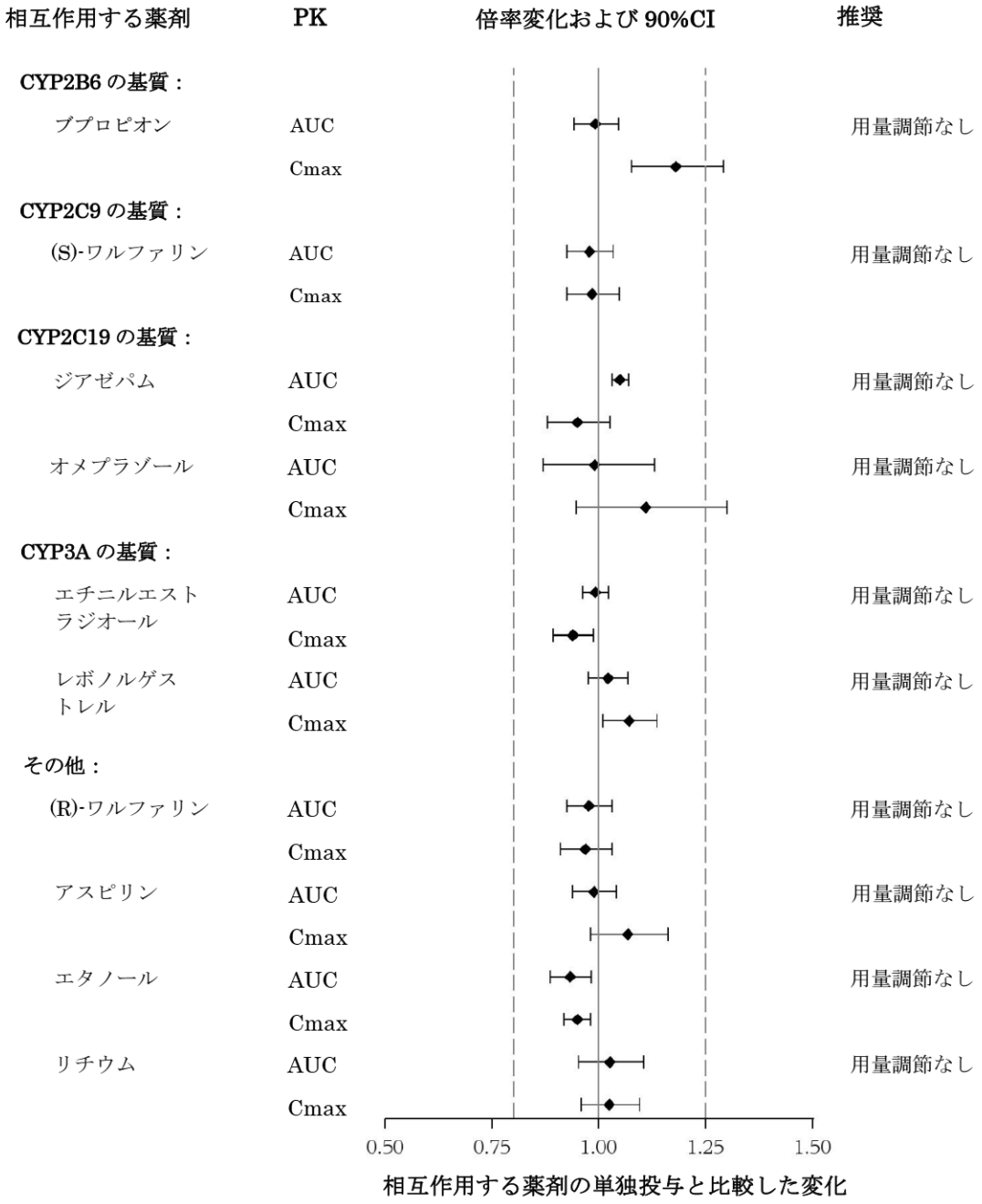
In vitro データに基づくと、ボルチオキセチンおよびその代謝産物は、以下の CYP 酵素とトランスポーターを阻害する可能性は低い : CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、P-gp、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 および OCT2。それゆえに、これらの CYP 酵素またはトランスポーターによって代謝/輸送される薬剤との臨床的に意義のある相互作用は予想されない。

さらに、ボルチオキセチンは、ヒト肝細胞での in vitro 試験で、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 および CYP3A4/5 を誘導しなかった。トリンテリックスの長期投与は、これらの CYP 分子種によって代謝される薬剤の代謝を誘導する可能性は低い。

さらに、一連の臨床薬物間相互作用試験において、トリンテリックスと CYP2B6（ブプロピオンなど)、CYP2C9（ワルファリンなど）および CYP2C19（ジアゼパムなど）の基質との併用は、これらの基質の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（図 2)。

ボルチオキセチンは、血漿タンパク質と強固に結合しているので、トリンテリックスと他のタンパク結合性が強い薬剤との併用は、他の薬剤の遊離濃度を増大させるおそれがある。しかし、トリンテリックス（10 mg/日）とタンパク結合性が強い薬剤であるワルファリン（1 mg/日から 10 mg/日）の併用臨床試験において、INR に有意な変化は認められなかった[薬物間相互作用（7.2）を参照]。

図 2.　ボルチオキセチンが他の薬剤の PK に及ぼす影響



8　特別な集団への使用

8.1　妊婦

リスクの要約

ヒトにおける妊娠中のトリンテリックス投与に関するリスク情報は限定的である。しかし、妊娠第 3 期にトリンテリックスを含む SSRI および SNRI を新生児に曝露することには臨床上の留意事項がある[臨床上の留意事項を参照]。妊娠ラットおよびウサギの器官形成期に、ボルチオキセチンをそれぞれヒト最大推奨用量（MRHD）の 15 倍および 10 倍以上の用量で投与した結果、胎児体重減少および骨化遅延が認められた。一方、MRHD のそれぞれ 77 倍および 58 倍までの用量で奇形は認められなかった。妊娠期間から授乳期を通じて、ラットに MRHD の 20 倍以上の用量でボルチオキセチンを経口投与した結果、生存出生児数の減少と出生児死亡率の増加が認められた。出生時から離乳までの出生児体重の減少は MRHD の 58 倍以上で、発育遅延は MRHD の 20 倍以上で認められた。これらの影響は MRHD の 5 倍では認められなかった[データ参照]。妊婦には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

当該集団における主要な先天異常および流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、死亡、その他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、主要な先天異常および流産の背景リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ 2%～4%および 15%～20%である。

臨床上の留意事項

疾患関連の母体および/または胚/胎児のリスク

前向き縦断研究で、妊娠初期に寛解期にあり、抗うつ剤を服用していた大うつ病性障害の既往歴がある妊婦 201 例を追跡調査した。妊娠中に抗うつ剤の服用を中止した女性は、抗うつ剤を継続した女性と比較して、大うつ病を再発する可能性が高かった。妊娠中または分娩後に抗うつ剤の投与を中止または変更するときには、未治療のうつ病リスクを考慮すること。

胎児/新生児の副作用

妊娠後期におけるトリンテリックスを含むセロトニン作動性抗うつ剤への曝露は、入院延長、呼吸補助、経管栄養を要する新生児合併症および/または新生児遷延性肺高血圧（PPHN）のリスク上昇をもたらすおそれがある。PPHN および薬剤離脱症候群がないか、妊娠第 3 トリメスターにトリンテリックスに曝露された新生児を観察すること[データ参照]。

データ

ヒトのデータ

<u>第 3 トリメスター曝露</u>

妊娠第 3 トリメスター後期に SSRI または SNRI に曝露された新生児に、入院延長、呼吸補

助および経管栄養を要する合併症が発現している。これらの所見は、市販後報告に基づいている。このような合併症は、出生直後に生じることがある。報告された臨床所見には、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温変動、哺乳困難、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続する泣きなどがある。これらの特徴はSSRIおよびSNRIの直接毒性、またはおそらく薬剤離脱症候群に一致している。一部の症例では、臨床像がセロトニン症候群に一致していた[警告および使用上の注意（5.2）を参照]。

妊娠後期に SSRI に曝露すると、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）のリスクが増加する可能性がある。PPHN は一般集団の出生生児 1,000 例中 1 から 2 例に発症し、実質的な新生児罹病率および死亡率と関連している。乳児が PPHN で生まれた 377 例の女性と乳児が健康に生まれた 836 例の女性の後ろ向き症例対照試験において、PPHN 発現のリスクは、妊娠中に抗うつ剤に曝露されていない乳児と比較して、妊娠第 20 週後に SSRI に曝露された乳児で約 6 倍高かった。1997 年～2005 年にスウェーデンで生まれた 831,324 例の乳児の研究において、「妊娠初期」の患者報告による母親の SSRI 使用に関連する PPHN リスク比 2.4（95% CI 1.2～4.3）および「妊娠初期」の患者報告による母親の SSRI 使用と「妊娠後期」の出産前 SSRI 処方の組み合わせに関連する PPHN リスク比 3.6（95% CI 1.2～8.3）が認められた。

