

Wortioksatyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.
ul. Krzywickiego 34
02-078 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	5
1 Cel analizy	6
2 Depresja	7
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	7
2.2 Klasyfikacja.....	7
2.3 Patogeneza i etiologia.....	8
2.4 Obraz kliniczny	9
2.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	9
2.6 Epidemiologia.....	11
2.7 Leczenie depresji.....	14
2.7.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu depresji.....	15
2.7.2 Obecnie dostępne leki przeciwdepresyjne w Polsce.....	26
3 Interwencja	27
3.1 Wortiooksetyna (Brintellix®)	27
3.1.1 Mechanizm działania	27
3.1.2 Zarejestrowane wskazania.....	27
3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	28
3.1.4 Przeciwwskazania	28
3.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	28
3.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	31
3.1.7 Działania niepożądane.....	34
3.1.8 Przedawkowanie.....	35
4 Komparatory	36
4.1 Wenlafaksyna	39
4.1.1 Mechanizm działania	39
4.1.2 Zarejestrowane wskazania.....	39
4.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu	40
4.1.4 Przeciwwskazania	42
4.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	43

4.1.6	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	47
4.1.7	Działania niepożądane.....	50
4.1.8	Przedawkowanie.....	52
4.2	Agomelatyna.....	54
4.2.1	Mechanizm działania.....	54
4.2.2	Zarejestrowane wskazania.....	54
4.2.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	54
4.2.4	Przeciwwskazania.....	56
4.2.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	56
4.2.6	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	58
4.2.7	Działania niepożądane.....	59
4.2.8	Przedawkowanie.....	60
4.3	Sertralina.....	62
4.3.1	Mechanizm działania.....	62
4.3.2	Zarejestrowane wskazania.....	62
4.3.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	62
4.3.4	Przeciwwskazania.....	64
4.3.5	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	64
4.3.6	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	69
4.3.7	Działania niepożądane.....	72
4.3.8	Przedawkowanie.....	77
5	Oceniane punkty końcowe.....	78
6	Rekomendacje refundacyjne.....	79
7	Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....	80
8	Schemat PICO.....	81
9	Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu depresji – stan na dzień 1 stycznia 2015 roku.....	82
	Spis tabel.....	90
	Piśmiennictwo.....	91

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BT/AS	terapia behawioralna z planowaniem aktywności (ang. <i>behaviour therapy/activity scheduling</i>)
CBT	terapia kognitywno-behawioralna (ang. <i>cognitive behaviour therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EW	elektrowstrząsy
IMAO	inhibitory monoaminooksydazy (ang. <i>Monoamine oxidase inhibitors</i>)
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPT	psychoterapia interpersonalna (ang. <i>interpersonal psychotherapy</i>)
MD	duża depresja (ang. <i>major depression</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>)
SNRI	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i>)
TCA	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. <i>tricyclic antidepressant</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych wortiooksetyny (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), jak i leku z grupy SNRI (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, ang. *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*).

Produkt leczniczy Brintellix® jest zarejestrowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (MDE, ang. *Major Depressive Episode*) u dorosłych. Podmiot Odpowiedzialny wnioskuję zatem o refundację leku we wskazaniu zawężonym, uwzględniając tym samym potrzebę ograniczenia ryzyka finansowego płatnika, w przypadku objęcia wnioskiem zbyt szerokiej populacji, nieograniczonej precyzyjnymi kryteriami klinicznymi.

Opis problemu decyzyjnego sformułowano w schemacie PICO, tj.:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (rozdz. 2),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozdz. 2.7.1),
- opis analizowanej interwencji (rozdz. 2.7.2),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych (rozdz.4),
- opis efektów zdrowotnych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego (rozdz. 5),
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 6),
- aktualny statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych (rozdz. 7),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 8).

2 Depresja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zespołem depresyjnym określane jest zespół nerwicowy będący reakcją na przewidywaną lub dokonaną utratę ważnych dla człowieka wartości (np. życia, zdrowia) [21]. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), depresja jest często występującym zaburzeniem psychicznym, charakteryzującym się smutkiem, utratą zainteresowania, poczuciem winy lub niską samooceną, zaburzeniami snu i apetytu, uczuciem zmęczenia oraz osłabieniem koncentracji.

Depresja może mieć charakter długotrwały lub nawracający, i istotnie obniżać zdolność chorego do działania w pracy, szkole lub codziennym życiu. W skrajnych przypadkach może prowadzić do samobójstwa. Łagodna depresja może być leczona bez stosowania farmakoterapii podczas gdy umiarkowana do ciężkiej depresja może wymagać przyjmowania leków i profesjonalnego leczenia [40].

W psychiatrii europejskiej (w tym w Polsce) stany depresyjne występujące w przebiegu chorób afektywnych często określane są mianem „depresji endogennych” lub „depresji typu endogennego”. Oba te terminy są stopniowo wypierane (głównie w środowiskach amerykańskich) przez termin diagnostyczny „duża depresja” (ang. *major depression*) – określenie wprowadzone do systemu klasyfikacyjnego DSM. Odpowiednikiem dla tego określenia w X wersji „Międzynarodowej klasyfikacji chorób” jest termin „epizod depresyjny” (ang. *depressive episode*). Pomimo braku znaku równości między powyższymi trzema pojęciami (służą bowiem do różnych celów) ich zakres zachodzi na siebie [31].

2.2 Klasyfikacja

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10, wyróżnia się [25]:

- F32 Epizod depresyjny:
 - F32.0 Epizod depresji łagodny,
 - F32.1 Epizod depresji umiarkowany,
 - F32.2 Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych,
 - F32.3 Epizod ciężkiej depresji z objawami psychotycznymi,
 - F32.8 Inne epizody depresyjne,
 - F32.9 Epizod depresyjny, nieokreślony,
- F33 Zaburzenie depresyjne nawracające:
 - F33.0 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresyjny łagodny,
 - F33.1 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresyjny umiarkowany,

- F33.2 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych,
- F33.3 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – ciężka depresja z objawami psychotycznymi,
- F33.4 Zaburzenie depresyjne nawracające, obecnie – stan remisji,
- F33.8 Inne nawracające zaburzenia depresyjne,
- F33.9 Nawracające zaburzenia depresyjne, nieokreślone.

Zgodnie z amerykańską klasyfikacją DSM-IV zaburzenia depresyjne dzieli się na [11]:

- pojedynczy epizod dużej depresji,
- nawracający epizod dużej depresji.

2.3 Patogeneza i etiologia

Nie ma jednoznacznej etiologii zaburzeń depresyjnych. Często jako przyczyna depresji wskazywane są czynniki psychospołeczne (np. myśl o utracie zdrowia lub życia, brak wsparcia), czynniki egzystencjonalne (poczucie zmarnowanego życia i brak jego sensu) oraz przyczyny biologiczne (m.in. przewlekły ból, brak kontroli zwieraczy) [21].

Schorzenia somatyczne poprzedzają pojawienie się epizodów depresyjnych bądź sprzyjają nawrotom chorób afektywnych. Należą do nich [31]:

- choroby układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze),
- zaburzenia hormonalne i inne schorzenia przemiany materii (np. cukrzyca, okres okołoporodowy),
- nowotwory (np. nowotwory złośliwe, nowotwory głowy),
- zabiegi chirurgiczne (np. przeszczepy narządów i tkanek),
- choroby narządów mięszowych (np. uszkodzenie wątroby z niewydolnością),
- nieuleczalne choroby przewlekłe,
- choroby układowe (np. RZS, łuszczyca),
- infekcje przewlekłe (np. gruźlica, malaria),
- infekcje wirusowe (no. AIDS, wirusowe zapalenie wątroby),
- niedobory witamin,
- zatrucia przewlekłe.

Również stosowanie niektórych leków lub innych substancji chemicznych może wyprzedzać początek epizodów depresyjnych, np. [31]:

- leki hipotensyjne,
- neuroleptyki,
- środki o działaniu cholinolitycznym,
- steroidy nadnerczowe, ACTH,
- hormonalne środki antykoncepcyjne,

- antagonisty kanału wapniowego,
- leki o działaniu dopaminergicznym,
- leki o działaniu przeciwserotoninowym,
- środki hamujące syntezę katecholamin,
- leki o wpływie gabaergicznym,
- leki przeciwhistaminowe,
- środki o działaniu noradrenergicznym,
- leki wpływające na receptor opioidowy,
- leki przeciwgruźlicze,
- leki przeciwnowotworowe.

2.4 Obraz kliniczny

Cechą charakterystyczną depresji jest długotrwałe (>50% czasu przeznaczanego na sen) utrzymywanie się obniżonego nastroju połączonego z pesymistycznymi myślami, niezdolnością do cieszenia się, trudnościami skupienia uwagi oraz czynnościowymi zaburzeniami pamięci. Częste są również zaburzenia snu (wczesne budzenie się, przykre i koszmarne sny), a niekiedy mogą pojawić się deficyty funkcji poznawczych, urojenia grzeszności i winy oraz trudności w podejmowaniu decyzji.

W przypadku zespołu depresyjno-lękowego (tzw. hiperaktywnego) oprócz powyższych objawów charakterystyczny jest stan przewlekłego napięcia, lęku, czasem wzmożonej drażliwości oraz pobudzenia psychoruchowego. Zespół depresyjny (tzw. hipoaktywny) przebiega z poczuciem ogólnego zmęczenia, apatii, beznadziejności, trudnościami w podjęciu wysiłku jak również obniżeniem napięcia psychoruchowego. W depresji maskowanej „maskę” stanowią dolegliwości somatyczne dominujące w obrazie klinicznym, odporne na rutynowe leczenie, a ustępujące po lekach przeciwdepresyjnych [21].

2.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie depresji ustala się na podstawie obserwacji zachowania oraz rozmowy z chorym i jego opiekunami. Zalecane jest wykorzystanie skali opracowanej specjalnie dla chorych somatycznie, tj. skali Lęku i Depresji HAD (ang. *Hospital Anxiety and Depression*). Skala ta wyklucza punkty „wspólne” dla depresji i choroby nowotworowej, m.in. zmęczenie, utratę wagi. Zespoły depresyjne należy odróżnić od smutku, który jest fizjologiczną reakcją na utratę ważnej dla człowieka wartości. Rozpoznawanie różnicowe obejmuje majaczenie i otępienie [21].

Zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR kryterium rozpoznania dużego epizodu depresyjnego (ang. *Major Depressive Episode*) jest następujące [11]:

- A. Pięć (lub więcej) spośród następujących objawów występuje jednocześnie przez okres 2 tygodni i stanowi zmianę w dotychczasowym funkcjonowaniu; co naj-

mniej jeden z objawów to (1) nastrój depresyjny lub (2) utrata zainteresowań bądź odczuwania przyjemności:

1. nastrój depresyjny utrzymujący się przez większą część dnia, prawie codziennie, co wynika z subiektywnych skarg (np. uczucie smutku lub pustki) lub z obserwacji innych osób (np. wygląda na płacziwego),
 2. wyraźne zmniejszenie zainteresowań lub zdolności odczuwania przyjemności dotyczące wszystkich lub prawie wszystkich sfer aktywności, utrzymujące się przez większą część dnia prawie codziennie (co wynika z relacji własnych lub z obserwacji innych osób),
 3. znacząca utrata wagi bez stosowania diety lub przyrost wagi (np. zmiana o ponad 5% masy ciała w ciągu miesiąca) bądź spadek lub wzrost apetytu utrzymujący się prawie codziennie,
 4. bezsenność lub nadmierna senność występująca prawie codziennie,
 5. pobudzenie lub spowolnienie psychomotoryczne obecne prawie codziennie (widoczne dla osób postronnych a nie tylko subiektywne uczucie niepokoju czy spowolnienia),
 6. zmęczenie lub utrata energii występująca prawie codziennie,
 7. poczucie niskiej wartości lub nadmierne bądź nieadekwatne poczucie winy (może mieć charakter urojeniowy) występujące prawie codziennie (nie jest to zwykle niezadowolenie lub poczucie winy z powodu bycia chorym),
 8. zmniejszona sprawność intelektualna lub zdolność koncentracji albo trudności w podejmowaniu decyzji występujące prawie codziennie (deklarowane przez pacjenta lub obserwowane przez innych),
 9. nawracające myśli o śmierci (nie tylko lęk przed śmiercią), nawracające myśli samobójcze bez konkretnego planu lub próba samobójcza w wywiadzie lub szczegółowy plan popełnienia samobójstwa.
- B.** Objawy nie spełniają kryteriów epizodu mieszanego.
- C.** Objawy powodują istotne klinicznie cierpienie lub upośledzenie społeczne, zawodowe lub związane z innym ważnym obszarem funkcjonowania.
- D.** Objawy nie są spowodowane bezpośrednim fizjologicznym wpływem substancji chemicznej (np. narkotykiem, lekiem) lub ogólnym stanem zdrowia (np. niedoczynność tarczycy).
- E.** Objawy nie są skutkiem żałoby, tj. po utracie ukochanej osoby, utrzymują się przez ponad 2 miesiące lub charakteryzują się wyraźnym osłabieniem funkcjonowania, chorobliwym poczuciem bezwartościowości, myślami samobójczymi, objawami psychotycznymi lub zahamowaniem psychomotorycznym.

Zgodnie z kryteriami DSM-IV, aby rozpoznać pojedyncze duże zaburzenie depresyjne (ang. *Major Depressive Disorder*) spełnione muszą być następujące kryteria:

- A.** Obecność pojedynczego dużego epizodu depresyjnego.

- B. Duży epizod depresyjny nie jest związany z wystąpieniem zaburzenia schizofrenoidalnego i nie jest nałożony na schizofrenię, zaburzenie schizofrenoidalne, zaburzenie urojeniowe lub zaburzenie psychotyczne nie określone inaczej.
- C. Brak epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu hipomaniakalnego w wywiadzie.

Rozpoznanie nawracającego dużego zaburzenia depresyjnego następuje w przypadku spełnienia następujących kryteriów DSM-IV:

- A. Obecność dwóch lub więcej epizodów dużej depresji (każdy w odstępie co najmniej 2 miesięcy, w ciągu których kryteria dla epizodu dużej depresji nie są spełnione).
- B. Duży epizod depresyjny nie jest związany z wystąpieniem zaburzenia schizofrenoidalnego i nie jest nałożony na schizofrenię, zaburzenie schizofrenoidalne, zaburzenie urojeniowe lub zaburzenie psychotyczne nie określone inaczej.
- C. Brak epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu hipomaniakalnego w wywiadzie.

2.6 Epidemiologia

Depresja należy do najczęstszych zaburzeń psychicznych [24]. Według oszacowań WHO (ang. *World Health Organization*) choroba ta dotyka około 350 milionów ludzi na świecie. Zaburzenia depresyjne były trzecią wiodącą przyczyną światowego obciążenia chorobami w 2004 roku, i przewiduje się, że do 2030 roku będą na pierwszym miejscu. Badanie World Mental Health Survey przeprowadzone w 17 krajach wskazuje, że 1 na 20 osób doświadcza dużego epizodu depresyjnego w ciągu roku. Badania oparte na rejestrach WHO wskazują na zachorowalność w skali całego życia na poziomie od 3% w Japonii do 16,9% w USA, przy czym w większości państw wskaźnik ten wynosi od 8% do 12%. [39].

Badania epidemiologiczne wskazują na wzrastające ryzyko pojawienia się depresji jako powikłania ciężkich bądź przewlekłych chorób somatycznych. Zależność między depresją a chorobami somatycznymi jest dwukierunkowa – istnieją silne dowody wskazujące na współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i chorób, m.in.: cukrzyca, udar mózgu, nowotwory, choroby układu krążenia [24].

Wyniki badań prowadzonych w Europie wskazują, że każdego roku 164,8 miliona mieszkańców Unii Europejskiej (38,2%) cierpią z powodu zaburzeń zdrowia psychicznego. Wyniki badań wskazują, że depresja jest trzecim najczęściej występującym zaburzeniem psychicznym i dotyczy 6,9% osób [37].

Dane epidemiologiczne dotyczące depresji są w Polsce ograniczone. Odnaleziono jedno wiarygodne, zagraniczne badanie [16], w którym szacowano globalne obciążenie depresją i dystymią, w postaci rozpowszechnienia, lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLD) oraz lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY). W publikacji tej roz-

powszechnienie MDD w Polsce oszacowano na 3,9%. Uwzględniając zatem liczbę osób w Polsce w wieku powyżej 18 lat [17], tj. 31 022 841, liczbę dorosłych ludzi z MDD w Polsce można oszacować na ok. 1 212 993.

Z kolei wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego w populacji dorosłych pacjentów w podziale na państwa o wysokim (Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Holandia, Nowa Zelandia, Hiszpania, USA) i średnim/niskim (Brazylia, Kolumbia, Indie, Meksyk, Chiny, Republika Południowej Afryki, Ukraina) dochodzie wykazało, że roczna chorobowość jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych średnio wynosi odpowiednio 5,5% i 5,9%. W badaniu tym duży epizod depresyjny wystąpił u 14,6% osób z populacji najbogatszych państw oraz u 11,1% osób z populacji państw o średnim lub niskim dochodzie [7]. Nie oszacowano rozpowszechnienia MDD w Polsce.

Zgodnie z danymi GUS w 2009 roku w Polsce przewlekła depresja dotyczyła ok. 786,9 tys. osób w wieku od 20 lat (2,66%) – 274,5 tys. mężczyzn i 512,4 tys. kobiet. Około 152,7 tys. osób miało przewlekłą depresję w przeszłości (0,52%) – 45,4 tys. mężczyzn i 107,3 tys. kobiet, a u 6,2 tys. osób nie określono kiedy występowały zaburzenia depresyjne (0,02%) – 3,1 tys. mężczyzn i 3,1 tys. kobiet [18].

Zgodnie z danymi Zakładu Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej Instytutu Psychiatrii i Neurologii, w 2009 roku [20]:

- liczba osób leczonych ogółem z epizodem depresyjnym (F32) w ramach opieki dziennej i zespołów leczenia środowiskowego wyniosła ogółem 2,2 na 100 tys. ludności – odpowiednio 1,3 u mężczyzn i 3,0 u kobiet,
- liczba osób leczonych po raz pierwszy z epizodem depresyjnym (F32) w ramach opieki dziennej i zespołów leczenia środowiskowego wyniosła ogółem 1,2 na 100 tys. mieszkańców – odpowiednio 0,7 u mężczyzn i 1,7 u kobiet,
- liczba osób z epizodem depresyjnym leczonych ogółem i po raz pierwszy w ramach psychiatrycznej opieki całodobowej wyniosła odpowiednio 13,6 na 100 tys. ludności (10,6 u mężczyzn i 16,4 u kobiet) oraz 8,5 na 100 tys. ludności (6,6 u mężczyzn i 10,2 u kobiet).

Przegląd ważniejszych międzynarodowych badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych wykazał, że rozpowszechnienie roczne dużej depresji wynosi od 0,6 do 10,3 na 100 mieszkańców, rozpowszechnienie w ciągu życia wynosi od 0,9 do 17,1 na 100 mieszkańców, zaś zapadalność na dużą depresję wynosi 1,6 na 100 mieszkańców [33].

W wielośrodkowym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w 2000 roku w Polsce oceniano częstość występowania depresji wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych w Polsce. Badanie przeprowadzono w populacji 3 379 pacjentów, przy czym do końcowej analizy wyników zakwalifikowano dane dotyczące 3 027 osób. Średnia wieku chorych wynosiła 42,89 lat. W pierwszym etapie badania oceniano nasilenie objawów depresji w skali Becka, które wyniosło co najmniej 12 punktów u 1 220 pacjentów (40,3% badanej populacji). Zgodnie z wynikami badania uzyskanymi przy wykorzy-

staniu inwentarza opartego na MINI (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview*), diagnoza wskazała na obecnie występujący epizod depresyjny (F32/F33) u 70% pacjentów w grupie osób z punktacją w skali Becka ≥ 12 punktów (w tym F32 – 33% i F33 – 37%), a dystymię rozpoznano u 8% badanych. Analiza dotyczyła grupy 1 166 pacjentów ocenianych za pomocą inwentarza opartego na MINI. Lekarze psychiatrzy biorący udział w badaniu ustalili rozpoznanie obecnie występującego epizodu depresyjnego u 38% osób (217 konsultowanych pacjentów), u 2,2% osób stwierdzili epizod ciężkiej depresji (13 osób) zaś u 14% osób rozpoznano dystymię (83 badanych) [38].

W innym badaniu przeprowadzonym w latach 2000-2002 w 333 losowo wybranych poradniach publicznych i prywatnych w Polsce rekrutowano 20 lub 25 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat kolejno zgłaszających się do lekarza POZ. U pacjentów, którzy uzyskali ≥ 12 punktów w Skali Depresji Becka (punkt odcięcia dla podejrzenia występowania depresji w populacji polskiej), lekarz POZ ustalał ewentualne rozpoznanie zaburzeń depresyjnych na podstawie kryteriów ICD-10, a następnie kierowani na konsultację psychologiczną do najbliższej poradni zdrowia psychicznego. Udział w badaniu wzięło 7 289 pacjentów spośród 7 630, którym zaproponowano uczestnictwo. Średni wiek wyniósł 43,3 lata. Do psychiatri zgłosiło się 51% osób kierowanych na konsultację specjalistyczną (1 513 osób), a u 906 (12,4% osób, które wzięło udział w badaniu) z nich psychiatra potwierdził zaburzenia depresyjne. Według oszacowań autorów badania, u około 23,3% pacjentów mogą występować zaburzenia depresyjne (odsetek ten uwzględnia pacjentów, którym mogło być postawione rozpoznanie zaburzeń depresyjnych). U większości pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia depresyjne występowały również choroby somatyczne, m.in.: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, anemia i cukrzyca [10].

W badaniu DEPEND przeprowadzonym przez 111 lekarzy neurologów w Polsce w populacji 3 287 pacjentów zdiagnozowano epizod depresyjny u 17,2% osób, nawracające zaburzenia depresyjne u 17,6% zaś dystymię u 2,8% [23].

W wielośrodkowym nieinterwencyjnym badaniu obserwacyjnym o charakterze rejestru epidemiologicznego przeprowadzonym w Polsce w 2006 roku w populacji pacjentów powyżej 18 roku życia szacowano relatywne rozpowszechnienie zaburzeń nastroju, uzależnień i zaburzeń osobowości oraz identyfikowano wybrane czynniki związane z rodzajem postawionej diagnozy zaburzeń nastroju. Do badania włączano kolejno zgłaszających się do psychiatri pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych (F40-48) lub uzależnień od substancji psychoaktywnych (F10-19) lub zaburzeń osobowości (F60), u których w trakcie wizyty lekarz po raz pierwszy dokonał rozpoznania któregoś z zaburzeń nastroju (F30-39). Ogółem do badania włączono 4 611 osób. Odsetek pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (grupa F32 i F33 zgodnie z klasyfikacją ICD-10) wyniósł 48,34% [19].

2.7 Leczenie depresji

Zgodnie z polskimi standardami leczenia i profilaktyki depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej [12], głównym celem leczenia jest uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawowej, a następnie zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów, usunięcie rezydualnych objawów depresji oraz powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego. Zasady postępowania w przypadku leczenia depresji obejmują:

- prawidłowe rozpoznanie zgodne z kryteriami diagnostycznymi,
- rozpoznanie i leczenie współistniejących schorzeń somatycznych i zaburzeń psychicznych,
- ocenę ryzyka samobójstwa,
- budowanie relacji terapeutycznej opartej na współpracy z pacjentem,
- wybór metody leczenia,
- monitorowanie wyników terapii, tolerancji i objawów ubocznych
- odpowiedni czas prowadzenia leczenia ostrej fazy (czas od rozpoczęcia terapii do osiągnięcia remisji objawowej) i podtrzymującego.

W celu oceny skuteczności leku powinien być on stosowany w odpowiedniej dawce przez okres od 4 do 6 tygodni, przy czym w niektórych przypadkach istotna redukcja objawów następuje dopiero po 8–10 tygodniach terapii. Wyniki badań wskazują, że brak poprawy (definiowanej jako 20–30% spadek punktacji w Skali Depresji Hamiltona, ang. *Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) w stosunku do pomiaru wyjściowego, po 4 tygodniach od momentu wprowadzenia leku przeciwdepresyjnego, wiąże się z ryzykiem braku remisji po 8–12 tygodniach leczenia. W związku z tym brak odpowiedzi lub uzyskanie tylko częściowej odpowiedzi terapeutycznej po 4–6 tygodniach leczenia jest wskazaniem do podjęcia działań, mających na celu optymalizację terapii [12].

Ogółem leczenie depresji podzielić można na leczenie nefarmakologiczne obejmujące psychoterapię podtrzymującą, wsparcie emocjonalne i psychoterapię poznawczo-behawioralną oraz na leczenie farmakologiczne.

W leczeniu zespołu depresyjno-lękowego (hiperaktywnego) stosowane są leki przeciwdepresyjne uspokajające o dodatkowym działaniu przeciwlękowym, tj: mianseryna, moklobemid, tianeptyna, opipramol, trazodon lub amitryptylina (rzadko stosowane ze względu na działanie przeciwcholinergiczne). Spośród leków nowej generacji skuteczna jest mirtazapina. W leczeniu zespołu depresyjnego (hipoaktywnego) stosowane są leki przeciwdepresyjne aktywizujące – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI – escitalopram, citalopram, fluoksetyna, setralina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna) bądź inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny (reboksetyna). U chorych leczonych tramadolem należy ostrożnie stosować leki z grupy SSRI ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia zespołu serotoninowego. Leki przeciwdepresyjne działają po około 14 dniach stosowania, w związku z czym w tym czasie dodaje się benzodiazepinę o działaniu ogólnie uspokajającym (chlordiazep-

poksyd, klorazepan dipotasowy). Należy podkreślić bardzo korzystne łączenie farmakoterapii z psychoterapią [21].

2.7.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu depresji

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualne, globalne i powszechnie uznane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z depresją. W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- polskie dotyczące leczenia epizodu depresyjnego (Dudek 2007 [12]),
- międzynarodowe dotyczące leczenia fazy aktywnej i podtrzymującej w jednobiegowych zaburzeniach depresyjnych (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP 2013 [6]*),
- amerykańskie dotyczące leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (*American Psychiatric Association, APA 2010 [4]*),
- brytyjskie dotyczące leczenia depresji u dorosłych (*National Institute for Health and Clinical Excellence, CG90, NICE 2009 [28]*),
- brytyjskie dotyczące leczenia zaburzeń depresyjnych lekami przeciwdepresyjnymi (*British Association for Psychopharmacology, BAP 2008 [5]*),
- hiszpańskie dotyczące leczenia dużej depresji u dorosłych (*Spanish SHN, Ministry of Health and Consumer Affairs, SHN 2008 [34]*),
- kanadyjskie dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT 2009 [22]*).

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w tłumaczeniu na język polski) zaprezentowano w Tab. 1. Odnalezione wytyczne stanowią rozszerzenie i doprecyzowanie postępowania diagnostycznego i leczenia depresji opisanego w rozdziale 2.7. Dla części wytycznych zamieszczono informację na temat klasy i poziomu dowodu naukowego.

Przy interpretowaniu wytycznych należy mieć na uwadze, że data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wortiooksetyny w Unii Europejskiej to 18 grudnia 2013, zaś FDA zarejestrowała lek Brintellix® 30. września 2013 r. Odnalezione wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu depresji pochodzą z wcześniejszego okresu, tj. sprzed daty rejestracji analizowanego leku, w związku z czym lek ten nie mógł być w nich uwzględniony.

Podsumowując wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu dużej depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zalecanym postępowaniem klinicznym pierwszego wyboru jest monoterapia dowolnym lekiem przeciwdepresyjnym lub połączenie farmakoterapii z psychoterapią bądź innymi terapiami somatycznymi. W leczeniu łagodnego epizodu dużej depresji farmakoterapia jest jedną z możliwości.

U pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji w sytuacji zagrożenia życia, u pacjentów z dużymi epizodami depresji oraz z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi, jak również u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię lub leczenie farmakologiczne oraz u kobiet w ciąży zalecane jest rozważenie terapii elektrowstrząsami.

Większość wytycznych wskazuje na brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy poszczególnymi grupami leków przeciwdepresyjnych (choć wg WFSBP 2013 niektóre leki z grupy TCA są nieco bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych u hospitalizowanych pacjentów). Przy wyborze farmakoterapii zalecane jest zatem kierowanie się m.in. profilem bezpieczeństwa poszczególnych leków. Najczęściej wskazywanym lekiem pierwszego wyboru są leki z grupy SSRI. Ponadto zalecane jest stosowanie leków z grupy SNRI lub innych „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny) jako terapii pierwszego wyboru. Stosowanie leków z grupy TCA lub IMAO zalecane jest w przypadku nieuzyskania odpowiedzi na leczenie I wyboru.

Terapia elektrowstrząsami zalecana jest jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię lub leczenie farmakologiczne. Terapia elektrowstrząsami zalecana jest również u pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji w sytuacjach zagrożenia życia.