動物データ

妊娠ラットおよびウサギの器官形成期に、ボルチオキセチンをそれぞれ160および60 mg/kg/日まで経口投与した結果、奇形は認められなかった。mg/m^2 で換算したラットおよびウサギのこれらの用量は、ヒト最大推奨用量（MRHD）20 mg のそれぞれ 77 倍と 58 倍である。また、ラットおよびウサギにおいて、母体毒性（摂餌量の減少と体重増加量の減少）がみられる 30 および 10 mg/kg（それぞれ MRHD の 15 および 10 倍）以上の用量で、胎児体重減少および骨化遅延による発達遅延が認められた。妊娠期間から授乳期を通じて、ボルチオキセチンの 40 および 120 mg/kg（それぞれ MRHD の 20 倍および 58 倍）をラットに経口投与した結果、生存出生児数の減少と出生児死亡率の増加が認められた。さらに、120 mg/kg で出生時から離乳までの出生児体重の減少、40 および 120 mg/kg で発育遅延（開眼遅延）がみられた。これらの影響は 10 mg/kg（MRHD の 5 倍）では認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

ボルチオキセチンのヒト乳汁中への移行、母乳栄養乳児に対する影響または乳汁産生に対する影響に関する情報はない。ボルチオキセチンは、ラットの乳汁に移行する[データ項参照]。母親のトリンテリックスの臨床的必要性およびトリンテリックスまたは母親の基礎疾患からの母乳栄養乳児への潜在的悪影響と共に、授乳の発達上および健康上のベネフィットを考慮すること。

データ

動物データ

mg/m^2 で換算してヒトでの最大推奨用量（MRHD）20 mg の 20 倍の経口用量での授乳ラットへの[^{14}C]-ボルチオキセチンの投与は、乳汁分泌に薬物関連物質をもたらした。授乳ラットにおける乳汁対血漿比は、投与後 2、6、24 および 72 時間で、1、1.2、0.5 および 0.5 であった。

8.4　小児への使用

小児患者を対象としたトリンテリックス使用に関する臨床試験は実施されていない。したがって、小児集団におけるトリンテリックスの安全性と有効性は確立していない。

8.5　高齢者への使用

年齢に基づく用量調節は望ましくない（図 3）。高齢被験者（65 歳超）対若年被験者（24 から 45 歳）を対象とした単回投与薬物動態試験の結果、2 つの年齢層間で、薬物動態は一般的に類似していることが示された。

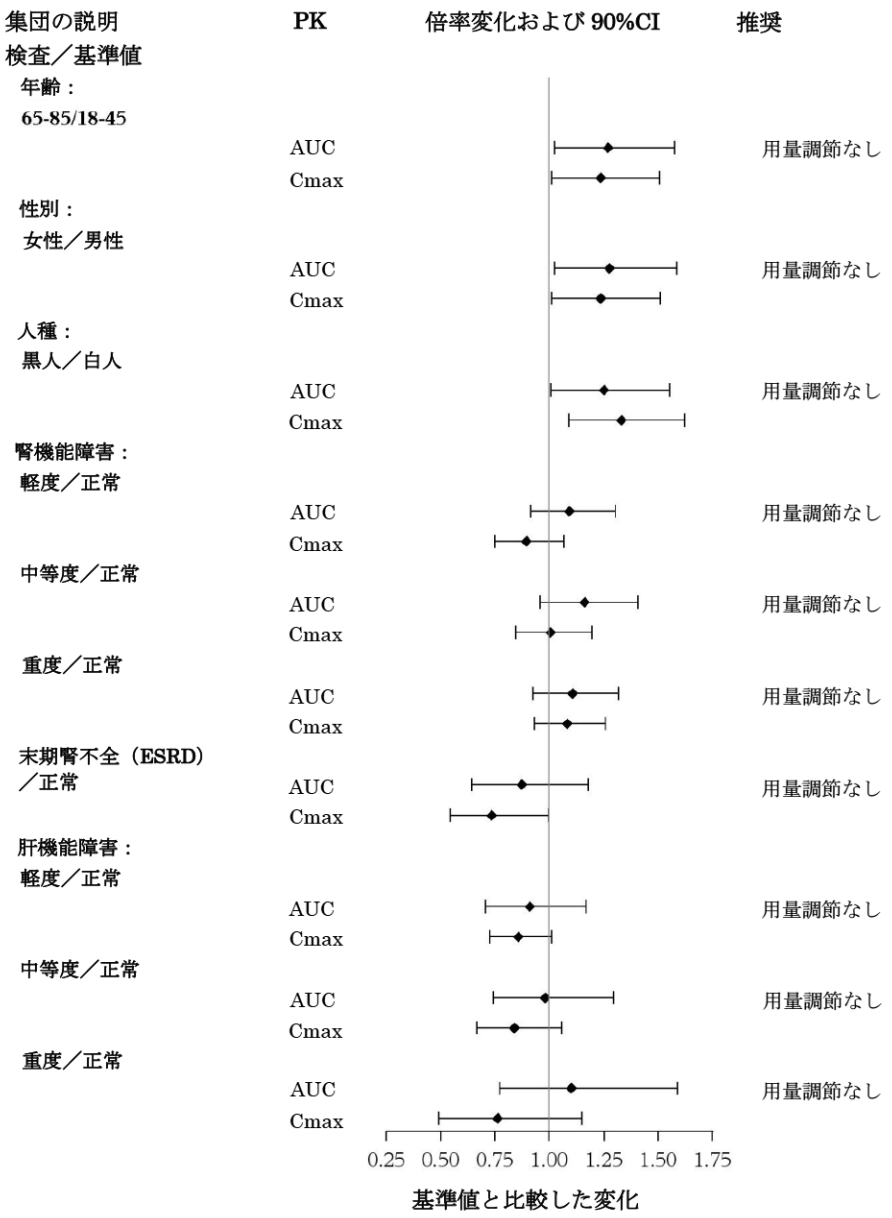
トリンテリックスの臨床試験の 2,616 例の被験者の内、11%（286 例）が 65 歳以上であり。その中には特に高齢患者を対象としたプラセボ対照試験からの被験者が含まれていた[臨床成績（14）を参照]。全体として、安全性または有効性に関して、これらの被験者と若年被験者に差は認められず、また、報告された他の使用経験では、効果に関して、高齢患者と若年患者に差は認められなかった。

セロトニン作動性抗うつ剤は、高齢患者において臨床的に重要な低ナトリウム血症を伴っており、高齢者ではこの有害事象のリスクがより高いと考えられる［警告および使用上の注意（5.6）を参照］。

8.6　他の患者集団への使用

人種、性別、民族性または腎機能（軽度の腎機能障害から末期腎不全まで）に基づくトリンテリックスの用量調節は必要ない。さらに、軽度から重度の肝機能障害患者に同一用量を投与することができる（図 3）[臨床薬理（12.3）を参照]。

図 3.　　内因性要因がボルチオキセチンの PK に及ぼす影響



9　薬物乱用および依存

トリンテリックスは規制薬物ではない。

10　過量投与

10.1　ヒトにおける使用経験

臨床試験でのトリンテリックスの過量投与に関する経験は限られている。市販前臨床試験で、過量投与の症例は、誤ってまたは意図的にトリンテリックス最大用量 40 mg を摂取した患者に限られていた。投与された最大の単回用量は、男性における 75 mg であった。40 から 75 mg の用量範囲でのトリンテリックスの摂取は、悪心、浮動性めまい、下痢、腹部

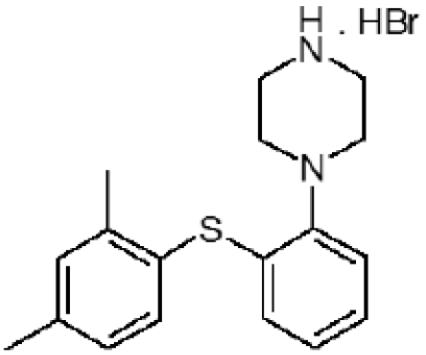
不快感、全身性そう痒症、傾眠および潮紅の発現頻度を増大させた。

10.2　過量投与の管理

トリンテリックスの特異的な解毒剤は知られていない。過量投与の症例を管理する場合には、複数の薬剤が関与した可能性を考慮すること。過量投与の場合には、最新の助言を求めて、中毒事故管理センター、1-800-222-1222 に電話すること。

11　組成・性状

トリンテリックスは、ボルチオキセチン臭化水素酸塩（HBr）のベータ（β）多形体を含有する経口用即効性錠剤、抗うつ剤である。ボルチオキセチン HBr は、化学的には、1-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine, hydrobromide として知られている。実験式は $C_{18}H_{22}N_2S$, HBr で、分子量は 379.36 g/mol である。構造式は以下のとおりである。



ボルチオキセチン HBr は、白色からごく薄いベージュ色の粉末であり、水に溶けにくい。各トリンテリックス錠は、それぞれ 5 mg、10 mg または 20 mg のボルチオキセチンに相当する 6.355 mg、12.71 mg または 25.42 mg のボルチオキセチン HBr を含有している。トリンテリックス錠は添加物として、マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレン・グリコール 400、赤色酸化鉄（5 mg と 20 mg）および黄色酸化鉄（10 mg）から成るフィルムコーティングを含有している。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ボルチオキセチンの抗うつ作用の作用機序は完全には明らかになっていないが、セロトニン（5-HT）再取り込み阻害を介した中枢神経系におけるセロトニン神経系の活動亢進に関連していると考えられる。これに加えてボルチオキセチンは、5-HT3 受容体アンタゴニスト作用や 5-HT1A 受容体アゴニスト作用などのいくつかの薬理作用も有している。ボルチオキセチンの抗うつ作用へのこれらの薬理作用の寄与の程度は明らかになっていない。

12.2　薬力学

ボルチオキセチンは、ヒト 5-HT トランスポーター（Ki = 1.6 nM）に高い親和性で結合するが、ノルエピネフリントランスポーター（Ki = 113 nM）やドーパミントランスポーター（Ki > 1000 nM）に対する結合親和性は低い。ボルチオキセチンは強く選択的に 5-HT（IC50 = 5.4 nM）の再取り込みを阻害する。さらにボルチオキセチンは、5-HT3（Ki = 3.7 nM）、5-HT1A（Ki = 15 nM）、5-HT7（Ki = 19 nM）、5-HT1D（Ki = 54 nM）および 5-HT1B（Ki = 33 nM）受容体に結合し、5-HT3、5-HT1D および 5-HT7 受容体アンタゴニスト、5-HT1B 受容体部分アゴニスト、および 5-HT1A 受容体アゴニストである。

ヒトにおける、5-HT トランスポーターリガンド（[^{11}C]-MADAM または[^{11}C]-DASB）を用いた 2 件の PET 試験の結果において、関心領域での平均 5-HT トランスポーター占有率は、5 mg/日で約 50%、10 mg/日で 65%、20 mg/日で約 80%であった。

心再分極への影響

340 例の男性被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg）、4 治療群並行試験で、1 日 1 回投与されたボルチオキセチン 10 mg および 40 mg の QTc 間隔への影響が評価された。試験において、QTc の片側 95%信頼区間の上限は、規制事項の閾値である 10 ms 以下であった。代謝阻害を評価するには、経口用量 40 mg で十分である。

運転能力への影響

健康被験者を対象とした臨床試験において、10 mg/日の単回および反復投与後に、トリンテリックスは、運転能力を低下させたり、精神運動や認知力に悪影響を及ぼしたりしなかった。

12.3　薬物動態

ボルチオキセチンの薬理活性は、未変化体によるものである。ボルチオキセチンが 1 日 1 回投与されるとき、ボルチオキセチン（2.5 mg から 60 mg）の薬物動態は、線形性および用量比例性を示す。終末相の半減期の平均は約 66 時間で、定常状態血漿中濃度は通常、投与後 2 週間以内に達成される。

吸収

投与後のボルチオキセチンの最高血漿中濃度（C_{max}）は、投与後 7 から 11 時間以内（T_{max}）に達成される。定常状態平均 C_{max} 値は、5、10 および 20 mg/日投与後に、9、18 および 33 ng/mL であった。絶対的バイオアベイラビリティは 75%である。薬物動態への食事の影響は認められなかった。

分布

ボルチオキセチンの分布の見掛け容積は約 2,600 L で、広範な血管外分布を示している。ヒトにおけるボルチオキセチンの血漿タンパク結合は、血漿中濃度に関係なく 98%である。健康被験者と肝障害（軽度、中等度または重度）または腎障害（軽度、中等度、重度、ESRD）被験者間で血漿タンパク結合に明白な差は認められない。

代謝および排泄

ボルチオキセチンは、主に CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8、CYP2B6 を介した酸化およびその後のグルクロン酸抱合によって広範に代謝される。CYP2D6 がボルチオキセチンの主要な薬理活性のない代謝物であるカルボン酸体への代謝に影響を及ぼす主な酵素であり、CYP2D6 poor metabolizer のボルチオキセチン血漿中濃度は、extensive metabolizer の約 2 倍である。

[^{14}C]標識ボルチオキセチンの単回経口投与後に、投与された放射能の約 59%および 26%が代謝物として、それぞれ尿中および糞便中に回収された。48 時間までに、ごく少量の未変化ボルチオキセチンが尿中に排泄された。肝障害（軽度、中等度または重度）または腎障害（軽度、中等度、重度および ESRD）の存在は、ボルチオキセチンの見掛けのクリアランスに影響を及ぼさなかった。

13　非臨床毒性

13　がん原性、変異原性、生殖機能障害

がん原性

CD-1 マウスと Wistar ラットを用い、ボルチオキセチンの 2 年間経口投与がん性試験を実施した。マウスは雄雌それぞれ 50 と 100 mg/kg/日（それぞれ MRHD の 12 および 24 倍）、ラットは雄雌それぞれ 40 と 80 mg/kg/日（それぞれ MRHD の 20 および 39 倍）を高用量に設定した。

ラットにおいて、良性ポリープ様直腸腺腫の統計学的に有意な発生率の増加が、MRHD の 39 倍の用量で雌ラットでみられたが、MRHD の 15 倍では認められなかった。これらは、おそらくは試験に使用された製剤中の媒体による直腸の炎症と過形成に関連した変化と考えられた。この所見は MRHD の 20 倍まで投与した雄ラットでは認められなかった。

マウスでは、MRHD のそれぞれ 12 倍と 24 倍までの用量で、雌雄ともに発がん性はなかった。

変異原性

in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験（エームス試験）、ヒト培養リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験およびラット骨髄を用いた in vivo 小核試験を実施した結果、ボルチオキセチンに遺伝毒性は認められなかった。

生殖機能障害

ラットにボルチオキセチンを 120 mg/kg/日（MRHD の 58 倍）まで投与した結果、雌雄ともに生殖機能への影響は認められなかった。

14　臨床成績

MDD の治療におけるトリンテリックスの有効性は、6 件の 6 から 8 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量試験（高齢者を対象とした 1 件の試験を含む）、および MDD の精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）基準を満たした成人入院患者および外来患者を対象とした 1 件の維持療法試験において確立された。

成人（18 歳から 75 歳）

18 歳から 75 歳の患者におけるトリンテリックスの有効性は、5 件の 6 から 8 週間のプラセボ対照試験（表 4 の試験 1 から 5）において示された。これらの試験において、患者は 1 日 1 回のトリンテリックス 5 mg、10 mg、15 mg または 20 mg またはプラセボに無作為化された。トリンテリックス 15 mg/日または 20 mg/日に無作為化された患者では、最終用量は、第 1 週の後で、10 mg/日から徐々に増量された。

主要有効性尺度は、試験 2 における Hamilton うつ病尺度（HAMD-24）総スコアおよび他のすべての試験における Montgomery-Asberg うつ病評価尺度（MADRS）総スコアであった。これらの試験のそれぞれにおいて、主要有効性測定のベースラインから終点来院までの平均変化によって測定されたように、トリンテリックスを少なくとも 1 回投与された群は、うつ症状の改善においてプラセボ群よりも優れていた（表 4 を参照）。年齢、性別または人種による部分集団解析で、特異的反応性の明らかなエビデンスは示されなかった。米国における 5 mg 用量の 2 件の試験（表 4 には示されていない）では、有効性を示すことはできなかった。

高齢者試験（64 歳から 88 歳）

MDD の治療に対するトリンテリックスの有効性はまた、MDD の高齢患者（64 歳から 88 歳）を対象としたに無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量試験（表 4 の試験 6）において示された。60 歳よりも前に 1 回以上の以前の大うつ病エピソードがあり、合併する認知機能障害のない（ミニメンタルステート検査スコアが 24 未満）の再発性 MDD の診断基準を満たす患者に、トリンテリックス 5 mg またはプラセボが投与された。

表 4.　6 から 8 週間の臨床試験における主要有効性の結果

試験番号［主要測定］	投与群	患者数	平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化量（SE）	プラセボ効果を差し引いた差†（95% CI）
試験 1［MADRS］米国以外の試験	トリンテリックス（5 mg/日）‡	108	34.1 (2.6)	-20.4 (1.0)	-5.9 (-8.6, -3.2)
	トリンテリックス（10 mg/日）‡	100	34.0 (2.8)	-20.2 (1.0)	-5.7 (-8.5, -2.9)
	プラセボ	105	33.9 (2.7)	-14.5 (1.0)	--
試験 2［HAMD-24］米国以外の試験	トリンテリックス（5 mg/日）	139	32.2 (5.0)	-15.4 (0.7)	-4.1 (-6.2, -2.1)
	トリンテリックス（10 mg/日）‡	139	33.1 (4.8)	-16.2 (0.8)	-4.9 (-7.0, -2.9)
	プラセボ	139	32.7 (4.4)	-11.3 (0.7)	--
試験 3［MADRS］米国以外の試験	トリンテリックス（15 mg/日）‡	149	31.8 (3.4)	-17.2 (0.8)	-5.5 (-7.7, -3.4)
	トリンテリックス（20 mg/日）‡	151	31.2 (3.4)	-18.8 (0.8)	-7.1 (-9.2, -5.0)
	プラセボ	158	31.5 (3.6)	-11.7 (0.8)	--
試験 4［MADRS］米国の試験	トリンテリックス（15 mg/日）	145	31.9 (4.1)	-14.3 (0.9)	-1.5 (-3.9, 0.9)
	トリンテリックス（20 mg/日）‡	147	32.0 (4.4)	-15.6 (0.9)	-2.8 (-5.1, -0.4)
	プラセボ	153	31.5 (4.2)	-12.8 (0.8)	--
試験 5［MADRS］米国の試験	トリンテリックス（10 mg/日）	154	32.2 (4.5)	-13.0 (0.8)	-2.2 (-4.5, 0.1)
	トリンテリックス（20 mg/日）‡	148	32.5 (4.3)	-14.4 (0.9)	-3.6 (-5.9, -1.4)
	プラセボ	155	32.0 (4.0)	-10.8 (0.8)	--
試験 6（高齢者）［HAMD-24］米国及び米国以外	トリンテリックス（5 mg/日）‡	155	29.2 (5.0)	-13.7 (0.7)	-3.3 (-5.3, -1.3)
	プラセボ	145	29.4 (5.1)	-10.3 (0.8)	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS平均：最小二乗平均、CI：未調整信頼区間
† ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（薬剤－プラセボ）
‡ 多重性の調整後にプラセボに対して統計学的有意な優位性が認められている用量