Tab. 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
Dudek 2007	<p>W przypadku epizodu depresyjnego o umiarkowanym lub głębokim nasileniu zalecanym postępowaniem pierwszego rzutu jest monoterapia dowolnym lekiem przeciwdepresyjnym, zaś w przypadku łagodnego epizodu depresyjnego można rozważyć psychoterapię, bez towarzyszącej farmakoterapii. W przypadku depresji psychotycznej, postępowaniem z wyboru jest połączenie leku przeciwdepresyjnego z klasycznym lub atypowym neuroleptykiem. Leczeniem pierwszego rzutu może być również zastosowanie terapii elektrowstrząsowej (EW). w głębokiej depresji ze znacznym zahamowaniem, odmową przyjmowania pokarmów, tendencjami samobójczymi, u kobiet w ciąży oraz u pacjentów, którzy w poprzednich epizodach uzyskali remisję po EW lub u chorych, którzy preferują tego typu leczenie należy rozważyć elektrowstrząsy jako terapię I rzutu.</p> <p>Przy wyborze leku należy uwzględnić następujące czynniki: leczenie w poprzednich epizodach (skuteczność, tolerancja, objawy uboczne), współchorobowość z innymi zaburzeniami psychicznymi, bezpieczeństwo stosowania danego leku w ewentualnych współwystępujących chorobach somatycznych, stosowane leki (możliwość interakcji), cechy kliniczne depresji, stosowanie się pacjenta do zaleceń, skuteczność leku u krewnych I stopnia, doświadczenie lekarza z danym lekiem, preferencje pacjenta, dostępność i cenę leku.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, wybór leku z uwzględnieniem profilu objawów depresji jest następujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zahamowanie, apatia, zaburzenia poznawcze, brak motywacji, wycofanie społeczne: reboksetyna, dezipramina, sertralina, wenlafaksyna, milnacipram, • lęk (napadowy, uogólniony, społeczny, mieszany): wszystkie leki z grupy SSRI, wenlafaksyna (małe dawki), • niepokój, agitacja, bezsenność: mirtazapina, mianseryna, trazodon, amitriptylina, klomipramina, paroksetyna.
Wytyczne międzynarodowe	
WFSBP 2013	<p>Terapia elektrowstrząsami w pierwszej linii leczenia powinna być stosowana tylko w szczególnych sytuacjach wymagających szybkiego zniesienia objawów ciężkiej depresji (np. ciężka depresja psychotyczna, ciężka depresja z opóźnieniem psychoruchowym, ciężkie skłonności samobójcze, długotrwała odmowa jedzenia), u pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na EW oraz u kobiet w ciąży, zwłaszcza w 3. trymestrze ciąży.</p> <p>Leki przeciwdepresyjne zalecane są w pierwszej linii leczenia umiarkowanych do ciężkich epizodów MD. W zależności od indywidualnej charakterystyki pacjenta lub jego żądań, leki przeciwdepresyjne mogą być również stosowane w leczeniu łagodnych epizodów depresyjnych, przy czym w wielu przypadkach psycho- i socjoterapeutyczne podejście może być wystarczające.</p> <p>Żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności lub szybszego działania nad innymi, chociaż niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, tj. amitriptylina, klomipramina, wenlafaksyna) są nieco bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu ciężkiej depresji u hospitalizowanych pacjentów. W leczeniu łagodnych epizodów depresyjnych jako alternatywa dla leków przeciwdepresyjnych zalecane jest stosowanie psychoedukacji i psychoterapii skutecznych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej depresji. Przy stosowaniu farmakoterapii (preferencje pacjenta, jego pozytywne doświadczenie z odpowiedzią na leczenie w przeszłości, występowanie umiarkowanych lub ciężkich epizodów w przeszłości, lub jeśli początkowe leczenie nefarmakologiczne okazało się nieskuteczne) lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy SSRI lub innych, „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny). W leczeniu umiarkowanych epizodów depresyjnych lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy SSRI lub innych, „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny). W leczeniu ciężkiej depresji rekomendowane są TCA, SSRI i SNRI.</p> <p>Leki przeciwdepresyjne różnią się znacząco pod względem profilu bezpieczeństwa, możliwości interakcji z innymi lekami i ryzyka związanego z przedawkowaniem. Przeciwdepresyjne leki drugiej (np. bupropion, maprotylina, mianseryna, trazodon) i trzeciej (np. SSRI, SNRI, mirtazapina) generacji są stosunkowo lepiej tolerowane niż leki pierwszej generacji (TCA). W związku z tym pacjenci są mniej skłonni do przerywania leczenia w przypadku leków</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>nowej generacji. Może mieć to istotny wpływ na rzeczywistą skuteczność leczenia.</p> <p>W przypadku co najmniej 30% epizodów depresyjnych, pacjenci nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu dowolnie wybranym lekiem przeciwdepresyjnym. Taka sytuacja wymaga starannego przeglądu poprawności diagnozy, dawki leku i przestrzegania zaleceń lekarza. Strategia teoretyczna obejmuje zatem: (1) zwiększenie (maksymalizacja) dawki początkowej leku przeciwdepresyjnego, (2) zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z innej klasy farmakologicznej (np. z SSRI do TCA), (3) zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z tej samej klasy farmakologicznej, (4) terapię skojarzoną dwoma lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas, (5) wzmocnienie skuteczności terapii przeciwdepresyjnej innymi lekami (np. lit, hormony tarczycy, atypowe leki przeciwpsychotyczne), (6) połączenie leków przeciwdepresyjnych z interwencją psychoterapeutyczną, (7), połączenie leków przeciwdepresyjnych z niefarmakologicznymi terapiami biologicznymi (np. terapia światłem, EW).</p>
Wytyczne amerykańskie	
APA 2010	<p>Leczenie epizodów depresyjnych może obejmować farmakoterapię, psychoterapię, połączenie farmakoterapii z psychoterapią lub innymi terapiami somatycznymi (np. terapią elektrowstrząsami, przezczaszkową stymulacją magnetyczną (TMS, ang. <i>transcranial magnetic stimulation</i>), terapią światłem). Przy wyborze początkowej metody leczenia należy uwzględnić cechy kliniczne (np. nasilenie objawów, współistniejące zaburzenia) oraz inne czynniki (np. preferencje pacjenta, wcześniejsze doświadczenia związane z leczeniem) (siła rekomendacji I).</p> <p>Leki przeciwdepresyjne zalecane są jako leki pierwszego wyboru w leczeniu pacjentów z łagodnym do umiarkowanego epizodem MD (siła rekomendacji I). Ich użycie jest zdecydowanie zalecane w przypadku leczenia pacjentów z ciężkimi epizodami MD o ile terapia elektrowstrząsami nie jest planowana (siła rekomendacji I). Skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest podobna pomiędzy poszczególnymi grupami leków oraz w obrębie tych grup, a początkowy wybór leków oparty jest w głównej mierze o oczekiwane skutki uboczne i ich tolerancję przez pacjenta oraz inne czynniki tj. odpowiedź na leczenie wcześniejszych epizodów, koszt terapii oraz preferencje pacjenta (siła rekomendacji I). W przypadku większości pacjentów optymalną terapią jest stosowanie leków z grupy SSRI, SNRI, metazapiny lub bupropionu (siła rekomendacji I). Ogółem, stosowanie inhibitorów MAO (np. fenelzyna, tranilcypromina, izokarboksazyd) zalecane jest wyłącznie u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie innymi lekami (siła rekomendacji I). U pacjentów, którzy preferują terapie alternatywne można rozważyć stosowanie s-adenozylometioniny (siła rekomendacji III) bądź leczenie dziurawcem zwyczajnym (siła rekomendacji III).</p> <p>Terapia elektrowstrząsami zalecana jest jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię lub leczenie farmakologiczne lub u chorych z epizodami depresyjnymi z objawami psychotycznymi lub katatonicznymi, u których potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie (próby samobójcze, odmowa przyjmowania jedzenia i płynów) (siła rekomendacji I).</p> <p>Psychoterapia rekomendowana jest jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku łagodnych i umiarkowanych dużych zaburzeń depresyjnych (siła rekomendacji I), w szczególności poparta dowodami klinicznymi terapia kognitywno-behawioralna (siła rekomendacji I), psychoterapia interpersonalna (siła rekomendacji I), terapia psychodynamiczna (siła rekomendacji II) oraz terapia rozwiązywania problemów (siła rekomendacji III), w postaci sesji indywidualnych (siła rekomendacji I) oraz grupowych (siła rekomendacji III).</p> <p>Połączenie psychoterapii i leków przeciwdepresyjnych może być stosowane jako leczenie początkowe w przypadku pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi epizodami MD (siła rekomendacji I) oraz w łagodniejszych epizodach depresji u pacjentów z problemami psychospołecznymi i interpersonalnymi, konfliktem intrapsychoicznym lub współwystępującymi zaburzeniami Osi II – zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe (siła rekomendacji II).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> (I) – rekomendowane z dużym zaufaniem klinicznym (ang. <i>clinical confidence</i>), (II) – rekomendowane z umiarkowanym zaufaniem klinicznym, (III) – zalecane w indywidualnych okolicznościach.</p>
NICE 2009	<p>Chorym z łagodną lub umiarkowaną depresją można zaproponować terapie psychospołeczne o małej intensywności (np. metody samopomocowe wykorzystujące zasady terapii kognitywno-behawioralnej, terapia kognitywno-behawioralna z użyciem programów komputerowych, programy grupowej</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>aktywności fizycznej). W przypadku braku skuteczności zaleca się zaproponowanie terapii o większej intensywności (np. terapia kognitywno-behawioralna, terapia interpersonalna). Nie należy stosować rutynowo leków przeciwdepresyjnych w przypadku łagodnej depresji z uwagi na niewystarczający stosunek korzyści do ryzyka. Warto natomiast rozważyć farmakoterapię (przeważnie SSRI) łagodnej depresji opornej na wcześniejsze terapie.</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją zalecane jest stosowanie połączenia farmakoterapii i bardzo intensywnej terapii psychologicznej (terapia kognitywno-behawioralna lub psychoterapia interpersonalna). Zalecane jest stosowanie preparatów generycznych SSRI z uwagi na porównywalną skuteczność z innymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz korzystniejszy stosunek ryzyka do korzyści. Przy stosowaniu leków z grupy SSRI należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększone ryzyko krwawienia, zwłaszcza u osób starszych lub przyjmujących leki uszkadzające śluzówkę przewodu pokarmowego lub wpływające na krzepnięcie; w szczególności osoby starsze przyjmujące NLPZ lub aspirynę powinny stosować również lek gastroprotektacyjny, • większą skłonność do interakcji z innymi lekami w przypadku terapii fluoksetyną, fluwoksaminą i paroksetyną, w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI, • większą częstość występowania objawów odstawiennych w przypadku terapii paroksetyną w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI. <p>Należy wziąć również pod uwagę toksyczność związaną z przedawkowaniem przy wyborze leku przeciwdepresyjnego u osób ze znaczącym ryzykiem popełnienia samobójstwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu z innymi równie skutecznymi lekami przeciwdepresyjnymi zalecanymi w podstawowej opiece zdrowotnej, stosowanie wenlafaksyny związane jest z większym ryzykiem zgonu z powodu przedawkowania, • trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (z wyjątkiem lofopraminy) związane są z największym ryzykiem przedawkowania. <p>W przypadku przepisywania leków innych niż SSRI należy wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększone prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu efektów ubocznych (i w konsekwencji potrzebę stopniowego zwiększania dawki) w przypadku terapii wenlafaksyną, duloksetyną i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, • szczególne wymogi związane z monitorowaniem leczenia w przypadku terapii wenlafaksyną, duloksetyną i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia efektów ubocznych.
CANMAT 2009	<p>Zalecenia dotyczące farmakoterapii w leczeniu epizodów MD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest przeprowadzenie dokładnej oceny diagnostycznej ze szczególnym uwzględnieniem samobójstw, dwubiegowości, chorób współistniejących, towarzyszącej terapii i innych cech (psychozy, nietypowych cech, sezonowości), • jeżeli jest to klinicznie wskazane, należy przeprowadzić badania laboratoryjne (w tym testy czynnościowe wątroby i metabolizmu), • stosowaniu leków przeciwdepresyjnych powinno towarzyszyć postępowanie kliniczne uwzględniające edukację pacjenta, dbałość o przestrzeganie zaleceń oraz technik samozarządzania, • pacjent powinien być starannie monitorowany co 1-2 tyg. na początku farmakoterapii (jest to okres o największym ryzyku), w zależności od stopnia nasilenia i odpowiedzi częstość wizyt można zmniejszyć do wizyt co 2-4 tygodnie lub rzadziej, • monitorowanie powinno uwzględniać rutynowe stosowanie zatwierdzonych skal służących do oceny stanu pacjenta, • wybór leków przeciwdepresyjnych powinien być zindywidualizowany w oparciu o czynniki kliniczne obejmujące: profil objawów, choroby współistniejące, profil tolerancji, wcześniejszą odpowiedź na leczenie, potencjalne interakcje pomiędzy lekami, preferencje pacjenta oraz koszt. <p>W pierwszej linii leczenia epizodów MD rekomendowane są leki z grupy SSRI, SNRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne z uwagi na wyższą skuteczność i większe bezpieczeństwo w porównaniu do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (rekomendowane w II linii leczenia) i inhibitorów MAO (rekomendowane w III linii leczenia).</p> <p>W pierwszej linii leczenia zalecane są następujące leki przeciwdepresyjne: agomelatyna, bupropion, citalopram, deswenlafaksyna, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, mianseryna, milnacipran, mirtazapina, moklobemid, paroksetyna, reboksetyna, sertralina, tianeptyna, wenlafaksyna.</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>W drugiej linii leczenia zalecane są następujące leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, kломipramina i inne TCA, kwetiapina, selegilina, trazodon. W trzeciej linii leczenia zalecane są następujące leki przeciwdepresyjne: fenelzyna i tranilcypromina.</p>
SHN 2008	<p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego depresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne stanowią pierwszą linię leczenia w umiarkowanej i ciężkiej depresji (stopień rekomendacji A), • zastosowanie leków jest zalecane u pacjentów z łagodną depresją i historią umiarkowanych lub ciężkich epizodów depresji (stopień rekomendacji D), • zastosowanie leków jest zalecane w leczeniu łagodnej depresji jeżeli występują inne choroby współistniejące (stopień rekomendacji D), • leki z grupy SSRI są zalecane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu dużej depresji (stopień rekomendacji A), • w przypadku, gdy lek z grupy SSRI nie jest dobrze tolerowany w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zalecana jest zmiana leku na inny lek z tej samej grupy (stopień rekomendacji B), • leki z grupy SSRI należy przepisywać pacjentom, którzy mogą otrzymać leczenie dowolnym trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, i którzy go nie tolerują (stopień rekomendacji A), • ten sam profil pacjenta może zostać uzyskany za pomocą różnych leków, z związku z czym zalecany jest dobór leku ze względu na profil bezpieczeństwa a nie skuteczności (stopień rekomendacji B), • należy rozważyć stosowanie wenlafaksyny w drugiej linii leczenia u pacjentów z dużą depresją (stopień rekomendacji A), • leczenie farmakologiczne musi być utrzymane u wszystkich pacjentów przez co najmniej 6 miesięcy po remisji (stopień rekomendacji A), • u pacjentów z epizodem depresji w wywiadzie lub z obecnością objawów rezydualnych zalecane jest leczenie podtrzymujące przez co najmniej 12 miesięcy po remisji (stopień rekomendacji B), • dawka leku stosowanego w trakcie leczenia podtrzymującego powinna być zbliżona do dawki, przy której uzyskano remisję (stopień rekomendacji B), • jeżeli pacjent nie uzyska poprawy w 3. lub 4. tygodniu leczenia, zaleca się zastosowanie jednej z następujących strategii (stopień rekomendacji B): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana na inny lek przeciwdepresyjny z dowolnej grupy, w tym inny lek serotonergiczny, ○ terapia skojarzona lekami przeciwdepresyjnymi, ○ wzmocnienie początkowej terapii litem lub trójjodotyroniną. • nie zaleca się zwiększania dawki leku z grupy SSRI jeżeli nie uzyskano odpowiedzi po 3 tygodniach leczenia (stopień rekomendacji B), • można rozważyć połączenie leku z grupy SSRI z mirtazapiną lub mianseryną, przy czym należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia skutków ubocznych (stopień rekomendacji C), • brak wystarczających danych, które zalecałyby zwiększenie dawki trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u osób, które nie uzyskały odpowiedzi na leczenie (stopień rekomendacji C). <p>Zalecenia dotyczące psychoterapii w leczeniu depresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w łagodnej i umiarkowanej depresji należy rozważyć konkretne i krótkie leczenie psychologiczne (np. terapia rozwiązywania problemów, terapia kognitywno-behawioralna lub doradztwo) – od 6 do 8 sesji w ciągu 10-12 tygodni (stopień rekomendacji B), • preferowane jest psychologiczne leczenie umiarkowanej, ciężkiej lub odpornej depresji za pomocą terapii kognitywno-behawioralnej; alternatywnie można rozważyć terapię interpersonalną (stopień rekomendacji B), • w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej depresji odpowiednie leczenie psychologiczne powinno obejmować 16-20 sesji w ciągu co najmniej 5 miesięcy (stopień rekomendacji B), • w leczeniu umiarkowanej depresji zalecane jest stosowanie leku przeciwdepresyjnego lub odpowiedniej interwencji psychologicznej (stopień

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>rekomendacji B),</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentom z umiarkowaną lub ciężką depresją, którzy odrzucają leczenie farmakologiczne lub dla których uniknięcie skutków ubocznych leków przeciwdepresyjnych jest klinicznym priorytetem lub pacjentom, którzy wyrażają preferencje osobiste należy zaproponować terapię kognitywno-behawioralną (stopień rekomendacji B), • należy rozważyć terapię par jeżeli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi przy wcześniejszej terapii indywidualnej (stopień rekomendacji B), • u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi przy zastosowaniu innych interwencji, lub którzy mieli nawrót choroby lub objawy resztkowe w wywiadzie pomimo leczenia, należy rozważyć zastosowanie terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji B), • terapię kognitywno-behawioralną należy rozważyć u pacjentów, którzy mają nawracającą depresję, i u których nastąpił nawrót choroby pomimo leczenia lekami przeciwdepresyjnymi lub u pacjentów, którzy wyrażają preferencję leczenia psychologicznego (stopień rekomendacji B), • u pacjentów z depresją oporną na leczenie farmakologiczne lub którzy mają wiele nawrotów choroby, należy rozważyć połączenie leków przeciwdepresyjnych i terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji A), • u pacjentów z przewlekłą depresją należy rozważyć zastosowanie połączenia terapii lekami przeciwdepresyjnymi i terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji A), • jeżeli terapia kognitywno-behawioralna stosowana jest u pacjentów z ciężką depresją, w pierwszej kolejności należy zastosować techniki oparte na aktywacji behawioralnej (stopień rekomendacji C), • interwencje psychologiczne inne niż wspomniane powyżej mogą być zastosowane w przypadku występowania chorób współistniejących lub złożoności związków rodzinnych często związanych z zaburzeniami depresyjnymi (stopień rekomendacji C). <p>Leczenie elektrowstrząsami należy rozważyć jako alternatywę terapeutyczną u dorosłych pacjentów z ciężką dużą depresją (stopień rekomendacji A). Pacjentom z łagodną lub umiarkowaną depresją należy zaproponować program samopomocy oparty na terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji B).</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A – co najmniej jedna metaanaliza lub przegląd systematyczny RCT oceniony jako 1++ i mający zastosowanie bezpośrednio w docelowej populacji lub wystarczające dowody pochodzące z badań poziomu 1+, które mają bezpośrednie zastosowanie do docelowej populacji, i które wykazały spójność wyników.</p> <p>B – materiał dowodowy pochodzący z badań poziomu 2++, które mają bezpośrednie zastosowanie do docelowej populacji, i które wykazały spójność wyników. Ekstrapolowane dowody z badań poziomu 1++ lub 1+.</p> <p>C – dowody pochodzące z badań poziomu 2+, które mają bezpośrednie zastosowanie do docelowej populacji, i które wykazały spójność wyników. Ekstrapolowane wyniki z badań poziomu 2++.</p> <p>D – dowody poziomu 3 lub 4. Ekstrapolowane wyniki z badań poziomu 2+.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>1++ wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub wysokiej jakości badania kliniczne obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu.</p> <p>1+ prawidłowo zaprojektowane metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT obarczone niskim ryzykiem błędu.</p> <p>1- metaanalizy, przeglądy systematyczne badań klinicznych lub badania kliniczne obarczone wysokim ryzykiem błędu.</p> <p>2++ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych lub wysokiej jakości badań diagnostycznych, wysokiej jakości badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne testów diagnostycznych obarczone bardzo niskim ryzykiem i wysokim prawdopodobieństwem, że zależność jest przypadkowa.</p> <p>2+ prawidłowo zaprojektowane badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne lub badania diagnostyczne obarczone niskim ryzykiem błędu i z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że zależność jest przypadkowa.</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	2- badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne obarczone wysokim ryzykiem błędu. 3 badania nieanalityczne, tj. opisy przypadków lub serie przypadków. 4 opinia eksperta.
BAP 2008	Zalecenia dotyczące fazy aktywnej terapii 1. Wskazania do stosowania leków przeciwdepresyjnych: <ul style="list-style-type: none"> • należy określić czas trwania oraz nasilenie objawów depresyjnych w celu doboru właściwego leczenia (stopień rekomendacji A), • leki przeciwdepresyjne zalecane są w pierwszej linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi epizodami MD, niezależnie od czynników środowiskowych i typu depresji (stopień rekomendacji A), ○ u pacjentów z depresją podprogową trwającą od co najmniej 2 lat (stopień rekomendacji A), • leki przeciwdepresyjne są jedną z możliwości leczenia krótkotrwałych łagodnych epizodów MD u dorosłych (stopień rekomendacji B), a ich wdrożenie należy rozważyć jeżeli w przeszłości występowały umiarkowane lub ciężkie epizody depresji (stopień rekomendacji D) lub jeżeli objawy depresji utrzymują się dłużej niż 2-3 miesiące (stopień rekomendacji D), • leki przeciwdepresyjne nie są wskazane w pierwszej linii leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ u dorosłych z krótkotrwałymi epizodami depresji podprogowej (stopień rekomendacji A), ale ich zastosowanie należy rozważyć jeżeli objawy depresji utrzymują się dłużej niż 2-3 miesiące (stopień rekomendacji C) lub w przypadku, gdy w przeszłości występowały umiarkowane lub ciężkie epizody depresji (stopień rekomendacji D), ○ u dzieci i młodzieży z dużą depresją (stopień rekomendacji B), ale ich zastosowanie należy rozważyć jeżeli inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (stopień rekomendacji A) lub w przypadku, gdy w przeszłości występowały umiarkowane lub ciężkie epizody depresji (stopień rekomendacji D), • jeżeli leki przeciwdepresyjne nie są zalecane w pierwszej linii leczenia, minimalny zakres opieki powinien obejmować regularne wizyty kontrolne oraz uważne monitorowanie objawów depresyjnych (stopień rekomendacji S). 2. Alternatywne dla leków przeciwdepresyjnych metody postępowania w leczeniu fazy aktywnej: <ul style="list-style-type: none"> • wybór pomiędzy leczeniem farmakologicznym a leczeniem nefarmakologicznym depresji powinien być oparty o dostępne dowody naukowe, z uwzględnieniem indywidualnej charakterystyki pacjenta i jego preferencji oraz dostępności leczenia (stopień rekomendacji S). <i>Oddziaływanie psychologiczne i behawioralne</i> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie za pomocą oddziaływań psychologicznych i behawioralnych powinien prowadzić odpowiednio wyszkolony personel, postępujący zgodnie z zasadami danej metody, której skuteczność potwierdzają wyniki badań (stopień rekomendacji S). • w leczeniu łagodnych do umiarkowanych epizodów MD: <ul style="list-style-type: none"> ○ zalecane jest zastosowanie terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji A), terapii behawioralnej z planowaniem aktywności (stopień rekomendacji A) oraz psychoterapii interpersonalnej (stopień rekomendacji A), ○ terapia kognitywno-behawioralna zalecana jest u pacjentów z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi, w przypadku gdy stosuje się jedynie oddziaływanie psychologiczne (stopień rekomendacji B), • w leczeniu ciężkiego epizodu MD: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie zaleca się stosowania oddziaływań psychologicznych i behawioralnych jako jedynych metod leczenia (stopień rekomendacji B), należy rozważyć rutynowe wdrożenie terapii kognitywno-behawioralnej (stopień rekomendacji B) lub terapii behawioralnej z planowaniem aktywności (stopień rekomendacji B) jako postępowania uzupełniającego leczenie farmakologiczne, ○ terapeuci stosujący metody oddziaływań psychologicznych i behawioralnych powinni mieć doświadczenie w leczeniu chorych na de-