1（非常に改善）から 7（非常に悪化）までの尺度で、ベースラインに対して、患者の臨床状態がどれくらい改善または悪化したかの臨床医の印象である臨床全般改善度（CGI-I）で、トリンテリックスはプラセボよりも優れていた。

治療反応の時間的経過

6 から 8 週間のプラセボ対照試験において、主要有効性尺度に基づくトリンテリックスの効果は、一般的に、第 2 週から始まることが認められ、その後の週で増大したが、トリンテリックスの完全な抗うつ作用は通常、試験の第 4 週以降まで見られなかった。試験 5 における主要有効性尺度（MADRS）に基づく米国での反応の時間的経過を図 4 に示す。

図 4.　　試験 5 の来院（週）までの MADRS 総スコアにおけるベースラインからの変化

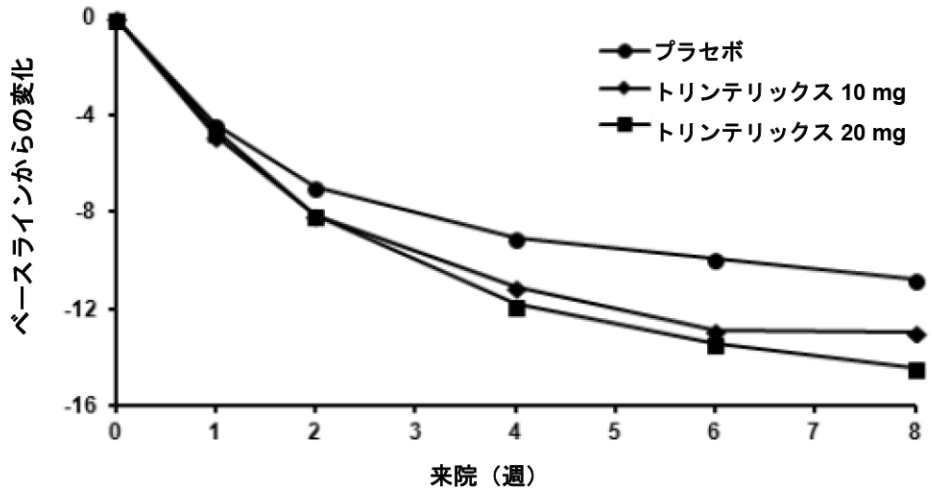
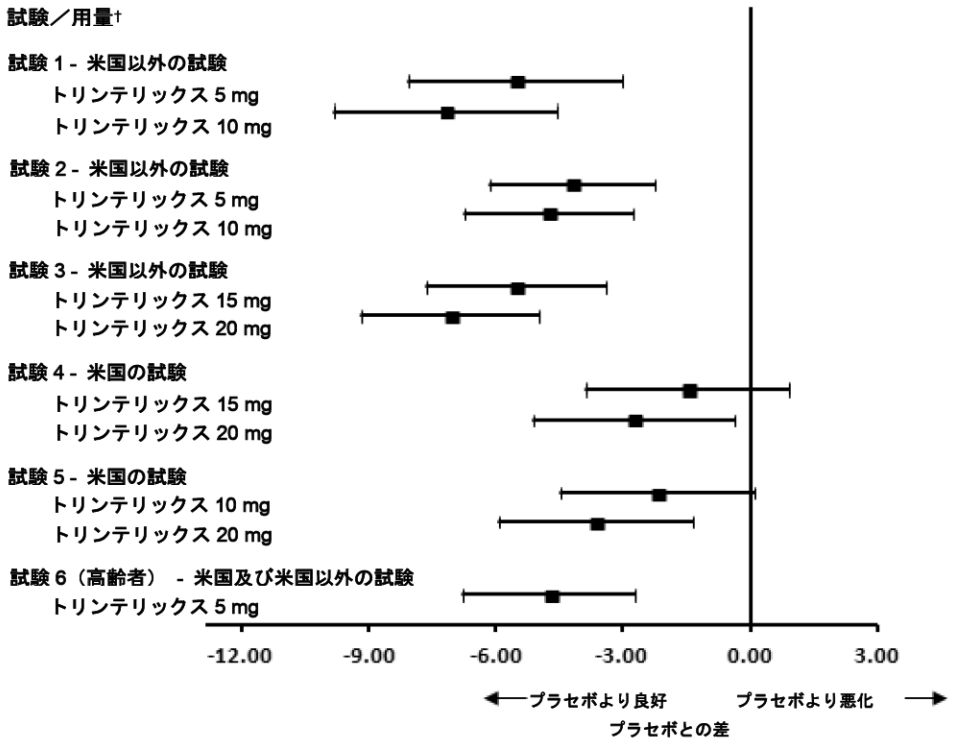


図 5.　　第 6 週または第 8 週の MADRS 総スコアにおけるベースラインからの平均変化にみられるプラセボとの差



† 結果（点推定および未調整 95%信頼区間）は反復測定混合モデル（MMRM）解析による。試験 1 および試験 6 では主要解析は MMRM によるものではなく、試験 2 および試験 6 では主要有効性測定は MADRS によるものではなかった。

大うつ病性障害における数字符号置換検査

急性 MDD 治療中に、トリンテリックスの数字符号置換検査（DSST）への影響を評価するために、2 件の 8 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験が実施された。DSST は、MDD において損なわれるおそれがある認知機能の側面である処理速度を最も明確に測定する神経心理検査である。患者はキーに従って、9 個の符号をそれらの対応する数とマッチさせるように要求される。スコアは、90 秒間で達成される正しいマッチ数である。参考までに、健康な 45 から 54 歳の被験者の平均スコアは 50（SD = 15）である。

試験 7 では、再発性大うつ病性障害の診断基準を満たす成人患者が、1 日 1 回トリンテリックス 10 mg、トリンテリックス 20 mg またはプラセボを投与されるように無作為化された。試験 8 では、再発性大うつ病性障害の診断基準を満たし、主観的集中困難または思考力の減退を報告している成人患者が、1 日 1 回トリンテリックス可変用量（10 または 20 mg）またはプラセボを投与されるように無作為化された。両試験とも、主観的集中困難または思考力の減退を経験し続けている MDD がまだ寛解期にある患者を組み入れなかった。患者の平均年齢は、試験 7 と 8 でそれぞれ 46 歳（SD = 12）と 45 歳（SD = 12）であった。両試験において、トリンテリックス群の患者が、DSST での正しい回答数の統計的有意に大きい改善を示した（表 5）。MADRS 総スコアのベースラインからの変化によって評価される抑うつ気分も両試験で改善した。

表 5.　トリンテリックスの数字符号置換検査（DSST）への影響

試験番号	投与群	患者数	平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化量（SE）	プラセボ効果を差し引いた差[§]（95% CI）
試験 7	トリンテリックス（10 mg/日）[‡]	193	42.0 (12.6)	9.0 (0.6)	4.2 (2.5, 5.9)
	トリンテリックス（20 mg/日）[‡]	204	41.6 (12.7)	9.1 (0.6)	4.3 (2.6, 5.9)
	プラセボ	194	42.4 (13.8)	4.8 (0.6)	--
試験 8	トリンテリックス（10/20 mg/日）[‡]	175	42.1 (11.9)	4.6 (0.5)	1.8 (0.3, 3.2)
	プラセボ	167	43.0 (12.3)	2.9 (0.5)	--

SD：標準偏差、SE：標準誤差、LS平均：最小二乗平均、CI：未調整信頼区間
§ ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（薬剤－プラセボ）
‡ 投与量はプラセボより統計学的有意に優れている。