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>presję (stopień rekomendacji B),</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu MD u dzieci i młodzieży: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy rozważyć zastosowanie terapii kognitywno-behawioralnej u pacjentów, u których ustrukturalizowane oddziaływania wspierające nie przyniosły zadowalających efektów (stopień rekomendacji B), ○ wybór pomiędzy terapią kognitywno-behawioralną a lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI u młodzieży powinien być uzależniony od sytuacji klinicznej danego chorego oraz od dostępności tych metod (stopień rekomendacji D), ○ połączenie terapii kognitywno-behawioralnej z leczeniem za pomocą leków z grupy SSRI nie jest zalecane w pierwszej linii leczenia u młodzieży (stopień rekomendacji B), • metody samopomocowe z wykorzystaniem poradników: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie zaleca się rutynowego stosowania terapii kognitywno-behawioralnej z użyciem programów komputerowych i odpowiednich podręczników opartych na zasadach CBT jako podstawowego leczenia chorych z dużą depresją (stopień rekomendacji B), ○ zastosowanie tych metody można rozważać u osób z silną motywacją doświadczających łagodnego lub umiarkowanego epizodu MD (stopień rekomendacji B) lub jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego (stopień rekomendacji D), • intensywne ćwiczenia fizyczne, wykonywane pod nadzorem: <ul style="list-style-type: none"> ○ w odniesieniu do ciężkiej depresji nie można traktować tej metody jako alternatywnego postępowania dla leczenia farmakologicznego w terapii I rzutu (stopień rekomendacji D), ○ można rozważyć jako leczenie uzupełniające w czasie stosowania leczenia farmakologicznego (stopień rekomendacji C). <p><i>Metody leczenia inne niż farmakoterapia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • elektrowstrząsy: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy je rozważyć jako leczenie I wyboru u pacjentów z ciężkim epizodem MD, w sytuacjach zagrożenia życia (np. gdy chory odmawia przyjmowania pożywienia lub płynów, w stanie osłupienia depresyjnego, ekstremalnego napięcia wewnętrznego lub przy dużym ryzyku samobójstwa) (stopień rekomendacji B). W takich przypadkach postępowaniem z wyboru są EW dwustronne (stopień rekomendacji B), ○ nie są zalecane jako leczenie I wyboru w przypadku depresji bez zagrożenia życia (stopień rekomendacji B), ○ należy je rozważyć w leczeniu dużej depresji, gdy nie ma możliwości zastosowania leczenia I wyboru lub jest ono niedostępne (stopień rekomendacji A) po uwzględnieniu: potencjalnych korzyści i zagrożeń związanych z tą metodą, stopnia ciężkości depresji (w tym obecności objawów psychotycznych) oraz poziomu upośledzenia funkcjonowania. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych pod postacią zaburzeń funkcji poznawczych w pierwszej kolejności można rozważyć zastosowanie EW jednostronnych (stopień rekomendacji B). ○ po zabiegach EW zaleca się wdrożenie działania profilaktycznego dotyczącego nawrotów depresji (stopień rekomendacji A); należy rozważyć leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych w monoterapii lub w skojarzeniu z solami lity (stopień rekomendacji B). • powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie jest zalecana w pierwszej linii leczenia dużej depresji (stopień rekomendacji D), ○ może być wzięta pod uwagę jeżeli nie ma możliwości zastosowania terapii I wyboru lub jest ona niedostępna (stopień rekomendacji B); może być stosowana jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, w ramach badań klinicznych lub z zachowaniem ścisłego monitorowania wyników leczenia (stopień rekomendacji S), ○ po zabiegach powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej należy wdrożyć postępowanie profilaktyczne dotyczące nawrotów depresji (stopień rekomendacji D).

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> • stymulacja nerwu błędnego nie jest zalecana w pierwszej linii leczenia depresji (stopień rekomendacji D), gdyż dostępne wyniki badań dotyczą zazwyczaj przypadków dużej depresji opornej na leczenie i przewlekłej. • terapia światłem: <ul style="list-style-type: none"> ○ zalecana jest jako terapia pierwszego wyboru w fazie aktywnej terapii w przypadku zespołów MD nawracających w okresie jesieni/zimy (sezonowe zaburzenia afektywne) (stopień rekomendacji A), ale konieczne jest wdrożenie efektywnego postępowania profilaktycznego włącznie z ewentualnym zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych (stopień rekomendacji B), ○ nie jest wskazana jako alternatywa dla leków przeciwdepresyjnych w leczeniu dużej depresji bez sezonowego wzorca przebiegu (stopień rekomendacji D), ale może być rozważona jeżeli leczenie pierwszego wyboru jest niedostępne lub źle tolerowane (stopień rekomendacji C), ○ nie zaleca się rutynowego łączenia terapii światłem z leczeniem farmakologicznym (stopień rekomendacji A). <p><i>Leczenie uzupełniające i inne sposoby terapii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • preparaty dziurawca zwyczajnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie są zalecane jako leczenie I wybory w przypadku depresji (stopień rekomendacji D), gdyż dostępne są jedynie wstępne wyniki badań o okresie obserwacji średniej długości, nie ma również danych dotyczących długoterminowej skuteczności oraz skuteczności w zapobieganiu nawrotom, ○ można ją rozważyć w przypadku łagodnych i umiarkowanych epizodów MD, gdy leczenie pierwszego wyboru jest niedostępne lub źle tolerowane (stopień rekomendacji A), pod warunkiem stosowania zarejestrowanego preparatu zawierającego wystandaryzowaną ilość wyciągu z dziurawca. • kwasów omega-3 nie zaleca się w monoterapii MD (stopień rekomendacji B). <p>3. Wybór leku przeciwdepresyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór leku należy w jak największym stopniu dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta z uwzględnieniem możliwych krótko- i długoterminowych efektów leczenia (stopień rekomendacji S), • w przypadku, gdy nie istnieją żadne specjalne indywidualne czynniki należy wybierać lek, który będzie lepiej tolerowany oraz bezpieczniejszy w przypadku przedawkowania (stopień rekomendacji S). Najwięcej badań dotyczy leków z grupy SSRI, które wraz z innymi nowymi lekami przeciwdepresyjnymi są lekami pierwszego wyboru (stopień rekomendacji D). • starsze, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne można stosować jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lekami pierwszego wyboru (stopień rekomendacji D); to samo dotyczy starszych inhibitorów MAO (stopień rekomendacji D), które mogą zalecać jedynie lekarze z dużym doświadczeniem w terapii zaburzeń afektywnych (stopień rekomendacji D). • w przypadku bardzo ciężko chorych pacjentów oraz w sytuacjach, gdy szczególnie ważna jest maksymalna skuteczność leku, należy rozważyć zastosowanie starczego leku TCA, wenlafaksyny (≥ 150 mg) lub escitalopramu (20 mg) zamiast innych leków z grupy SSRI (stopień rekomendacji C) lub inhibitorów MAO (stopień rekomendacji C). • w przypadku epizodów depresyjnych z towarzyszącymi objawami psychotycznymi preferowane jest stosowanie połączenia leku przeciwdepresyjnego z lekiem przeciwpsychotycznym na początku leczenia (stopień rekomendacji D); nie zaleca się stosowania wyłącznie leku przeciwpsychotycznego (stopień rekomendacji A). • przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy uwzględnić: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferencje pacjenta (stopień rekomendacji B), ○ współwystępowanie zaburzeń, w przypadku których można się spodziewać dobrej reakcji na lek z określonej grupy leków przeciwdepresyjnych (np. zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne i leki z grupy SSRI) (stopień rekomendacji B),

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ dobrą odpowiedź terapeutyczną na poprzednio stosowane, określone leki (stopień rekomendacji D), ○ tolerancję i działania niepożądane poprzednio przyjmowanych leków (stopień rekomendacji D), ○ często występujące działania niepożądane leku (np. senność, zaburzenia czynności seksualnych, przyrost masy ciała) (stopień rekomendacji C), ○ w przypadku, gdy istnieje ryzyko przedawkowania leku lub miało to miejsce w przeszłości, należy wybierać lek obciążony niewielkim ryzykiem zgonu w przypadku przedawkowania (stopień rekomendacji D), ○ współistniejące choroby lub stany somatyczne, które mogą powodować, że zastosowany lek przeciwdepresyjny będzie wywoływał więcej działań niepożądanych lub będzie gorzej tolerowany (stopień rekomendacji C), ○ inne stosowane równocześnie leki, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem przeciwdepresyjnym (stopień rekomendacji C), ○ dokonując wyboru między inhibitorem MAO i TCA należy uwzględnić wywiad rodzinny dotyczący różnic w efektywności terapii lekami z tych grup (stopień rekomendacji C). <p><i>Kategorie jakości danych dotyczących związków przyczynowych i leczenia:</i></p> <p>I: dane pochodzące z metaanaliz i RCT, z co najmniej jednego dużego, poprawnego metodologicznie RCT lub powtarzające się w mniejszych RCT, II: dane pochodzące z małych, pojedynczych RCT, z co najmniej jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub dane z co najmniej jednego badania pseudoeksperymentalnego innego rodzaju, III: dane pochodzące z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze bez grupy kontrolnej, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne, IV: dane pochodzące z raportów zespołów ekspertów, albo opinie lub wnioski oparte na doświadczeniu klinicznym uznanych autorytetów.</p> <p><i>Kategorie jakości danych dotyczących innych związków niż przyczynowe:</i></p> <p>I: dane pochodzące z dużych, reprezentatywnych badań populacyjnych, II: dane pochodzące z małych, dobrze zaprojektowanych, chociaż niekoniecznie reprezentatywnych badań populacyjnych, III: dane pochodzące z niereprezentatywnych badań, opisów przypadków, IV: dane pochodzące z raportów zespołów ekspertów, albo opinie lub wnioski oparte na doświadczeniu klinicznym uznanych autorytetów.</p> <p><i>Siła zalecenia:</i></p> <p>A: oparte bezpośrednio na danych kategorii I, B: oparte bezpośrednio na danych kategorii II, albo ekstrapolowane z danych kategorii I, C: oparte bezpośrednio na danych kategorii III, albo ekstrapolowane z danych kategorii I lub II, D: oparte bezpośrednio na danych kategorii IV, albo ekstrapolowane z danych kategorii I, II lub III, S: standard opieki klinicznej.</p>

2.7.2 Obecnie dostępne leki przeciwdepresyjne w Polsce

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się pięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu depresji [26]:

- 183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe,
- 184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny,
- 187.0, Leki przeciwdepresyjne – inne,
- 225.0, Leki przeciwdepresyjne – mianseryna,
- 227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO –moklobemid.

Szczegółowy wykaz wszystkich leków refundowanych w leczeniu depresji wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w rozdz. 9.

3 Interwencja

3.1 Wortiooksetyna (Brintellix®)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wortiooksetyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Brintellix® [13].

Tab. 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa międzynarodowa (INN)	vortioxetinum
Opatentowane nazwy handlowe	Brintellix®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Psychoanaleptyki; Inne leki przeciwdepresyjne (N06AX26)
Postać	Tabletka powlekana
Dawka	
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudzień 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/13/891/001-040
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Dania

3.1.1 Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania wortiooksetyny ma związek z jej bezpośrednim modulowaniem aktywności receptorów serotonergicznym oraz zahamowaniem aktywności przekaźnika serotoniny (5-HT). Dane niekliniczne wskazują, że wortiooksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, prowadząc do modulacji neuroprzekaznictwa w kilku układach, w tym głównie w układzie serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, GABA i glutaminianu. Uważa się, że ta wieloraka aktywność wortiooksetyny jest odpowiedzialna za jej działanie przeciwdepresyjne i anksjolityczne oraz za poprawę funkcji poznawczych, uczenia się i pamięci obserwowaną pod wpływem wortiooksetyny w badaniach na zwierzętach. Jednak dokładny udział poszczególnych docelowych miejsc jej działania w obserwowanym profilu farmakodynamicznym pozostaje niejasny.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Brintellix® jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Początkowa, zalecana dawka produktu leczniczego Brintellix® wynosi 10 mg wortioksetyny raz na dobę u dorosłych w wieku poniżej 65 lat. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg wortioksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia co najmniej przez 6 miesięcy dla utrwalenia odpowiedzi przeciwdepresyjnej.

Przerwanie leczenia

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Brintellix® mogą przerwać przyjmowanie tego produktu leczniczego w sposób nagły, bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki.

Tab. 3. Dawkowanie wortioksetyny (Brintellix®) w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci w podeszłym wieku	U pacjentów w wieku ≥ 65 lat należy zawsze stosować, jako dawkę początkową, najmniejszą skuteczną dawkę - 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥ 65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę, ze względu na ograniczone dane dla tej grupy chorych.
Inhibitory cytochromu P450	W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia zostanie dołączony silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna).
Induktory cytochromu P450	W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć dostosowanie dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia zostanie dołączony induktor cytochromu P450 o szerokim zakresie działania (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina).
Dzieci i młodzież	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Brintellix® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Brintellix® jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu.

3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI) lub selektywnych inhibitorów MAO-A.

3.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Brintellix® nie jest zalecany w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wortioksetyny nie zostały ustalone w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży

leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze, gniew) obserwowano częściej niż u pacjentów leczonych placebo.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrastać na wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

U pacjentów ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjentów ze znacznie nasilonymi myślami samobójczymi przed rozpoczęciem leczenia ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych jest większe i dlatego powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych po podaniu leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo, gdy pacjent jest w wieku poniżej 25 lat.

Podczas leczenia, a zwłaszcza na wczesnym jego etapie i po zmianach dawki, należy zapewnić ścisły nadzór nad pacjentami, a szczególnie z grupy dużego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian zachowania oraz o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną natychmiast po wystąpieniu tych objawów.

Napady drgawkowe

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Brintellix® u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u pacjentów z niestabilną padaczką. Leczenie należy zawsze przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe lub jeśli wzrośnie częstość ich występowania.

Zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Po zastosowaniu produktu leczniczego Brintellix® może wystąpić zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), choroby potencjalnie zagrażające życiu. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta podczas jednoczesnego stosowania serotonergicznych substancji czynnych (w tym tryptanów), produktów leczniczych zaburzających metabolizm serotonininy (w tym inhibitorów MAO), leków przeciwpsychotycznych i innych antagonistów dopaminy. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SS lub NMS.

Objawami zespołu serotoninowego są zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu wegetatywnego (np. częstoskurcz, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji) lub objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Jeśli objawy te wystąpią, leczenie produktem leczniczym Brintellix® należy natychmiast przerwać i rozpocząć leczenie objawowe.

Mania/łagodny stan maniakalny

Brintellix® należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z manią/łagodnymi stanami maniakalnymi w wywiadzie, a w razie wejścia pacjenta w fazę maniakalną leczenie należy przerwać.

Krwawienia

Po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym (SSRI, SNRI) rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń krwawienia, takich jak krwawe wylewy podskórne, plamica i inne zdarzenia krwotoczne, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwie lub produkty lecznicze o znanym działaniu na czynność płytek krwi [np. atypowe leki antypsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA)] oraz u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień/zaburzeń krwawienia.

Hiponatremia

Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzielaniem hormonu antydiuretycznego (SIADH), była rzadko zgłaszana po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym (inhibitorów SSR, inhibitorów SNR). Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci przyjmujący leki, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię. Należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Brintellix® u pacjentów z objawami hiponatremii i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Brintellix® u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresji są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥ 65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny podawanymi raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego należy zachować u nich ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Wortioksetyna nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego należy zachować ostrożność, lecząc tych pacjentów.

3.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wortioksetyna podlega intensywnym przemianom w wątrobie, głównie przez oksydację katalizowaną przez CYP2D6 oraz w mniejszym stopniu przez CYP3A4/5 i CYP2C9.

Wpływ innych produktów leczniczych na wortioksetynę

Nieodwracalne nioselektywne inhibitory MAO

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, wortioksetyna jest przeciwwskazana we wszelkich skojarzeniach z nieodwracalnymi nioselektywnymi inhibitorami MAO. Nie wolno rozpoczynać leczenia wortioksetyną przez co najmniej 14 dni po zakończeniu leczenia nieodwracalnym nioselektywnym inhibitorem MAO. Stosowanie wortioksetyny należy przerwać na co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym nioselektywnym inhibitorem MAO.

Odwracalny selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Leczenie wortioksetyną w połączeniu z odwracalnym i selektywnym inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid, jest przeciwwskazane. Jeśli jednak takie leczenie skojarzone jest konieczne, dodany produkt leczniczy należy podawać w minimalnej dawce, prowadząc ściśle monitorowanie pod kątem zespołu serotoninowego.

Odwracalny nioselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Leczenie skojarzone wortioksetyną i słabym odwracalnym i nioselektywnym inhibitorem MAO, takim jak antybiotyk linezolid, jest przeciwwskazane. Jeśli jednak takie leczenie skojarzone jest konieczne, dodany produkt leczniczy należy podawać w minimalnej dawce, prowadząc ściśle monitorowanie pod kątem zespołu serotoninowego.

Nieodwracalny selektywny inhibitor MAO-B (selegilina, razagilina)

Chociaż po podaniu selektywnych inhibitorów MAO-B spodziewane ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego jest mniejsze, niż po podaniu inhibitorów MAO-A, połączenie wortioksetyny z nieodwracalnymi inhibitorami MAO-B, takimi jak selegilina lub razagilina, powinno się stosować z zachowaniem ostrożności. Konieczne jest ściśle monitorowanie pod kątem zespołu serotoninowego, jeśli leki te są stosowane jednocześnie.

Produkty lecznicze o działaniu serotoninergicznym

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym (np. tramadolu, sumatryptanu i innych tryptanów) może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego.

Ziele dziurawca

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) może powodować częstsze występowanie działań niepożądanych, w tym zespołu serotoninowego.

Produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy

Leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących obniżać próg drgawkowy (np. leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych, inhibitorów SSR, inhibitorów SNR), neuroleptyków (fenotiazyn, pochodnych tioksantenu i pochodnych butyrofenonu), meflochiny, bupropionu, tramadolu).

Elektrowstrząsy (ECT)

Brak doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem wortioksetyny i terapii elektrowstrząsami, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Inhibitory CYP2D6

Ekspozycja na wortioksetynę, wyrażona wartością pola pod krzywą (AUC), wzrosła 2,3-krotnie, gdy 44 zdrowym osobom przez 14 dni podawano wortioksetynę w dawce 10 mg/dobę jednocześnie z bupropionem (silnym inhibitorem CYP2D6 w dawce 150 mg dwa razy na dobę). Działania niepożądane były częstsze, gdy w leczeniu skojarzonym dodawano bupropionu do leczenia wortioksetyną, niż gdy wortioksetyna została dołączona do leczenia bupropionem. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dodany silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna).

Inhibitory CYP3A4 i inhibitory CYP2C9

Po dołączeniu wortioksetyny do schematu leczenia ketokonazolem w dawce 400 mg/dobę (inhibitor CYP3A4/5 i glikoproteiny P) trwającego 6 dni lub po dołączeniu wortioksetyny do 6-dniowego schematu leczenia flukonazolem w dawce 200 mg/dobę (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5) u zdrowych osób obserwowano odpowiednio 1,3-krotny i 1,5-krotny wzrost AUC wortioksetyny. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Interakcje u pacjentów ze słabym metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak itrakonazol, worikonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, koniwaptan i wiele inhibitorów proteazy HIV) i inhibitorów CYP2C9 (takich jak flukonazol i amiodaron) osobom o słabym metabolizmie za pośrednictwem CYP2D6 nie było szczególnie badane, ale należy spodziewać się, że skutkuje to większym wzrostem ekspozycji na wortioksetynę u tych pacjentów

w porównaniu z umiarkowanym wpływem opisanym wyżej. U zdrowych osób nie obserwowano hamującego wpływu pojedynczej dawki 40 mg omeprazolu (inhibitor CYP2C19) na farmakokinetykę wortioksetyny po podaniu wielokrotnych dawek.

Induktory cytochromu P450

Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 20 mg wortioksetyny po 10 dniach leczenia ryfampicyną w dawce 600 mg/dobę (induktor wielu izoenzymów CYP) prowadzonego u 14 zdrowych osób obserwowano zmniejszenie AUC wortioksetyny o 72%. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta można rozważyć dostosowanie dawkowania po dodaniu induktora wielu izoenzymów cytochromu P450 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny) do schematu leczenia wortioksetyną.

Alkohol

Nie obserwowano, by pojedyncza dawka wortioksetyny wynosząca 20 mg lub 40 mg podawana z pojedynczą dawką etanolu (0,6 g/kg) osobom zdrowym miała wpływ na farmakokinetykę wortioksetyny lub powodowała istotne zaburzenia funkcji poznawczych, w stosunku do placebo. Jednak podczas leczenia przeciwdepresyjnego nie zaleca się spożywania alkoholu.

Kwas acetylosalicylowy

Nie obserwowano wpływu wielokrotnych dawek kwasu acetylosalicylowego wynoszących 150 mg/dobę na farmakokinetykę po zastosowaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u osób zdrowych.

Wpływ wortioksetyny na inne produkty lecznicze

Przeciwwkrzepliwe i przeciwpłytkowe produkty lecznicze

Nie obserwowano istotnego wpływu, w porównaniu z placebo, na INR, wartości protrombiny lub stężenie R-warfaryny i S-warfaryny w osoczu po jednoczesnym stosowaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny i stałych dawek warfaryny u osób zdrowych. Nie obserwowano także znamiennego działania hamującego na agregację płytek krwi, w stosunku do placebo, ani na farmakokinetykę kwasu acetylosalicylowego czy kwasu salicylowego po jednoczesnym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 150 mg/dobę po leczeniu wielokrotnymi dawkami wortioksetyny u osób zdrowych. Jednak tak jak w przypadku innych serotoninerгіcznych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując wortioksetynę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi lub przeciwpłytkowymi z uwagi na potencjalny wzrost ryzyka krwawienia w wyniku interakcji farmakodynamicznych.

Substraty cytochromu P450

In vitro wortioksetyna nie wywierała istotnego wpływu hamującego ani pobudzającego na izoenzymy cytochromu P450. Po podaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u osób zdrowych nie obserwowano hamującego wpływu wortioksetyny na następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etynylo-

estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamid, S-warfaryna), CYP1A2 (kofeina) lub CYP2D6 (dekstrometorfan). Nie obserwowano interakcji farmakodynamicznych. Nie obserwowano istotnych zaburzeń funkcji poznawczych, w porównaniu z placebo, pod wpływem wortioksetyny, po jednoczesnym zastosowaniu z pojedynczą dawką diazepamu wynoszącą 10 mg. Nie odnotowano znaczącego, względem placebo, wpływu na stężenie hormonów płciowych po jednoczesnym zastosowaniu wortioksetyny ze złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym (30 µg etynyloestradiolu/150 µg lewonorgestrelu).

Lit, tryptofan

Podczas ekspozycji na lit w stanie stacjonarnym nie obserwowano klinicznie istotnych działań po jednoczesnym zastosowaniu wielokrotnych dawek wortioksetyny u zdrowych uczestników badania. Istnieją jednak doniesienia o nasileniu działań po jednoczesnym zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergetycznym z preparatami litu lub tryptofanem; dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania wortioksetyny z tymi produktami leczniczymi.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności. Działania niepożądane były na ogół łagodne lub umiarkowane i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Działania były zazwyczaj przemijające i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. Działania niepożądane na układ pokarmowy, takie jak nudności, występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 4. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia wortioksetyną (Brintellix®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	często
zaburzenia psychiczne	nietypowe sny	często
	bruksizm	niezbyt często
zaburzenia układu nerwowego	zwroty głowy	często
zaburzenia naczyniowe	zaczerwienienie twarzy	niezbyt często
zaburzenia żołądka i jelit	nudności	bardzo często
	biegunka, zaparcie, wymioty	często
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	uogólniony świąd	często
	nocne poty	niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci w podeszłym wieku

Po zastosowaniu dawek ≥ 10 mg wortioksetyny raz na dobę odnotowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstsze przypadki wycofania się z udziału w badaniu. Po zastosowaniu dawek wynoszących 20 mg wortioksetyny raz na dobę, częstość występowania nudności i zaparcie była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (odpowiednio 42% i 15%) niż u pacjentów w wieku < 65 lat (odpowiednio 27% i 4%).

Zaburzenia seksualne

W badaniach klinicznych zaburzenia seksualne oceniano za pomocą skali ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Dawki w wysokości od 5 do 15 mg nie wykazywały żadnych różnic względem placebo. Jednak stosowanie dawki 20 mg wortioksetyny było związane z nasileniem zaburzeń seksualnych wynikających z leczenia (treatment-emergent sexual dysfunction, TESD).

Efekt klasy

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują wzrost ryzyka złamań kości u osób otrzymujących leki należące do pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI lub TCA). Mechanizm występowania tego ryzyka jest nieznan i nie wiadomo, czy ryzyko to występuje również po zastosowaniu wortioksetyny.

3.1.8 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem wortioksetyny jest ograniczone.

Zażycie wortioksetyny w dawce z przedziału od 40 do 75 mg spowodowało nasilenie takich działań niepożądanych jak: nudności, ortostatyczne zawroty głowy, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, uogólniony świąd, senność i zaczerwienienie twarzy.

Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i monitorowaniu istotnych parametrów. Zaleca się obserwację medyczną w specjalistycznych warunkach.

4 Komparatory

Niniejszy rozdział przedstawia charakterystykę komparatorów dla wortioksetyny, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym i dalszych analizach HTA, wraz z uzasadnieniem ich wyboru.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanych technologii – inną technologią opcjonalną [32].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) [1]: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”

Zgodnie z ChPL [13] wortioksetyna wskazana jest w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Wytyczne praktyki klinicznej (por. rozdz. 2.7.1) jako lek pierwszego wyboru w leczeniu depresji wskazują leki z grupy SSRI. Zgodnie z wytycznymi zalecane jest również stosowanie leków z grupy SNRI lub innych „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny) jako terapii pierwszego wyboru. W przypadku nieuzyskania odpowiedzi na leczenie pierwszego wyboru rekomendowane jest stosowanie leków z grupy TCA lub IMAO.

Terapia elektrowstrząsami zalecana jest jako leczenie z wyboru u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, u których nie uzyskano odpowiedzi na psychoterapię lub leczenie farmakologiczne, jak również u pacjentów z ciężkim epizodem dużej depresji w sytuacjach zagrożenia życia. Psychoterapia oraz inne terapie somatyczne również nie są zalecane u wszystkich pacjentów z dużym epizodem depresyjnym – ich wybór uzależniony jest od stopnia nasilenia objawów depresyjnych oraz występowania innych objawów. W związku z powyższym, w niniejszej analizie elektrowstrząsy, psychoterapia i inne terapie somatyczne nie są rozważane jako komparatory dla wortioksetyny.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku [26] w leczeniu depresji refundowane są obecnie następujące leki przeciwdepresyjne (podano także ich udział procentowy wśród wszystkich refundowanych leków przeciwdepresyjnych¹):

- grupa limitowa 183.0, „Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe”
 - amitriptylina: 3,33%,
 - klomipramina: 5,40%,
- grupa limitowa 184.0, „Leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny”
 - fluoksetyna: 12,16%,
 - fluwoksamina: 0,74%,
 - paroksetyna: 12,43%,
 - sertralina: 32,86%,
- grupa limitowa 187.0, „Leki przeciwdepresyjne – inne”:
 - tianeptyna: 3,63%,
 - trazodon: 3,92%,
 - wenlafaksyna: 16,13%,
- grupa limitowa 225.0, „Leki przeciwdepresyjne - mianseryna”
 - mianseryna: 8,39%,
- grupa limitowa 227.0, „Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid”
 - moklobemid: 1,01%.

Z uwagi na dużą liczbę dostępnych i refundowanych w Polsce leków przeciwdepresyjnych, stanowiących potencjalne komparatory dla analizowanej interwencji, zdecydowano się na ograniczenie listy komparatorów. Przyjęto, że jako komparatory należy wskazać przede wszystkim leki, dla których są dostępne badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo z wortioksetyną. Jako dodatkowe kryterium przyjęto, że komparatorami muszą być leki najczęściej stosowane w Polsce.

Przeprowadzono wstępne przeszukanie baz PubMed, EMBASE oraz the Cochrane Library pod kątem randomizowanych badań klinicznych dla wortioksetyny w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z wenlafaksyną (refundowany w ramach grupy limitowej 187.0 inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI)). Odnaleziono również badanie bezpośrednio porównujące wortioksetynę z agomelatyną w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Lek ten w dniu 31 marca 2014 r. uzyskał pozytywną rekomendację AOTM w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii [2]. Wstępny przegląd dostępnych badań klinicznych wykazał również dostępność badania bezpośrednio porównującego wortioksetynę z escitalopramem, lekiem z grupy SSRI,

¹ Wartość oszacowana na podstawie komunikatów NFZ dot. sprzedaży w okresie od października 2013 r. do września 2014 r. [27]. Leki te są refundowane we wskazaniu „Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”, a zatem nie tylko wśród pacjentów z depresją. Niemniej jednak nie są dostępne dane sprzedażowe NFZ w podziale na szczegółowe wskazania.

który jest jednak nierefundowany w Polsce. Zidentyfikowano również badania porównujące analizowaną interwencję z placebo.

W związku z powyższym wydaje się, że jako komparatory w analizie skuteczności klinicznej należy wskazać leki, dla których zidentyfikowano bezpośrednie badania kliniczne, tj. wenlafaksynę, agomelatynę i dodatkowo placebo. Ponadto wydaje się niezbędne porównanie leku z sertralina, która należy do grupy SSRI. Sertralina posiada bardzo duży udział w rynku leków przeciwdepresyjnych i jednocześnie jest lekiem tanim.

Poniżej przedstawiono krótkie charakterystyki uwzględnionych w przeglądzie aktywnych komparatorów.

4.1 Wenlafaksyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wenlafaksyny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Alventa® [35].

Tab. 5. Charakterystyka produktu leczniczego Alventa®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	venlafaxinum
Nazwa handlowa	Alventa®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inne leki przeciwdepresyjne (N06AX16)
Postać	kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Dawka	37,5 mg, 75 mg, 150 mg
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 maja 2007 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	37,5 mg: pozwolenie nr 12898 75 mg: pozwolenie nr 12899 150 mg: pozwolenie nr 12897
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

4.1.1 Mechanizm działania

Uważa się, że mechanizm działania przeciwdepresyjnego wenlafaksyny u ludzi związany jest z wzmocnieniem aktywności neuroprzebieżników w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania niekliniczne wykazały, że wenlafaksyna i jej główny metabolit, O-demetylowenlafaksyna (ODV), są silnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna również słabo hamuje wychwyt dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają odpowiedź β -adrenergiczną zarówno po podaniu jednorazowym (pojedyncza dawka), jak i po podaniu przewlekłym. Wenlafaksyna i ODV są bardzo podobne pod względem ich ogólnego działania na zwrotny wychwyt neuroprzebieżnika i wiązanie się z receptorami.