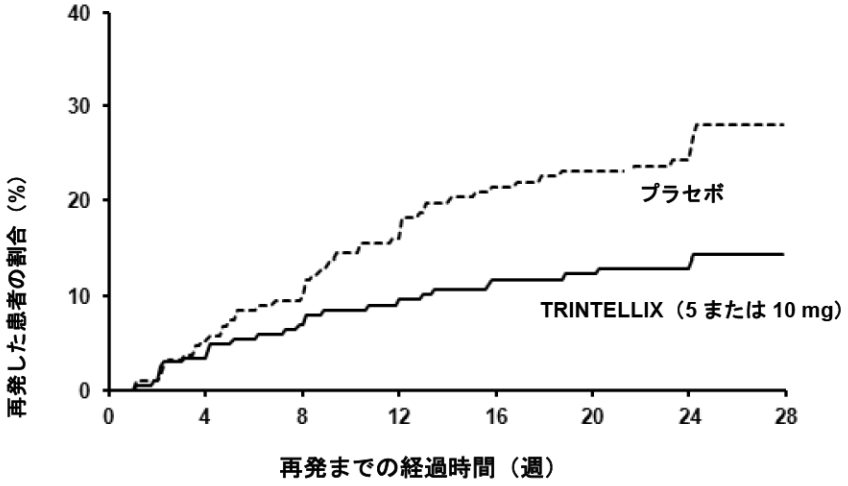
DSST で認められた効果は、うつ病の改善を反映している可能性がある。DSST で他の抗うつ剤に優る治療上のベネフィットを示すための対照試験は実施されていない。

維持療法試験

米国以外の維持療法試験（図 6 の試験 9）において、MDD の DSM-IV-TR 基準を満たす 639

例の患者が、初期 12 週間の非盲検治療段階の間、1 日 1 回トリンテリックス可変用量（5 または 10 mg）を投与された。トリンテリックス用量は第 8 週から第 12 週の間は固定された。非盲検治療後に寛解期（第 10 週と第 12 週の両週で MADRS 総スコアが 10 以下）にあった 396 例の患者は、24 から 64 週間、非盲検段階中に反応した最終用量でのトリンテリックス固定用量の継続（約 75%の患者が 10 mg/日であった）またはプラセボに無作為に割り付けられた。無作為化された患者の約 61%が 4 週間以上（第 8 週から）、15%が 8 週間以上（第 4 週から）寛解基準（MADRS 総スコアが 10 以下）を満たした。トリンテリックス投与患者は、プラセボ投与患者よりもうつ病エピソードの再発までに、統計的有意に長い期間を要した。うつ病エピソードの再発は、MADRS 総スコアが 22 以上または治験責任医師が判断する有効性の欠如と定義された。

図 6.　　再発した患者の割合に関する Kaplan-Meier 推定値（試験 9）



試験治療下に発現した性機能障害（TESD）の前向き評価

妥当性が検証されている性機能に関する自己評価尺度である Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form（CSFQ-14）を用いてトリンテリックスと SSRI における TESD の発現頻度を前方視的に比較するために、2 件の無作為化、二重盲検、実薬対照試験が実施された。CSFQ-14 は、疾患および薬剤に関連する性機能変化を評価するために作成された尺度であり、14 項目の総合スコアからなる。CSFQ-14 は性的反応周期の 3 段階（欲求、性的興奮およびオーガズム）を評価するサブスケールで構成される。CSFQ-14 のスコアが高いほど、性機能が優れており、2～3 点の変化で臨床的に意義があるとみなされる。

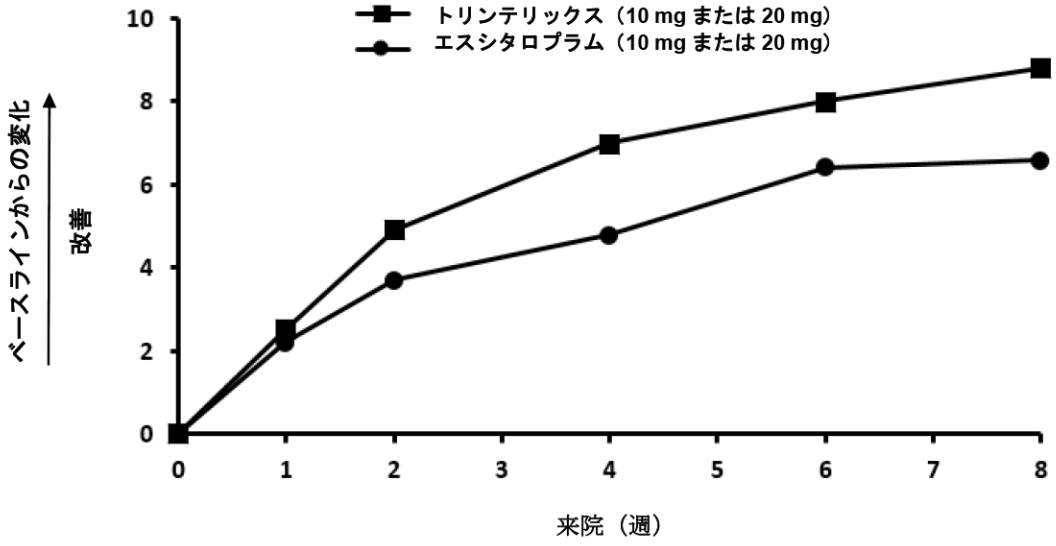
SSRI からトリンテリックスへの切り替えが TESD に及ぼす影響

うつ症状が十分に治療された MDD 患者の SSRI 治療に起因する TESD に対するトリンテリックスの効果は、8 週間の無作為化、二重盲検、実薬対照（エスシタロプラム）、可変用量試験（試験 10）で検討された。シタロプラム、セルトラリンまたはパロキセチンを 8 週間

以上服用し、それらの SSRI 治療に起因する性機能障害が発現している患者がトリンテリックス（n=217）またはエスシタロプラム（n=207）に切り替えた。トリンテリックスおよびエスシタロプラムのいずれも、10 mg から投与を開始し、1 週間後に 20 mg に増量したのち、可変用量とした。試験中、被験者の大半がトリンテリックス 20 mg（65.6%）またはエスシタロプラム 20 mg（71.9%）を服用した。

8 週間の治療後、SSRI 治療に起因する TESD の改善度はエスシタロプラムに切り替えた被験者よりもトリンテリックスに切り替えた被験者で優れていた（CSFQ-14 総合スコアにおけるベースラインからの変化量において、エスシタロプラムと比較して 2.2 点改善；95%信頼区間 0.48～4.02）と同時に、両剤とも以前の被験者の抗うつ反応を維持していた。CSFQ-14 におけるベースラインからの変化量については、*図 7 を参照すること。*

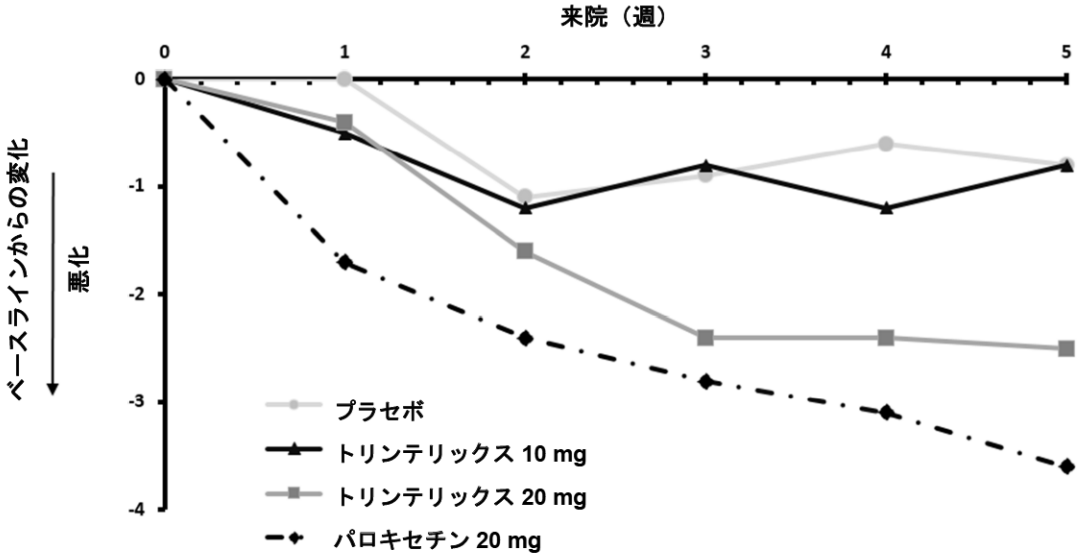
図 7.　　試験 10 の来院（週）ごとの CSFQ-14 総スコアにおけるベースラインからの変化



ベースライン時に正常な性機能を有する健康被験者における影響

正常な性機能を有しかつうつ病の交絡作用のない 18～40 歳の被験者 348 例を対象とした無作為化健康被験者試験（試験 11）では、トリンテリックス 10 mg（n=85）による TESD が、パロキセチン 20 mg（n=83）による TESD よりも統計学的に有意に少なかった一方、トリンテリックス 20 mg（n=91）では有意差がつかなかった[*副作用（6.1）を参照*]。パロキセチン 20 mg はプラセボ（n=89）より統計学的に有意に悪化しており、この試験における分析の感度を確認した。CSFQ-14 におけるベースラインからの変化については、*図 8 を参照すること。*

図 8.　　健康被験者（試験 11）における来院（週）ごとの CSFQ-14 総スコアにおけるベースラインからの変化



16　供給形態/保管および取り扱い

トリンテリックス錠は以下のように入手できる。

特徴	含量		
	5 mg	**10 mg**	**20 mg**
色	ピンク	黄色	赤
沈み彫り	片面に「5」、もう片面に「TL」	片面に「10」、もう片面に「TL」	片面に「20」、もう片面に「TL」
体裁および NDC コード			
30 錠のボトル	64764-720-30	64764-730-30	64764-750-30
90 錠のボトル	64764-720-90	64764-730-90	64764-750-90
500 錠のボトル	64764-720-77	64764-730-77	64764-750-77

保管：77°F（25°C）で保管する；59°F から 86°F（15°C から 30°C）までの逸脱は許容可能である [USP 管理された室内温度を参照]。

17　患者への助言に関する情報

FDA に承認された患者向けラベリング（投薬ガイド）を参照すること。

患者およびその介護者に対して、トリンテリックス投与に伴う有益性と危険性を説明し、本剤の適正使用を指導すること。患者およびその介護者に対して、投薬ガイドを読むよう指導し、その内容の理解を助けること。投薬ガイドの内容について話し合い、あらゆる疑問に対して回答を得る機会を患者に対して提供すること。投薬ガイドの全文はこの文書の

最後に記載する。

自殺リスク

患者およびその介護者に対して、特に投与初期および用量増量または減量時には、自殺念慮および自殺行為の発現に注意するよう指導すること［枠組み警告、警告および使用上の注意（5.1）を参照］。

投与中止

トリンテリックス 15 mg/日または 20 mg/日を服用している患者は、突然に薬剤を中止すると、頭痛、筋緊張、気分動揺、突然の怒りの爆発、浮動性めまい、鼻汁などを経験するおそれがある。患者に対して、医療機関に相談しないでトリンテリックスを中止しないように指導すること[副作用（6）を参照]。

併用薬

薬物間相互作用の可能性があるため、患者に対して、処方薬または市販薬を服用中または服用の予定がある場合は、医師に知らせるように指導すること。患者に対して、トリンテリックスを MAOI と併用または MAOI の中止後 14 日以内に服用しないように、およびトリンテリックス中止後 MAOI を開始する前に 21 日以上の間隔をあけるように指導すること[用法・用量（2.4）、禁忌（4）、警告および使用上の注意（5.2）、薬物間相互作用（7.1）を参照]。

セロトニン症候群

患者に対して、特にトリンテリックスとトリプタン、三環系抗うつ剤、フェンタニル、リチウム、トラマドール、トリプトファンサプリメントおよび St. John’s wort サプリメントとの併用でのセロトニン症候群のリスクについて警告すること[警告および使用上の注意（5.2）、薬物間相互作用（7.1、7.2）を参照]。

異常出血

患者に対して、トリンテリックスと NSAID、アスピリン、ワルファリンまたは血液凝固に影響を及ぼす他の薬剤とを併用するときには、異常出血のリスク増大について警告すること[警告および使用上の注意（5.3）を参照]。

躁病/軽躁の活性化

患者およびその介護者に対して、躁病/軽躁の活性化の兆候に注意するよう指導すること[警告および使用上の注意（5.4）を参照]。

閉塞隅角緑内障

トリンテリックスの服用は、感受性のある患者において閉塞隅角緑内障を引き起こし得る軽度の瞳孔散大を起こす可能性があることを患者に説明する必要がある。閉塞隅角緑内障の診断を受けた場合は確実に虹彩切除が行われるため、既存の緑内障はほとんどが開放隅角緑内障である。開放隅角緑内障は閉塞隅角緑内障の危険因子ではない。患者に感受性がある場合、閉塞隅角になりやすいかどうか、また予防処置（虹彩切除など）を受けるべきか、検査を受けることが望ましい［警告および使用上の注意（5.5）を参照］。

低ナトリウム血症

患者に対して、利尿薬を服用している、その他の理由により体液量が減少している、または高齢である場合は、トリンテリックス服用中に低ナトリウム血症を発現するリスクが高いと説明すること［警告および使用上の注意（5.6）を参照］。

悪心

患者に対して、悪心が主な副作用で、その頻度は用量依存性であると説明すること。悪心は投与の最初の週によく発生し、その後頻度は減少するが、持続する患者もいる。

アルコール

臨床試験で、トリンテリックス（20 または 40 mg の単回投与）はアルコールによって引き起こされる知的および運動技能の障害を増大させないことが示されている。

アレルギー反応

患者に対して、発疹、蕁麻疹、腫脹、呼吸困難などのアレルギー反応が発現したら、医療機関に知らせるように指導すること。

妊娠

妊婦または妊娠を予定している女性に対して、トリンテリックスは新生児に離脱症状または新生児遷延性肺高血圧（PPHN）を引き起こすおそれがあると説明すること[特別な集団への使用（8.1）を参照]。

流通販売元

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Deerfield, IL 60015

販売元

Lundbeck

Deerfield, IL 60015

トリンテリックスは、米国特許商標庁に登録され、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.社のライセンスを得た H. Lundbeck A/S のトレードマークである。

©2013-2018 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

LUN205 R18

投薬ガイド

トリンテリックス（trin’-TELL-ix）

（ボルチオキセチン）錠

トリンテリックスについて最も知るべきことは何か？

トリンテリックスやその他の抗うつ薬は、重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

1. 小児や 10 代または若年成人において、抗うつ剤は、治療開始後数カ月以内に自殺念慮や自殺行為を増加させる可能性がある。

2. うつ病やその他の重大な精神疾患は自殺念慮や自殺行為の最も重要な原因である。自殺念慮や自殺行為の特に高いリスクのある人々もいる。これには、双極性疾患（躁うつ病とも呼ばれる）または自殺念慮や自殺行為のある（家族歴のある）人々が含まれる。

3. 自殺念慮や自殺行為にどのように注意し防ぐことができるか？

・あらゆる変化、特に気分、行動、思考、感情における突然の変化に細心の注意を払うこと。これについては、抗うつ薬投与開始時または用量変更時に非常に重要である。

・すぐに医療機関に連絡して、気分、行動、思考、感情における新たなまたは突然の変化を報告すること。

・継続して予定通りに医療機関を受診すること。受診までの間も、必要に応じて、特に症状が心配であれば連絡をとること。

以下のような症状がある場合、特にこれらが新しいまたは悪化している場合、あるいは心配である場合は、すぐに医療機関へ連絡すること。

・自殺企図

・自殺または死についての思考

・興奮、落ち着きのなさ、いらいら

・態度や気分において、しばしば普段と異なる変化がある

・危険な衝動による行動

・うつ病の新たな発現または悪化

・睡眠障害

・パニック発作

・攻撃的な行動、怒っているまたは暴力的

・不安の新たな発現または悪化

・活動性または会話の極度の増加（躁病）
・いらつきの新たな発現または悪化

トリンテリックスとは何か？

トリンテリックスは、大うつ病性障害（MDD）と呼ばれる特定の種類のうつ病の治療のために処方される薬剤である。

うつ病を治療する場合のリスクと治療しない場合のリスクを医療機関と相談することは重要である。あなたはすべての治療方法について医療機関と相談するべきである。

・トリンテリックスを服用しても症状が改善しない場合は、医療機関と相談すること。

もしあなたが以下の状況であるなら、トリンテリックスを服用してはならない。

・ボルチオキセチンまたはその他のトリンテリックスの成分に対してアレルギーがある。トリンテリックスの成分の完全なリストは、この投薬ガイドの終わりを参照のこと。
・モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）を服用している。抗生物質のリネゾリドを含む MAOI を服用しているか不明な場合、医療機関または薬剤師に確認すること。
・トリンテリックスを中止後 21 日以内は、MAOI を服用してはならない。
・MAOI を中止後 14 日以内は、トリンテリックスを開始してはならない。

トリンテリックスを服用する前に、以下を含むすべての医学的状態を医療機関へ伝えること。

・肝障害がある
・発作や痙攣があるまたはあった
・躁病または双極性障害（躁うつ病）がある
・血中塩分（ナトリウム）濃度の低下がある
・出血性障害があるまたはあった
・飲酒する
・他の内科的疾患がある
・妊娠中または妊娠を予定している。トリンテリックスが胎児に害を及ぼすかどうかは不明である。妊娠第 3 トリメスター（三半期）にトリンテリックスを服用すると、胎児に新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）と呼ばれる特定の種類の呼吸障害を引き起こす離脱症状が発現する可能性がある。
・授乳中または授乳の予定がある。トリンテリックスが母乳中へ移行するかどうかは不明である。トリンテリックス投与中の授乳について最適な方法を医療機関と相談すること。

処方薬、一般薬、ビタミン、ハーブサプリメントを含む**すべての服用している薬剤を医療機関へ報告すること。**トリンテリックスといくつかの薬剤は、一緒に服用すると、相互作