4.1.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie epizodów dużej depresji.

Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji.

Leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych.

Leczenie fobii społecznej.

Leczenie lęku napadowego z lub bez towarzyszącej agorafobii.

4.1.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Epizody dużej depresji

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 375 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych. W przypadkach uzasadnionych klinicznie wynikających z ciężkości objawów, zwiększanie dawki może odbywać się w krótszych odstępach, ale nie krótszych niż 4 dni.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długoterminowa terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana w leczeniu zaburzeń depresyjnych.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy od czasu osiągnięcia remisji.

Uogólnione zaburzenia lękowe

Zalecana początkowa dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Fobia społeczna

Zalecana dawka wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 75 mg raz na dobę. Brak dowodów, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści.

Jednakże, w przypadku pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, należy rozważyć zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na do-

bę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Lęk napadowy

Zalecane dawkowanie wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu wynosi 37,5 mg na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy zwiększyć do 75 mg na dobę. W przypadku pacjentów niereagujących na dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększenie dawki produktu do dawki maksymalnej tj. 225 mg na dobę. Dawkowanie należy zwiększać stopniowo w odstępach około 2 tygodni lub dłuższych.

Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać tylko po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.

Tab. 6. Dawkowanie wenlafaksyny w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci w podeszłym wieku	Nie ma konieczności modyfikowania dawki wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Jednakże należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz powinowactwa przekaźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a pacjenci powinni być uważnie obserwowani, gdy wymagane jest zwiększenie dawki.
Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat	Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Kontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z epizodami dużej depresji nie wykazały skuteczności i nie uzasadniają stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenlafaksyny w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały określone.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki zazwyczaj o 50%. Jednakże ze względu na zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności oraz rozważenie zmniejszenia dawki o więcej niż 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	Pomimo, że zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. GFR) od 30 do 70 ml/min, to jednak zaleca się zachowanie ostrożności. W przypadku pacjentów wymagających hemodializ oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min), dawkę należy zmniejszyć o 50%. Ze względu na występującą u tych pacjentów zmienność osobniczą wartości klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Objawy odstawienia obserwowane w trakcie przerywania terapii wenlafaksyną

Należy unikać nagłego odstawienia produktu. W przypadku przerywania terapii wenlafaksyną zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia. Jeżeli jednak, po zmniejszeniu dawki lub po przerywaniu leczenia, wystąpią objawy w stopniu nietolerowanym przez pacjenta, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie, lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zaleca się przyjmowanie kapsułek wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu codziennie podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem. Nie wolno ich dzielić, kruszyć, żuć ani rozpuszczać.

Pacjenci otrzymujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, po dobraniu dawki równoważnej. Na przykład, pacjenci przyjmujący wenlafaksynę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 37,5 mg dwa razy na dobę, mogą zostać przestawieni na wenlafaksynę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 75 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta.

4.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie z nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, z objawami takimi jak pobudzenie, drżenie czy hipertermia.

Nie należy rozpoczynać leczenia wenlafaksyną wcześniej niż 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnymi IMAO.

Podawanie wenlafaksyny należy przerwać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO.

4.1.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko takie utrzymuje się do czasu wystąpienia istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjent powinien być ściśle monitorowany do momentu pojawienia się poprawy. Istnieje ogólne doświadczenie kliniczne, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których wenlafaksyna jest zalecana, mogą również być związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń samobójczych. Dodatkowo, stany te mogą współistnieć z dużym zaburzeniem depresyjnym. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ściślejszej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produkt leczniczy Alventa® nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa i myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej obserwowano u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Zespół serotoninowy

W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych substancji działających serotoninergicznie, może wystąpić potencjalnie zagrażający życiu zespół serotoninowy lub reakcje typu złośliwego zespołu neuroleptycznego (ang. NMS, *Neuroleptic Malignant Syndrome*), zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania substancji serotoninergicznych (w tym inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. SSRIs), inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (ang. SNRIs) i tryptanów) z substancjami zaburzającymi metabolizm serotoniny, takimi jak IMAO lub leki przeciwpsychotyczne, lub inni antagoniści.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomiczną (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), aberrację neuromięśniową (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Najcięższa postać zespołu serotoninowego może przypominać NMS, z objawami hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności autonomicznej z możliwymi szybkimi wahaniami objawów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z inną substancją, która może wpływać na system neuroprzekątnictwa serotoninergicznego lub dopaminergicznego, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

Jaskra z wąskim kątem przesączenia

Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ścisłe monitorowanie pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączenia (jaskra z zamkniętym kątem).

Ciśnienie krwi

U niektórych pacjentów leczonych wenlafaksyną zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia krwi, wymagające natychmiastowego leczenia. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonanie dokładnych badań w celu wykrycia wysokiego ciśnienia krwi, a uprzednio występujące nadciśnienie powinno być kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia wenlafaksyną. Ciśnienie krwi należy monitorować okresowo, po rozpoczęciu leczenia i po zwiększeniu dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi, np. u osób z zaburzeniami czynności serca.

Częstość akcji serca

W trakcie leczenia może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu w następstwie przyspieszenia akcji serca.

Choroby serca oraz ryzyko arytmii

Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilną chorobą wieńcową serca. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy zachować ostrożność w trakcie stosowania wenlafaksyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zaburzenia rytmu serca ze skutkiem śmiertelnym podczas stosowania wenlafaksyny, zwłaszcza po przedawkowaniu. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Drgawki

Podczas leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy wprowadzać ostrożnie u pacjentów z drgawkami w wywiadzie; pacjenci tacy powinni być uważnie obserwowani. Leczenie należy przerwać w każdym przypadku wystąpienia drgawek.

Hiponatremia

W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić przypadki hiponatremii lub zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Przypadki te obserwowano częściej u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia ww. przypadków jest większe u osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, pacjentów ze zmniejszoną objętością krążącej krwi.

Nieprawidłowe krwawienie

Leki hamujące wychwyt serotoniny mogą prowadzić do zaburzeń czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u osób z predyspozycjami do krwawień, w tym pacjentów przyjmujących antykoagulanty i inhibitory płytek.

Cholesterol w surowicy

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych odnotowano znaczące klinicznie zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę, 0,0% pacjentów przyjmujących placebo) u pacjentów leczonych przez co naj-

mniej 3 miesiące. W przypadku terapii długoterminowej należy okresowo mierzyć stężenie cholesterolu w surowicy.

Jednoczesne podawanie z lekami zmniejszającymi masę ciała

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi masę ciała, w tym fenterminą, nie zostało ustalone. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i leków zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami.

Mania/hipomania

U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju, którzy przyjmowali leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, może wystąpić mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.

Zachowania agresywne

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszane przypadki wystąpiły podczas rozpoczęcia leczenia, zmiany dawki i przerwania leczenia. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.

Przerwanie leczenia

W przypadku przerwania leczenia występują często objawy odstawienne, zwłaszcza w przypadku gwałtownego przerwania leczenia. W badaniach klinicznych obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z przerwaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może być uzależnione od różnych czynników, w tym od długości leczenia, dawki i stopnia zmniejszania dawki. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności lub wymioty, drżenie, ból głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodny do umiarkowanego charakter, jednakże u niektórych pacjentów mogą mieć ciężki przebieg. Objawy odstawienia zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zazwyczaj objawy te ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednakże u niektórych osób mogą występować dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy w zależności od odpowiedzi pacjenta.

Akatzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatzji charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu powiązaną często z niezdolnością do siedzenia lub stania w miejscu. Stan ten najczęściej występuje podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Suchość w jamie ustnej

Suchość w jamie ustnej jest zgłaszana przez 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy. Należy poinformować pacjentów o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie SSRI lub wenlafaksyną może wpływać na kontrolę glikemii. Może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Produkt leczniczy Alventa® zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy czy z niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.1.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO)

Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO

Nie należy stosować jednocześnie wenlafaksyny i nieodwracalnych IMAO. Nie wolno rozpocząć stosowania wenlafaksyny przez okres co najmniej 14 dni od zakończenia podawania nieodwracalnych IMAO. Stosowanie IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną.

Odwracalne selektywne inhibitor MAO-A (moklobemid)

W związku z ryzykiem wystąpienia zespołu serotoninowego jednoczesne stosowanie wenlafaksyny z odwracalnymi selektywnymi IMAO, takimi jak moklobemid, jest przeciwwskazane. Po zakończeniu leczenia odwracalnym IMAO, przerwa przed rozpoczęciem stosowania wenlafaksyny może być krótsza niż 14 dni. Stosowanie odwracalnych IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną.

Odwracalne nieselektywne inhibitory MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go podawać pacjentom leczonym wenlafaksyną.

Opisywano przypadki ciężkich działań niepożądanych u pacjentów, u których leczenie wenlafaksyną rozpoczęto w krótkim czasie po zakończeniu leczenia IMAO, albo gdy le-

czenie IMAO rozpoczęto bezpośrednio po zakończeniu leczenia wenlafaksyną. Działania niepożądane obejmowały drżenia mięśni, skurcze miokloniczne, obfite pocenie się, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i hipertermię z objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki oraz zgon.

Zespół serotoninowy

Tak, jak w przypadku innych leków działających serotoninergicznie, także w trakcie leczenia wenlafaksyną, może wystąpić zespół serotoninowy, stan potencjalnego zagrożenia życia, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami mogącymi oddziaływać na system serotoninergicznych neuroprzekazników (w tym tryptany, SSRI, SNRI, lit, sybutramina, tramadol lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)), z lekami osłabiającymi metabolizm serotoniny (takimi jak IMAO) lub prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu).

Jeśli leczenie wenlafaksyną w skojarzeniu z SSRI, SNRI lub agonistą receptora serotoninowego (tryptan) jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawkowania. Stosowanie wenlafaksyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak suplementy tryptofanu) nie jest zalecane.

Substancje oddziałujące na OUN

Ryzyko stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziałującymi na OUN nie było systematycznie oceniane. Dlatego też, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania wenlafaksyny w skojarzeniu z innymi substancjami oddziałującymi na OUN.

Etanol

Wenlafaksyna nie nasila zaburzenia funkcji umysłowych i motorycznych wywołanych przez etanol. Jednakże, podobnie jak w przypadku wszystkich substancji oddziałujących na OUN, należy zalecić pacjentom, aby unikali spożywania alkoholu w czasie stosowania wenlafaksyny.

Wpływ innych leków na wenlafaksynę

Ketokonazol (inhibitor CYP3A4)

Badania farmakokinetyki ketokonazolu u pacjentów intensywnie (ang. EM) i słabo metabolizujących (ang. PM) przy udziale CYP2D6 wykazały zwiększenie wartości AUC dla wenlafaksyny (70% i 21% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) i dla O-demetylowenlafaksyny (33% i 23% odpowiednio u CYP2D6 EM i PM) po podaniu ketokonazolu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (np. atazanawir, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, ketokonazol, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna) i wenlafaksyny może zwiększać stężenie wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Dlatego zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A4 i wenlafaksyną.

Wpływ wenlafaksyny na inne leki

Lit

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i litu może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego.

Diazepam

Wenlafaksyna nie ma wpływu na farmakokinetykę i farmakodynamikę diazepamum oraz jego aktywnego metabolitu demetylodiazepamum. Wydaje się, że diazepam nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Nie wiadomo, czy występują interakcje farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne z innymi benzodiazepinami.

Imipramina

Wenlafaksyna nie wpływa na farmakokinetykę imipraminy ani 2-hydroksyimipraminy. Odnotowano zależne od dawki zwiększenie o 2,5 do 4,5 razy wartości AUC 2-hydroksydezypraminy podczas podawania wenlafaksyny w dawce od 75 do 150 mg na dobę. Imipramina nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i imipraminy.

Haloperydol

Badania farmakokinetyki z haloperydołem wykazały zmniejszenie o 42% całkowitego doustnego klirensu, zwiększenie wartości AUC o 70%, zwiększenie wartości C_{max} o 88%, ale brak zmiany okresu półtrwania dla haloperydolu. Należy wziąć to pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania haloperydolu i wenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Risperidon

Wenlafaksyna powoduje zwiększenie wartości AUC risperidonu o 50%, ale tylko nieznacznie oddziałuje na profil farmakokinetyczny całkowitej aktywnej frakcji (risperidon i 9-hydroksyrisperidon). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Metoprolol

Jednoczesne stosowanie wenlafaksyny i metoprololu u zdrowych ochotników wykazało w badaniach interakcji farmakokinetycznych obu produktów leczniczych zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu krwi o około 30-40%, podczas gdy stężenie aktywnego metabolitu α -hydroksymetoprololu nie uległo zmianie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji dla pacjentów z nadciśnieniem nie jest znane. Metoprolol nie wpływa na profil farmakokinetyczny wenlafaksyny oraz jej aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i metoprololu.

Indynawir

Badania farmakokinetyki indynawiru wykazały zmniejszenie wartości AUC o 28% oraz zmniejszenie wartości Cmax o 36% dla indynawiru. Indynawir nie wpływa na farmakokinetykę wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

4.1.7 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>1/10) podczas badań klinicznych należały nudności, suchość w ustach, ból głowy, pocenie się (w tym poty nocne).

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układ/narząd i częstością występowania.

Częstość występowania jest określona według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia wenlafaksyną (Alventa®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	wybroczyny, krwawienia z przewodu pokarmowego	niezbyt częste
	krwawienie z błon śluzowych, przedłużony czas krwawienia, trombocytopenia, nieprawidłowy skład krwi (włączając agranulocytozę, niedokrwistość aplastyczną, neutropenię i pancytopenię)	nieznane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, zmniejszenie masy ciała	częste
	zwiększenie masy ciała	niezbyt częste
	nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, hiponatremia, zapalenie wątroby, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), zwiększone stężenie prolaktyny we krwi	nieznane
Zaburzenia układu nerwowego	suchość w jamie ustnej (10,0%), ból głowy (30,3%)*	bardzo częste
	niezwykłe sny, zmniejszenie libido, zawroty głowy, zwiększenie napięcia mięśniowego (hipertonie), bezsenność, nerwowość, parestezje, uspokojenie, drżenie, splątanie, depersonalizacja	częste
	apatia, omamy, skurcze miokloniczne mięśni, pobudzenie, zaburzenia koordynacji i równowagi	niezbyt częste
	akatyzyja, niepokój psychoruchowy, drgawki, reakcje maniakalne	rzadkie

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, majaczenie, reakcje pozapiramidowe (w tym dystonia i dyskineza), dyskineza późna, myśli samobójcze i zachowania samobójcze**, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, agresja	nieznane
Zaburzenia zmysłów	zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia	częste
	zmiana czucia smaku, szum uszny	niezbyt częste
	jaskra z zamkniętym kątem	nieznane
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych (głównie zaczerwienienie twarzy), kołatanie serca	częste
	niedociśnienie posturalne, omdlenia, tachykardia	niezbyt częste
	niedociśnienie, wydłużenie odstępu QT, migotanie komór, tachykardia komorowa (w tym <i>torsade de pointes</i>)	nieznane
Zaburzenia układu oddechowego	ziewanie	częste
	eozynofilia płucna	nieznane
Zaburzenia układu pokarmowego	nudności (20,0%)	bardzo częste
	zmniejszenie łaknienia (jadłowstręt), zaparcia, nudności, wymioty	częste
	bruksizm, biegunka	niezbyt częste
	zapalenie trzustki	nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pocenie się (w tym poty nocne) (12,2%)	bardzo częste
	wysypka, łysienie	niezbyt częste
	rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, świąd, pokrzywka	nieznane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	rabdomioliza	nieznane
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia ejakulacji /orgazmu (mężczyźni), brak orgazmu, zaburzenia erekcji (impotencja), zaburzenia menstruacji związane ze zwiększonym lub nieregularnym krwawieniem (np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny)	częste
	zaburzenia orgazmu (kobiety)	niezbyt częste
	nietrzymanie moczu	rzadkie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	problemy z oddawaniem moczu (głównie trudności z rozpoczęciem mikcji), częstomocz	częste
	zatrzymanie moczu	niezbyt częste
Zaburzenia ogólne	astenia (zmęczenie), dreszcze	częste
	obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na światło	niezbyt częste
	anafilaksja	nieznane
* Sumarycznie w badaniach klinicznych częstość wystąpienia bólu głowy wynosiła 30,3% dla wenlafaksyny vs. 31,3% dla placebo.		
** W trakcie leczenia wenlafaksyną lub zaraz po przerwaniu leczenia zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych.		

Przerwanie leczenia (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszano następujące objawy: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności lub wymioty, drżenie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy i objawy grypopodobne. Zazwyczaj objawy te mają przebieg łagodny do umiarkowanego i ustępują samoistnie, jednakże u niektórych pacjentów mogą być ciężkie lub

przedłużone. Dlatego zaleca się stopniowe przerywanie leczenia poprzez stopniowe zmniejszania dawki.