用し、作用が低下するか重篤な副作用を起こす可能性がある。

以下の薬剤を服用している場合は特に医療機関へ報告すること。

・片頭痛の治療に使用される薬剤（トリプトファンなど）
・三環系抗うつ剤、リチウム、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、ブスピロン、抗精神病薬などの気分、不安、精神病性または思考障害の治療に使用される薬剤
・MAOI（リネゾリド、抗生物質を含む）
・トラマドールまたはフェンタニル
・トリプトファンや西洋オトギリソウなどの市販薬サプリメント
・非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）
・アスピリン
・ワルファリン（Coumadin、Jantoven）
・利尿薬
・リファンピン
・カルバマゼピン
・フェニトイン
・キニジン

これらの薬剤のいずれかを服用しているか不明な場合、医療機関に確認すること。
トリンテリックスをこれらの薬剤のいずれかと一緒に服用する前に、セロトニン症候群について医療機関に相談すること。**「トリンテリックスにはどのような副作用の可能性があるか？」**を参照のこと。

どのようにトリンテリックスを服用するのか？

・医療機関の服用指示に従ってトリンテリックスを服用すること。
・毎日ほぼ同じ時間にトリンテリックスを服用すること。
・医療機関は、あなたにとって適切な用量になるまで用量を変更する必要があるかもしれない。
・最初に医療機関に相談しないで、トリンテリックスの服用を開始したり中止したりしないこと。高用量服用中にトリンテリックスを突然中止すると、以下の副作用が発現する可能性がある。
◦ 頭痛
◦ 筋硬直
◦ 気分動揺
◦ 突然の怒りの爆発
◦ 浮動性めまいまたは頭部ふらふら感

□　鼻汁

・トリンテリックスは食事の有無によらず服用することができる。トリンテリックスを過剰に服用した場合は、中毒事故管理センター（1-800-222-1222）に直ちに連絡するか最も近い病院の緊急治療室に行くこと。

トリンテリックスにはどのような副作用の可能性があるか？

トリンテリックスは、以下を含む重篤な副作用の原因となる可能性がある。

・「トリンテリックスについて最も知るべきことは何か？」を参照のこと。

・セロトニン症候群。トリンテリックスのような薬剤を特定の他の薬剤と共に服用すると、セロトニン症候群と呼ばれる生命に関わるおそれのある問題が発生することがある。セロトニン症候群の症状には、以下が含まれる。

□　激越、幻覚、昏睡またはその他の精神状態の変化
□　動きをコントロールする問題または筋攣縮
□　速い心拍
□　高血圧または低血圧
□　発汗または発熱
□　悪心または嘔吐
□　下痢
□　筋硬直または筋緊張

・異常出血または挫傷。トリンテリックスは、特に抗凝固薬のワルファリン（Coumadin、Jantoven）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）やアスピリンなどを服用している場合、出血や挫傷のリスクを増大させる可能性がある。

・軽躁（躁エピソード）。躁エピソードの症状には、以下が含まれる。

◦　膨大な活力の増加
◦　重度の睡眠障害
◦　観念の競合
◦　通常より多くまたは速く話す
◦　異常な壮大思考
◦　過剰な幸福感またはいらいら
◦　無謀な態度

・視覚の問題

◦　眼痛
◦　視覚の変化
◦　眼周辺の腫脹および発赤

これらの問題に関してリスクを有する患者はごく一部である。自分にリスクがあるかどうかおよびリスクがある場合に予防処置を受けるべきかを確認するために、眼の検査を受けてもよい。

・**塩分（ナトリウム）血中濃度の低下。**この症状は以下を含むことがある：頭痛、集中困難、記憶の変化、錯乱、脱力および足元の不安定感。塩分血中濃度低下の重症例または突然の症例の症状は以下を含むことがある：幻覚（本当でないものを見たり聞いたりする）、失神、発作または昏睡。治療しないと、重度のナトリウム血中濃度低下は死に至ることがある。

トリンテリックスを服用している人々の主な副作用には以下が含まれる。

・悪心
・便秘
・嘔吐

これらは、トリンテリックスが起こす可能性がある副作用のすべてではない。**副作用について医療アドバイスを得るために医師に連絡すること。FDA（1-800-A-1088）へ副作用を報告することもできる。**

どのようにトリンテリックスを保存するべきか？

トリンテリックスは、59～86°F（15～30°C）の室温で保管する。

トリンテリックスおよびすべての薬剤は子供の手の届かないところに保存すること。

トリンテリックスについての一般的な情報

薬剤はしばしば投薬ガイドに記載されていない目的のために処方されることがある。処方された目的以外のためにトリンテリックスを服用しないこと。例えあなたと同様の症状であっても、他人にトリンテリックスを譲渡しないこと。他人には害を及ぼすかもしれない。あなたは医療機関または薬剤師に、医療従事者のために記載されたトリンテリックスの情報を尋ねることができる。

トリンテリックスには何が含有されているのか？

有効成分：ボルチオキセチン臭化水素酸塩

添加物：マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレン・グリコール 400、赤色酸化鉄（5 mg と 20 mg）および黄色酸化鉄（10 mg）から成るフィルムコーティング

流通販売元

Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Deerfield, IL 60015

販売元

Lundbeck, Deerfield, IL 60015

トリンテリックスは、米国特許商標庁に登録され、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.社のライセンスを得た H. Lundbeck A/S のトレードマークである。
その他すべてのトレードマークは、それぞれの所有者の所有物である。

©2013-2017 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

詳しくは、www.TRINTELLIX.com にアクセスするか、1-877-TAKEDA-7（1-877-825-3327）までご連絡ください。

この投薬ガイドは、米国食品医薬品局に承認されている。

LUN205 R18
改訂：2017 年 4 月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brintellix 5 mg film-coated tablets
Brintellix 10 mg film-coated tablets
Brintellix 15 mg film-coated tablets
Brintellix 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Brintellix 5 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains vortioxetine hydrobromide equivalent to 5 mg vortioxetine.

Brintellix 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains vortioxetine hydrobromide equivalent to 10 mg vortioxetine.

Brintellix 15 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains vortioxetine hydrobromide equivalent to 15 mg vortioxetine.

Brintellix 20 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains vortioxetine hydrobromide equivalent to 20 mg vortioxetine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Brintellix 5 mg film-coated tablets

Pink, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “5” on the other side.

Brintellix 10 mg film-coated tablets

Yellow, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “10” on the other side.

Brintellix 15 mg film-coated tablets

Orange, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “15” on the other side.

Brintellix 20 mg film-coated tablets

Red, almond-shaped (5 x 8.4 mm) film-coated tablet engraved with “TL” on one side and “20” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Brintellix is indicated for the treatment of major depressive episodes in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The starting and recommended dose of Brintellix is 10 mg vortioxetine once daily in adults less than 65 years of age.

Depending on individual patient response, the dose may be increased to a maximum of 20 mg vortioxetine once daily or decreased to a minimum of 5 mg vortioxetine once daily.

After the depressive symptoms resolve, treatment for at least 6 months is recommended for consolidation of the antidepressive response.

Treatment discontinuation

Patients treated with vortioxetine can abruptly stop taking the medicinal product without the need for a gradual reduction in dose (see section 5.1).

Special populations

Elderly patients
The lowest effective dose of 5 mg vortioxetine once daily should always be used as the starting dose in patients ≥ 65 years of age. Caution is advised when treating patients ≥ 65 years of age with doses higher than 10 mg vortioxetine once daily for which data are limited (see section 4.4).

Cytochrome P450 inhibitors
Depending on individual patient response, a lower dose of vortioxetine may be considered if a strong CYP2D6 inhibitor (e.g. bupropion, quinidine, fluoxetine, paroxetine) is added to vortioxetine treatment (see section 4.5).

Cytochrome P450 inducers
Depending on individual patient response, a dose adjustment of vortioxetine may be considered if a broad cytochrome P450 inducer (e.g., rifampicin, carbamazepine, phenytoin) is added to vortioxetine treatment (see section 4.5).

Paediatric population
The safety and efficacy of Brintellix in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available (see section 4.4).

Method of administration

Brintellix is for oral use.
The film-coated tablets can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant use with nonselective monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) or selective MAO-A inhibitors (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Use in paediatric population

Brintellix is not recommended for the treatment of depression in patients aged less than 18 years since the safety and efficacy of vortioxetine have not been established in this age group (see section 4.2). In clinical studies in children and adolescents treated with other antidepressants, suicide-related behaviour (suicide attempt and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour, anger) were more frequently observed than in those treated with placebo.

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical studies of antidepressants in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo, in patients less than 25 years old.

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany treatment especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted to the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

Seizures

Seizures are a potential risk with antidepressants. Therefore, vortioxetine should be introduced cautiously in patients who have a history of seizures or in patients with unstable epilepsy (see section 4.5). Treatment should be discontinued in any patient who develops seizures or for whom there is an increase in seizure frequency.

Serotonin Syndrome (SS) or Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Serotonin Syndrome (SS) or Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), potentially life-threatening conditions, may occur with vortioxetine. The risk of SS or NMS is increased with concomitant use of serotonergic-active substances (including triptans), medicinal products that impair the metabolism of serotonin (including MAOIs), antipsychotics, and other dopamine antagonists. Patients should be monitored for the emergence of signs and symptoms of SS or NMS (see sections 4.3 and 4.5).

Serotonin Syndrome symptoms include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, uncoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhoea). If this occurs, treatment with vortioxetine should be discontinued immediately and symptomatic treatment should be initiated.

Mania/hypomania

Vortioxetine should be used with caution in patients with a history of mania/hypomania and should be discontinued in any patient entering a manic phase.

Haemorrhage

Bleeding abnormalities, such as ecchymoses, purpura and other haemorrhagic events, such as gastrointestinal or gynaecological bleeding, have been reported rarely with the use of antidepressants with serotonergic effect, including vortioxetine . Caution is advised in patients taking anticoagulants and/or medicinal products known to affect platelet function [e.g., atypical antipsychotics and phenothiazines, most tricyclic antidepressants, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetylsalicylic acid (ASA)] (see section 4.5) and in patients with known bleeding tendencies/disorders.

Hyponatraemia

Hyponatraemia, probably due to inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), has been reported rarely with the use of antidepressants with serotonergic effect (SSRIs, SNRIs). Caution should be exercised in patients at risk, such as the elderly, patients with cirrhosis of the liver or patients concomitantly treated with medicinal products known to cause hyponatraemia. Discontinuation of vortioxetine should be considered in patients with symptomatic hyponatraemia and appropriate medical intervention should be instituted.

Elderly

Data on the use of Brintellix in elderly patients with major depressive episodes are limited. Therefore, caution should be exercised when treating patients ≥ 65 years of age with doses higher than 10 mg vortioxetine once daily (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

Renal impairment

Limited data are available for patients with severe renal impairment. Caution should therefore be exercised (see section 5.2).

Hepatic impairment

Vortioxetine has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution should be exercised when treating these patients (see section 5.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Vortioxetine is extensively metabolised in the liver, primarily through oxidation catalysed by CYP2D6 and to a minor extent CYP3A4/5 and CYP2C9 (see section 5.2).

Potential for other medicinal products to affect vortioxetine

Irreversible non-selective MAOIs
Due to the risk of serotonin syndrome, vortioxetine is contraindicated in any combination with irreversible non-selective MAOIs. Vortioxetine must not be initiated for at least 14 days after discontinuation of treatment with an irreversible non-selective MAOI. Vortioxetine must be discontinued for at least 14 days before starting treatment with an irreversible non-selective MAOI (see section 4.3).

Reversible, selective MAO-A inhibitor (moclobemide)
The combination of vortioxetine with a reversible and selective MAO-A inhibitor, such as moclobemide, is contraindicated (see section 4.3). If the combination proves necessary, the added medicinal product should be given with minimum dosage and under close clinical monitoring for serotonin sSyndrome (see section 4.4).

Reversible, non-selective MAOI (linezolid)
The combination of vortioxetine with a weak reversible and non-selective MAOI, such as the antibiotic linezolid, is contraindicated (see section 4.3). If the combination proves necessary, the added medicinal product should be given with minimum dosage and under close clinical monitoring for serotonin syndrome (see section 4.4).

Irreversible, selective MAO-B inhibitor (selegiline, rasagiline)
Although a lower risk of serotonin syndrome is expected with selective MAO-B inhibitors than with MAO-A inhibitors, the combination of vortioxetine with irreversible MAO-B inhibitors, such as selegiline or rasagiline should be administered with caution. Close monitoring for serotonin syndrome is necessary if used concomitantly (see section 4.4).

Serotonergic medicinal products
Co-administration of medicinal products with serotonergic effect (e.g., tramadol, sumatriptan and other triptans*)* may lead to serotonin syndrome (see section 4.4).

St. John's wort
Concomitant use of antidepressants with serotonergic effect and herbal remedies containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) may result in a higher incidence of adverse reactions including Serotonin Syndrome (see section 4.4).

Medicinal products lowering the seizure threshold
Antidepressants with serotonergic effect can lower the seizure threshold. Caution is advised when concomitantly using other medicinal products capable of lowering the seizure threshold [e.g., antidepressants (tricyclics, SSRIs, SNRIs), neuroleptics (phenothiazines, thioxanthenes and butyrophenones), mefloquine, bupropion, tramadol] (see section 4.4).

ECT (electroconvulsive therapy)
There is no clinical experience with concurrent administration of vortioxetine and ECT, therefore caution is advisable.

CYP2D6 inhibitors
The exposure to vortioxetine increased 2.3-fold for area under the curve (AUC) when vortioxetine 10 mg/day was co-administered with bupropion (a strong CYP2D6 inhibitor 150 mg twice daily) for 14 days in healthy subjects. Co-administration resulted in a higher incidence of adverse reactions when bupropion was added to vortioxetine than when vortioxetine was added to bupropion. Depending on individual patient response, a lower dose of vortioxetine may be considered if strong CYP2D6 inhibitor (e.g., bupropion, quinidine, fluoxetine, paroxetine) is added to vortioxetine treatment (see section 4.2).

CYP3A4 inhibitors and CYP2C9, and CYP2C19 inhibitors
When vortioxetine was co-administered following 6 days of ketoconazole 400 mg/day (a CYP3A4/5 and P-glycoprotein inhibitor) or following 6 days of fluconazole 200 mg/day (a CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5 inhibitor) in healthy subjects, a 1.3-fold and 1.5-fold increase, respectively, in vortioxetine AUC was observed. No dose adjustment is needed.

No inhibitory effect of 40 mg single-dose omeprazole (CYP2C19 inhibitor) was observed on the multiple-dose pharmacokinetics of vortioxetine in healthy subjects.
Interactions in CYP2D6 poor metabolisers
Co-administration of strong inhibitors of CYP3A4 (such as itraconazol, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, conivaptan and many of the HIV protease inhibitors) and inhibitors of CYP2C9 (such as fluconazole and amiodarone) to CYP2D6 poor metabolisers (see section 5.2) has not been investigated specifically, but it is anticipated that it will lead to a more marked increased exposure of vortioxetine in these patients as compared to the moderate effect described above. Depending on individual patient response, a lower dose of vortioxetine may be considered if a strong inhibitor of CYP3A4 or CYP2C9 is co-administered in CYP2D6 poor metabolisers

Cytochrome P450 inducers
When a single dose of 20 mg vortioxetine was co-administered following 10 days of rifampicin 600 mg/day (a broad inducer of CYP isozymes) in healthy subjects, a 72% decrease in AUC of vortioxetine was observed. Depending on individual patient response, a dose adjustment may be considered if a broad cytochrome P450 inducer (e.g., rifampicin, carbamazepine, phenytoin) is added to vortioxetine treatment (see section 4.2).

Alcohol
No effect on the pharmacokinetics of vortioxetine or ethanol and no significant impairment, relative to placebo, in cognitive function were observed when vortioxetine in a single dose of 20 mg or 40 mg was co-administered with a single dose of ethanol (0.6 g/kg) in healthy subjects. However, alcohol intake is not advisable during antidepressant treatment.

Acetylsalicylic acid
No effect of multiple doses of acetylsalicylic acid 150 mg/day on the multiple-dose pharmacokinetics of vortioxetine was observed in healthy subjects.

Potential for vortioxetine to affect other medicinal products

Anticoagulants and antiplatelet medicinal products
No significant effects, relative to placebo, were observed in INR, prothrombin or plasma R-/S-warfarin values following co-administration of multiple doses of vortioxetine with stable doses of warfarin in healthy subjects. Also, no significant inhibitory effect, relative to placebo, on platelet aggregation or pharmacokinetics of acetylsalicylic acid or salicylic acid was observed when acetylsalicylic acid 150 mg/day was co-administered following multiple doses of vortioxetine administration in healthy subjects. However, caution should be exercised when vortioxetine is combined with oral anticoagulants or antiplatelet medicinal products due to a potential increased risk of bleeding attributable to a pharmacodynamic interaction (see section 4.4).

Cytochrome P450 substrates
In vitro, vortioxetine did not show any relevant potential for inhibition or induction of cytochrome P450 isozymes (see section 5.2).

Following multiple doses of vortioxetine, no inhibitory effect was observed in healthy subjects for the cytochrome P450 isozymes CYP2C19 (omeprazole, diazepam), CYP3A4/5 (ethinyl estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarin), CYP1A2 (caffeine) or CYP2D6 (dextromethorphan).

No pharmacodynamic interactions were observed. No significant impairment, relative to placebo, in cognitive function was observed for vortioxetine following co-administration with a single 10 mg dose of diazepam. No significant effects, relative to placebo, were observed in the levels of sex hormones following co-administration of vortioxetine with a combined oral contraceptive (ethinyl estradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Lithium, tryptophan
No clinically relevant effect was observed during steady-state lithium exposure following co-administration with multiple doses of vortioxetine in healthy subjects. However, there have been reports of enhanced effects when antidepressants with serotonergic effect have been given together with lithium or tryptophan; therefore, concomitant use of vortioxetine with these medicinal products should be undertaken with caution.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data from the use of vortioxetine in pregnant women.