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych wenlafaksyny (w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych) obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku 6 do 17 lat) był ogólnie podobny do profilu występującego u osób dorosłych. Podobnie jak u dorosłych obserwowano zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, podwyższenie ciśnienia krwi i zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy.

W badaniach klinicznych u dzieci obserwowano wystąpienie myśli samobójczych. Obserwowano również zwiększoną liczbę zgłoszeń o występowaniu wrogości oraz, zwłaszcza w przypadku zaburzeń depresyjnych, samookaleczania się.

U dzieci w szczególności obserwowano następujące działania niepożądane: ból brzucha, pobudzenie, niestrawność, wybroczyny, krwawienie z nosa, bóle mięśni.

4.1.8 Przedawkowanie

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania wenlafaksyny głównie w skojarzeniu z alkoholem lub innymi produktami leczniczymi. Najczęściej zgłaszano następujące objawy przedawkowania: tachykardię, zaburzenia świadomości (od senności do śpiączki), rozszerzenie źrenic, drgawki i wymioty. Inne zaobserwowane objawy to zmiany w EKG (np. wydłużenie odstępu QT, blok odnogi pęczka Hisa, poszerzenie zespołu QRS), tachykardię komorową, bradykardię, niedociśnienie, zawroty głowy oraz zgon.

Opublikowane badania retrospektywne pokazują, że przedawkowanie wenlafaksyny może się wiązać z większym ryzykiem zgonu w porównaniu do ryzyka obserwowanego dla leków przeciwdepresyjnych SSRI, ale mniejszym niż dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Badania epidemiologiczne pokazały, że pacjenci leczeni wenlafaksyną są bardziej obciążeni czynnikami ryzyka samobójstwa, niż pacjenci leczeni SSRI. Nie jest jasne, w jakim stopniu stwierdzenie zwiększonego ryzyka zgonu może być przypisane toksyczności wenlafaksyny po przedawkowaniu, a w jakim stopniu innym cechom pacjentów leczonych wenlafaksyną. Wenlafaksynę należy przepisywać w najmniejszej dawce, zgodnej z zaleconym dla danego pacjenta dawkowaniem tak, aby zmniejszyć ryzyko przedawkowania.

Zalecane leczenie

Zalecane jest ogólne leczenie wspomagające i objawowe oraz monitorowanie rytmu serca i innych ważnych parametrów życiowych. Jeśli istnieje ryzyko zachłyśnięcia, nie jest wskazane wywołanie wymiotów. Płukanie żołądka może być wskazane, jeżeli zostanie przeprowadzone zaraz po przyjęciu produktu lub u pacjentów z objawami klinicznymi. Zastosowanie węgla aktywowanego może również zmniejszyć wchłanianie substancji

czynnej. Wymuszona diureza, dializa, hemoperfuzja i transfuzja wymienna prawdopodobnie nie będą skuteczne. Nie jest znane swoiste antidotum dla wenlafaksyny.

4.2 Agomelatyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące agomelatyny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Valdoxan® [15].

Tab. 8. Charakterystyka produktu leczniczego Valdoxan®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	Agomelatinum
Nazwa handlowa	Valdoxan®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne N06AX22
Postać	tabletki powlekane
Dawka	25 mg
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lutego 2014 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/499/001-008
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

4.2.1 Mechanizm działania

Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT1 i MT2) i antagonistą receptorów 5-HT_{2C}. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyty monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α - i β -adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych.

Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego.

Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

Produkt Valdoxan® jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem. Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem.

Decydując o zwiększeniu dawki należy wziąć pod uwagę wyższe ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. Każde zwiększenie dawki do 50 mg powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta oraz na ścisłym przestrzeganiu monitorowania wyników testów czynnościowych wątroby.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby na początku leczenia, a następnie okresowo po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane.

Zwiększając dawkowanie, należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Czas trwania leczenia

Aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, przynajmniej 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na leczenie agomelatyną

Po przerwaniu stosowania leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI lub SNRI u pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia. Aby ich uniknąć, należy sprawdzić w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnie stosowanego produktu leczniczego z grupy SSRI/SNRI, jak należy go odstawiać. Podawanie agomelatyny można rozpocząć od razu w trakcie zmniejszania dawkowania leku z grupy SSRI/SNRI.

Przerwanie leczenia

Nie jest wymagane stopniowe zmniejszanie dawki w celu przerwania leczenia.

Tab. 9. Dawkowanie agomelatyny (Valdoxan®) w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci w podeszłym wieku	Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg/dobę) u pacjentów w podeszłym wieku (<75 lat) z depresją. Działanie leku nie jest udokumentowane u pacjentów ≥75 lat. Z tego względu agomelatyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej. Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku.
Zaburzenia czynności nerek	U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny. Jednak dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Valdoxan® u chorujących na depresję pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i z dużymi epizodami depresyjnymi. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując produkt Valdoxan® tym pacjentom.
Zaburzenia czynności wątroby	Produkt Valdoxan® jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.
Dzieci i młodzież	Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Valdoxan® u dzieci powyżej 2 lat w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Brak dostępnych danych. Nie stosuje się produktu Valdoxan® u dzieci do 2 roku życia w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane produktu Valdoxan® mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu.

4.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższająca górny zakres normy.

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna).

4.2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie czynności wątroby

U pacjentów leczonych produktem Valdoxan®, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej 10-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość tych przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby następowało głównie na poziomie hepatocytów. Gdy u tych pacjentów przerwano stosowanie produktu Valdoxan®, aktywności aminotransferaz w surowicy zwykle powracały do poziomów prawidłowych. Badania czynności wątroby należy przeprowadzić u wszystkich pacjentów: na początku leczenia, a następnie okresowo po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po około dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane. Zwiększając dawkowanie, należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia. U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby. Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest 3 razy powyżej górnej granicy prawidłowego zakresu, należy przerwać leczenie i regularnie wykonywać badania czynności wątroby, dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe możliwego uszkodzenia wątroby (takie jak ciemno zabarwiony mocz, jasny kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie), należy natychmiast przerwać leczenie produktem Valdoxan®.

Należy zachować ostrożność, podając produkt Valdoxan® pacjentom, u których przed leczeniem aktywność aminotransferaz była zwiększona (>wartości górnej granicy prawidłowych zakresów i ≤ 3 -krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu).

Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Valdoxan® pacjentom z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np. otyłym, z nadwagą, z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby, cukrzycą, spożywającym znaczne ilości alkoholu lub jednocześnie leczonym produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się produktu Valdoxan® w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Valdoxan® w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi częściej obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, sprzeciw i gniew) niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie udokumentowano działania u pacjentów ≥ 75 lat, z tego względu agomelatyna nie powinna być stosowana przez pacjentów z tej grupy wiekowej.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

Produkt Valdoxan® nie powinien być stosowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, ponieważ nie ustalono u nich bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu.

Choroba afektywna dwubiegunowa/mania/hipomania

Produkt Valdoxan® powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerywać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia a nawet dłużej, dlatego pacjentów należy ściśle obserwować, aż do uzyskania znaczącej poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianach dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy powiadomić o konieczności obserwowania jakiegokolwiek klinicznego pogorszenia stanu, zachowań lub myśli samobójczych i niezwykłych zmian w zachowaniu oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP1A2

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Valdoxan® z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną), ponieważ może to powodować zwiększoną ekspozycję na agomelatynę.

Nietolerancja laktozy

Valdoxan® zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.2.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje wpływające na agomelatynę

Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny.

Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne (zakres 12-412 razy) zwiększenie ekspozycji na agomelatynę.

Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Valdoxan® z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina i cyprofloksacyna) jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie agomelatyny z estrogenami (umiarkowane inhibitory CYP1A2) powoduje kilkakrotne zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Choć nie otrzymano specyficznych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa od 800 pacjentek stosujących leczenie skojarzone z estrogenami, należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną) do czasu uzyskania większego doświadczenia.

Ryfampicyna – środek indukujący wszystkie trzy cytochromy biorące udział w metabolizmie agomelatyny, może zmniejszać jej biodostępność.

Palenie tytoniu indukuje CYP1A2, co, jak wykazano, zmniejsza biodostępność agomelatyny, zwłaszcza u osób palących duże ilości papierosów (≥15 papierosów/dobę).

Możliwy wpływ agomelatyny na inne produkty lecznicze

In vivo agomelatyna nie pobudza izoenzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 in vivo ani innego izoenzymu CYP450 in vitro. Z tego względu agomelatyna nie powinna zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza

Agomelatyna nie zmienia wolnego stężenia produktów leczniczych silnie wiążących się z białkami osocza lub vice versa.

Inne produkty lecznicze

W I fazie badań klinicznych nie znaleziono dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z produktami leczniczymi, które mogłyby być w populacji docelowej przepisywane jednocześnie z produktem Valdoxan®: pochodnymi benzodiazepiny, litem, paroksetyną, flukonazolem i teofiliną.

Alkohol

Skojarzenie produktu Valdoxan® z alkoholem nie jest wskazane.

Terapia elektrowstrząsami (TE)

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania agomelatyny i TE. Badania na zwierzętach nie wykazały właściwości prodrzawkowych. Dlatego konsekwencje kliniczne jednoczesnego leczenia za pomocą TE i produktu Valdoxan® są uważane za mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.2.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych ponad 7 900 pacjentów z depresją otrzymywało produkt Valdoxan®. Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i zawroty głowy. Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane wymienione w tabeli

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia agomelatyną (Valdoxan®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia psychiczne	lęk	często
	pobudzenie oraz powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój), agresja*, koszmary senne*, niezwykle sny*	niezbyt często
	mania/hipomania* (objawy te mogą być także spowodowane przez chorobę podstawową), omamy*	rzadko
	myśli lub zachowania samobójcze	nieznana częstość
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, senność, bezsenność, migrena	często
	parestezje, zespół niespokojnych nóg*	niezbyt często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny*	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha, wymioty*	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększone wartości AlAT lub AspAT (w badaniach klinicznych, zwiększenie >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu dla AlAT lub AspAT stwierdzono u 1,4% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz u 2,5% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,6% po placebo)	często
	zapalenie wątroby, zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy* (GGT) (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej* (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu), niewydolność wątroby* ¹ , żółtaczk*	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wzmoczone pocenie się	często
	egzema, świąd*, pokrzywka*	niezbyt często
	wysypka rumieniowata, obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała*, zmniejszenie masy ciała*	rzadko

* Częstość działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych na podstawie spontanicznych raportów.
1 – Wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby dotyczących pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

4.2.8 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie związane z przedawkowaniem agomelatyny jest ograniczone. Po przedawkowaniu agomelatyny zgłaszano objawy: ból nadbrzusza, senność, zmęczenie, pobudzenie, lęk, napięcie, zawroty głowy, sinicę lub złe samopoczucie.

Jedna osoba, która przyjęła 2450 mg agomelatyny, wyzdrowiała samoistnie, nie wystąpiły u niej nieprawidłowości sercowo-naczyniowe ani biologiczne.

Leczenie

Nie jest znane swoiste antidotum na agomelatynę. Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Zaleca się kontrolne badania lekarskie w specjalistycznym ośrodku.

4.3 Sertralina

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sertraliny. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Miravil® [36].

Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego Miravil®.

Nazwa międzynarodowa (INN)	sertralinum
Nazwa handlowa	Miravil®
Grypa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (N06AB06)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	100 mg
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 4 sierpnia 2010 Data przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2012
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	Pozwolenie nr: 17132
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia

4.3.1 Mechanizm działania

Sertralina w badaniach in vitro jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych, czego efektem jest nasilenie działania 5HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy.

4.3.2 Zarejestrowane wskazania

Sertralina jest wskazana w leczeniu:

- epizodów ciężkiej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów ciężkiej depresji.
- zaburzeń lękowych z napadami lęku (lęk paniczny) z agorafobią lub bez agorafobii
- zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17 lat.
- fobii społecznej.
- zaburzeń stresowych pourazowych tzw. *post-traumatic stress disorder* (PTSD)

4.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem.

Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od nich.

W przypadku dawek, które trudno uzyskać przy zastosowaniu tej mocy (Miravil, 100 mg, tabletki powlekane) dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Początek leczenia

Depresja i ZO-K

Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku, PTSD i fobia społeczna

Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po upływie tygodnia dawka powinna być zwiększona do 50 mg na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku.

Zwiększenie dawki

Depresja, ZO-K, zaburzenia lękowe z napadami lęku, fobia społeczna, i PTSD

Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.

Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednak aby uzyskać efekt terapeutyczny potrzeba zwykle więcej czasu (szczególnie w przypadku ZO-K).

Leczenie podtrzymujące

W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny i dostosowywane zależnie od potrzeby.

Depresja

Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów ciężkiej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie bieżącego epizodu. Chorych na depresję należy leczyć wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.

Zaburzenia lękowe z napadami lęku i ZO-K

W przypadku zaburzeń lękowych z napadami lęku i ZO-K należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ nie wykazano zapobiegania ich nawrotom.

Tab. 12. Dawkowanie sertraliny (Miravil®) w szczególnych grupach pacjentów.

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci w podeszłym wieku	U pacjentów w podeszłym wieku lek należy stosować ostrożnie, ponieważ może u nich występować zwiększone ryzyko hiponatremii.
Zaburzenia czynności wątroby	U pacjentów z niewydolnością wątroby sertralina należy stosować ostrożnie. Należy stosować mniejsze dawki leku lub zmniejszyć częstość jego podawania. Ze względu na brak odpowiednich danych klinicznych, sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
Zaburzenia czynności nerek	U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Dzieci i młodzież	<p>Stosowanie u dzieci i młodzieży z ZO-K</p> <p>Wiek 13-17 lat: początkowo 50 mg na dobę.</p> <p>Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg na dobę. Po tygodniu dawkę można zwiększyć do 50 mg na dobę.</p> <p>Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, można zwiększać dawki w kolejnych tygodniach, w zależności od potrzeb. Dawka maksymalna wynosi 200 mg na dobę. Zwiększając dawkę dobową powyżej 50 mg należy wziąć jednak pod uwagę mniejszą masę ciała u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień.</p> <p>Nie wykazano skuteczności stosowania leku w przypadkach ciężkiej depresji u dzieci.</p> <p>Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku dla dzieci poniżej 6. roku życia.</p>

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina

Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprzeszając leczenia sertralina, dawka powinna być zmniejszana stopniowo przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni, aby zmniejszyć ryzyko reakcji z odstawienia. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienia leku, należy rozważyć ponowne podanie zalecanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób stopniowy.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO.

Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO.

Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane.

4.3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy (ang. Serotonin Syndrome, SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

U osób przyjmujących SSRI, w tym u pacjentów stosujących sertralina, stwierdzono rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS). Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy leki serotonergiczne (w tym tryptany) stosuje się równocześnie z lekami, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym z inhibitorami MAO), lekami przeciwpsycho-

tycznymi i innymi antagonistami dopaminy. Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS.

Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych

Istnieją ograniczone doświadczenia z kontrolowanych badań na temat optymalnego czasu zamiany SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych na sertralinę. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w przypadku zmiany z leków długo działających, takich jak fluoksetyna.

Inne leki serotoninergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT

Równoczesne podawanie sertraliny z innymi lekami, które nasilają efekt neuroprzekaznictwa serotoninergicznego, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT, bądź z produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (*Hypericum perforatum*), należy podejmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy go unikać ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.

Aktywacja hipomanii lub manii

U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina, obserwowano objawy manii lub hipomanii. Z tego względu sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii lub hipomanii w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja przez lekarza. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakałną.

Schizofrenia

U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychotycznych.

Napady padaczkowe

U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe. Należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest sertralina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym

u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia

Sertralina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (myśli i próby samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż u grupy, której podawano placebo. Jeśli na skutek istniejącej potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwale powinien być kontrolowany przez lekarza w celu wykrycia nieprawidłowości w tych układach narządów.

Nieprawidłowe krwawienie/krwotok

Istnieją doniesienia na temat nieprawidłowych krwawień skórnych, takich jak wybroczyny i plamica, oraz innych incydentów krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie z dróg rodnych, podczas stosowania SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania leków wpływających na czynność płytek (np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie.

Hiponatremia

Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisywano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI może być większe. Także pacjenci przyjmujący diuretyki lub z innego powodu narażeni na spadek objętości osocza mogą być narażeni na większe ryzyko (patrz punkt Stosowanie u osób w podeszłym wieku). U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi lub bardziej nagłymi przypadkami obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie w razie nagłego odstawienia. W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal nią leczono.

Ryzyko objawów odstawienia może być uzależnione od wielu czynników, w tym czasu stosowania i dawki leku, a także szybkości redukowania dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności lub wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli jedną dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2–3 miesiące lub więcej). Dlatego też przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta.

Akatyzja/pobudzenie psychoruchowe

Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem akatyzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub uciążliwym pobudzeniem psychoruchowym i koniecznością poruszania się, czemu często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania bez ruchu. Zaburzenie to występuje najczęściej w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawek leku może być szkodliwe.

Niewydolność wątroby

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z niewielką, stabilną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu połowicznej eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i Cmax w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania się leku z białkami osocza pomiędzy obiema grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. Podając sertralinę pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Niewydolność nerek

Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmiennego leku z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) bądź z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10–29 ml/min), po zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC₀₋₂₄ lub Cmax) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Schemat i częstość reakcji niepożądanych u osób starszych były podobne jak wśród pacjentów w młodszym wieku.

Leki z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą jednak być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u pacjentów w podeszłym wieku, u których ryzyko tego działania niepożądanego może być większe.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zmieniać kontrolę glikemii. W razie potrzeby należy dostosować dawkę insuliny lub doustnych leków przeciw cukrzycowych.

Terapia elektrowstrząsowa (EW)

Nie przeprowadzono badań klinicznych określających ryzyko lub korzyści związane z jednoczesnym stosowaniem EW i sertraliny.

Sok grejpfrutowy

Stosowanie sertraliny z sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane.

Wpływ na badania przesiewowe moczu

U pacjentów przyjmujących sertraline zgłaszano zafałszowane, pozytywne wyniki testów immunologicznych w badaniach przesiewowych moczu w odniesieniu do benzodiazepin. Jest to związane z brakiem swoistości badań przesiewowych. Zafałszowanych pozytywnych wyników testów można spodziewać się przez kilka dni po zaprzestaniu leczenia sertralina. Badanie potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa lub spektrometria mas odróżni sertraline od benzodiazepin.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Leki z grupy SSRI, w tym sertralina mogą wpływać na wielkość źrenic powodując rozszerzenie źrenic. Ten efekt rozszerzenia może wywołać zwężenie kąta przesączania powodując zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, zwłaszcza u pacjentów do tego predysponowanych. Dlatego sertraline należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

4.3.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skójżenia przeciwwskazane:

Inhibitory monoaminooxydazy (MAO)

Nieodwracalne (nieselektywne) inhibitory MAO (np. selegilina)

Sertraliny nie wolno stosować w połączeniu z nieodwracalnymi (nieselektywnymi) inhibitorami MAO, takimi jak selegilina. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny przed upływem co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym (nieselektywnym) inhibitorem MAO. Sertraline należy odstawić co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym (nieselektywnym) inhibitorem MAO.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)

Z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego nie zaleca się stosowania sertraliny w połączeniu z odwracalnym, selektywnym inhibitorem MAO, takim jak moklobemid. Po zakończeniu leczenia odwracalnym inhibitorem MAO, a przed rozpoczęciem stosowania sertraliny, można zastosować okres odstawiania krótszy niż 14 dni. Zaleca się odstawienie sertraliny na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia odwracalnym inhibitorem MAO.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest słabym, odwracalnym i nieselektywnym inhibitorem MAO. Nie należy go podawać pacjentom leczonym sertralina.

Donoszono o ciężkich reakcjach niepożądanych u pacjentów, u których zakończono leczenie inhibitorem MAO wkrótce przed rozpoczęciem stosowania sertraliny lub u których odstawił sertraline tuż przed zastosowaniem inhibitora MAO. Reakcje te obejmują

mowały drżenie mięśniowe, mioklonie, obfite poty, nudności, wymioty, nagłe zaczerwienienie skóry, zawroty głowy i hipertermię z cechami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki i zgon.

Pimozyd

W badaniu z małą pojedynczą dawką pimozydu (2 mg) i jednocześnie podawaną sertralina, obserwowano zwiększone stężenie pimozydu o około 35%. Nie wiązało się to z jakikolwiek zmianami EKG. Ponieważ mechanizm tej reakcji jest nieznan oraz ze względu na wąski indeks terapeutyczny pimozydu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sertraliny i pimozydu.

Leki, których równoczesne stosowanie z sertralina nie jest zalecane:

Leki działające hamująco na OUN, alkohol

Podawanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę osobom zdrowym nie nasilało działania alkoholu, karbamazepiny, haloperydolu ani fenytoiny na funkcje poznawcze i sprawność psychomotoryczną u osób zdrowych. Odradza się jednak picia alkoholu podczas stosowania sertraliny.

Inne leki serotoninerгіczne

Zalecana jest ostrożność w przypadku podawania fentanylu stosowanego w ogólnej anestezji oraz w leczeniu bólu przewlekłego.

Specjalne ostrzeżenia

Lit

Wyniki badania z udziałem zdrowych ochotników i grupy kontrolnej otrzymującej placebo wskazują, że jednoczesne podawanie sertraliny i litu nie zmieniało farmakokinetyki litu, ale nasilało drżenia (w porównaniu do placebo), co wskazuje na możliwość interakcji farmakodynamicznej. Podczas jednoczesnego podawania sertraliny i litu, wskazane jest właściwe monitorowanie pacjentów.

Fenytoina

Jak wykazało kontrolowane użyciem placebo badanie u zdrowych ochotników długotrwałe stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę nie powoduje klinicznie istotnego hamowania metabolizmu fenytoiny. Niemniej jednak, ponieważ pojawiły się doniesienia o silnym wpływie fenytoiny na organizm pacjentów stosujących sertralina, zaleca się na początku stosowania sertraliny monitorowanie stężenia fenytoiny w celu właściwego dostosowania jej dawek. Dodatkowo jednoczesne stosowanie fenytoiny może powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

Nie można wykluczyć, że inne induktory CYP3A4, np. fenobarbital, karbamazepina, ziele dziurawca, ryfampicyna mogą powodować zmniejszenie stężenia sertraliny w osoczu.

Tryptany

W okresie porejestacyjnym opisywano rzadkie przypadki osłabienia, nadmiernej odpowiedzi ruchowej, braku koordynacji, dezorientacji, lęku i pobudzenia podczas jednoczesnego stosowania sertraliny i sumatryptanu. Objawy zespołu serotoninowego mogą również występować po zastosowaniu innych produktów leczniczych tej samej klasy (tryptany). Jeżeli zatem jednoczesne stosowanie sertraliny i tryptanów jest klinicznie uzasadnione, wskazana jest obserwacja pacjenta.

Warfaryna

Jednoczesne stosowanie sertraliny w dawce 200 mg na dobę oraz warfaryny powodowało niewielkie, istotne statystycznie wydłużenie czasu protrombinowego, co w rzadkich przypadkach może zmieniać wartość INR. W związku z tym czas protrombinowy powinien być badany przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia sertralina.

Interakcje z innymi lekami, digoksyną, atenololem, cymetydyną

Równoczesne podawanie cymetydyny powodowało znaczny spadek klirensu sertraliny. Znaczenie kliniczne tych zmian jest nieznane. Sertralina nie wpływa na zdolność atenololu do blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Nie zaobserwowano interakcji pomiędzy sertralina podawaną w dawce 200 mg na dobę a digoksyną.

Leki mające wpływ na czynność płytek

Ryzyko krwawień może się zwiększać podczas podawania leków mających wpływ na czynność płytek (np. NLPZ, kwas acetylosalicylowy i tyklopidyna) lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko krwawień, równocześnie z lekami z grupy SSRI, w tym sertraliny.

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

Sertralina może działać jak łagodny lub umiarkowany inhibitor cytochromu CYP 2D6. Badania interakcji, prowadzone podczas długotrwałego podawania sertraliny w dawce 50 mg na dobę, wykazały umiarkowany wzrost (średnio o 23-37%) stanu stacjonarnego dezypraminy w osoczu (markera aktywności izoenzymu CYP 2D6). Mogą wystąpić istotne klinicznie interakcje z innymi substratami cytochromu CYP 2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak leki antyarytmiczne klasy 1C, w tym propafenon i flekainid, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i typowe leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza w przypadku stosowania większych dawek sertraliny.

Sertralina nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 1A2 w stopniu klinicznie istotnym. Potwierdzono to w badaniach interakcji in vivo z zastosowaniem substratów CYP 3A4 (endogennego kortyzolu, karbamazepiny, terfenadyny, alprazolamu), substratu CYP 2C19 (diazepamu) i substratów CYP 2C9 (tolbutamidu, glibenklamidu i fenytoiny).

Badania in vitro wykazały, że sertralina nie wywiera lub tylko nieznacznie hamuje aktywność izoenzymu CYP 1A2.

Spożywanie trzech szklanek soku grejpfrutowego na dobę prowadziło do zwiększenia stężenia sertraliny w osoczu o około 100% w badaniu ośmiu zdrowych Japończyków, prowadzonym w układzie naprzemiennym. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia sertralina.

Powołując się na badania interakcji z sokiem grejpfrutowym nie można wykluczyć, że jednoczesne stosowanie sertraliny i silnych inhibitorów CYP3A4, np. inhibitorów proteazy, ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu, może spowodować nawet większe zwiększenie ekspozycji na sertraline. Dotyczy to również umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. aprepitantu, erytromycyny, flukonazolu, werapamilu i diltiazemu. Należy unikać przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 podczas leczenia sertralina.

Stężenie sertraliny w osoczu jest zwiększone o około 50% u osób, u których metabolizm z udziałem CYP2C19 przebiega wolno, w porównaniu z osobami z szybkim metabolizmem. Nie można wykluczyć występowania interakcji z silnymi inhibitorami CYP2C19, np. omeprazolem, lanzoprazolem, pentoprazolem, rabeprazolem, fluoksetyną, fluwoksamina.

4.3.7 Działania niepożądane

Najczęstszym działaniem niepożądanym są nudności. W leczeniu fobii społecznej u 14% mężczyzn występowały zaburzenia seksualne (niezdolność do ejakulacji) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Te działania niepożądane są zależne od dawki i często mają charakter przemijający podczas dalszego leczenia.

Profil działań niepożądanych często obserwowanych w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych za pomocą placebo badań z udziałem pacjentów z ZO-K, zaburzeń lękowych z napadami lęku, PTSD i fobii społecznej był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.

Tabela poniżej przedstawia reakcje niepożądane zaobserwowane po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nie jest znana) oraz w badaniach klinicznych kontrolowanych za pomocą placebo (z udziałem łącznie 2542 pacjentów leczonych sertralina i 2145 osób otrzymujących placebo), dotyczących depresji, ZO-K, zaburzeń lękowych z napadami lęku, PTSD i fobii społecznej.

Niektóre niepożądane reakcje na lek wymienione w tabeli poniżej mogą zmniejszać swoje nasilenie i częstość w trakcie dalszego leczenia i zazwyczaj nie wymagają odstawienia leku.

Częstość reakcji niepożądanych zaobserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach dotyczących depresji, ZO-K, zaburzeń lękowych z napadami lęku, PTSD i fobii społecznej. Połączona analiza i doniesienia po dopuszczeniu leku do obrotu (częstość nieznana).

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 13. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia sertralina (Miravil®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie gardła	często
	zapalenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa	niezbyt często
	zapalenie schyłków jelita, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego	rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe (w tym torbiele i polipy)	nowotwory†	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	powiększenie węzłów chłonnych	rzadko
	leukopenia, małopłytkowość	częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje anafilaktyczne, reakcje alergiczne, alergja	częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	hiperprolaktynemia, niedoczynność tarczycy, zespół nadmiernego wydzielania wazopresyny	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zwiększenie apetytu*	często
	hipercholesterolemia, hipoglikemia	rzadko
	hiponatremia	częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	bezsenna (19%)	bardzo często
	depresja*, depersonalizacja, koszmary senne, lęk*, pobudzenie* nerwowość, zmniejszenie libido*, bruksizm	często
	omamy*, euforia*, apatia, nieprawidłowe myślenie	niezbyt często
	zaburzenia konwersyjne, uzależnienie od leków, zaburzenia psychiczne*, agresja*, paranoja, myśli lub zachowania samobójcze***lunatyzm, przedwczesny wytrysk	rzadko
	przeżycia senne	częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy (11%), senność (13%), bóle głowy (21%)*	bardzo często
	zaburzenia czucia*, drżenie, wzmożone napięcie, zaburzenia smaku, zaburzenia koncentracji	często
	drgawki*, mimowolne ruchy mięśni*, zaburzenia koordynacji, hiperkinezy, zaburzenia pamięci, niedoczulica*, zaburzenia mowy, złożeniowe zawroty głowy, migrena*	niezbyt często
	śpiączka*, choreoatetoza, dyskineza, przeuczulica, zaburzenia czucia	rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Zaburzenia ruchowe (w tym zaburzenia pozapiramidowe takie jak: hiperkinezja, hipertonia, dystonia, zgrzytanie zębami i zaburzenia chodu), omdlenia. Objawy związane z zespołem serotoninowym takie jak: pobudzenie splątanie, obfite pocenie się, biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, sztywność, tachykardia. W niektórych przypadkach miało to związek z jednoczesnym stosowaniem leków serotoninergicznych. Akatyzyja i niepokój psychoruchowy, skurcz naczyń mózgowych (w tym zespół odwrotnego, odcinkowego skurczu naczyń mózgowych oraz zespół Call- Fleminga).	częstość nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia	często
	jaskra, zaburzenia wydzielania łez, ubytki pola widzenia, podwójne widzenie, światłowstręt, krwotok do komory przedniej oka, rozszerzenie źrenic*	rzadko
	nieprawidłowe widzenie, nierówne źrenice	częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny*	często
	ból ucha	niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca*	często
	tachykardia	niezbyt często
	zawał serca, bradykardia, choroba serca	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca*	często
	nadciśnienie tętnicze*, nagłe zaczerwienienie	niezbyt często
	niedokrwienie obwodowe	rzadko
	nieprawidłowe krwawienia (krwawienia z nosa, z przewodu pokarmowego, krew w moczu)	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ziewanie*	często
	skurcz oskrzeli*, duszność, krwawienie z nosa	niezbyt często
	skurcz krtani, hiperwentylacja, niedotlenienie, świst krtaniowy, dysforia, czkawka	rzadko
	śródmięszowe zapalenie płuc	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka (18%), nudności (24%), suchość w ustach (14%)	bardzo często
	ból brzucha*, wymioty*, zaparcia*, niestrawność, wzdęcia	często
	zapalenie przełyku, dysfagia, guzy krwawnicowe, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia języka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	niezbyt często
	smołowate stolce, obecność świeżej krwi w kale, owrzodzenie języka, zaburzenia zębów, zapalenie języka, owrzodzenie ust	rzadko
	zapalenie trzustki	częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	rzadko
	poważne dolegliwości wątrobowe (w tym zapalenie wątroby, żółtaczką oraz niewydolność wątroby) oraz bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz (SGOT i SGPT)	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka*, nadmierne pocenie się	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	obrzęk okołoooczodołowy*, plamica*, łysienie*, zimny pot, sucha skóra, pokrzywka*	niezbyt często
	zapalenie skóry, zapalenie pęcherza, wysypka grudkowa, nieprawidłowa struktura włosów, nieprawidłowy zapach skóry	rzadko
	rzadkie zgłoszenia ciężkich działań niepożądanych ze strony skóry (CDNS): np. zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica naskórka, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, wrażliwość na światło, reakcja skórna, świąd	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśniowy	często
	choroba zwyrodnieniowa stawów, osłabienie mięśniowe, bóle pleców, tiki mięśniowe	niezbyt często
	zaburzenia kości	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ból stawów, skurcze mięśni	częstość nieznana
	oddawanie moczu w nocy, zatrzymanie moczu*, wielomocz, częstomocz, zaburzenia w oddawaniu moczu	niezbyt często
	skąpomocz, nietrzymanie moczu*, opóźnienie w oddawaniu moczu	rzadko
	zaburzenia wytrysku (14%)	bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**	zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia wzwodu	często
	krwawienia z pochwy, zaburzenia czynności seksualnych u kobiet	niezbyt często
	krwotok miesięczkowy, zanikowe zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądździ i napletka, upławy, bolesny wzwód prącia*, mlekotok*	rzadko
	ginekomastia, nieregularne miesiączki	częstość nieznana
	zmęczenie (10%)*	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w klatce piersiowej*	często
	złe samopoczucie*, dreszcze, gorączka* astenia*, pragnienie	niezbyt często
	Przepuklina, zmniejszenie tolerancji lekowej, utrudniony chód	rzadko
	obrzęk obwodowy	częstość nieznana
	zmniejszenie masy ciała*, zwiększenie masy ciała*	niezbyt często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej*, nieprawidłowe nasienie	rzadko
	nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zaburzenia czynności płytek krwi, zwiększone stężenie cholesterolu	częstość nieznana
	Urazy i zatrucia	urazy
Procedury chirurgiczne i medyczne	zabieg rozszerzania naczyń	rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przebiegu depresji, ZO-K, zaburzeń lękowych z napadami lęku, PTSD i fobii społecznej, pojęcie dotyczące układów organizmu należy przeklasyfikować według pojęć dotyczących układów organizmu obowiązujących w badaniach nad depresją.		
† Zgłoszono jeden przypadek nowotworu złośliwego u jednego pacjenta otrzymującego sertralinę, w porównaniu z brakiem takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.		
* te działania niepożądane wystąpiły również podczas badań po wprowadzeniu produktu do obrotu		
** w mianowniku podano łączną liczbę pacjentów w danej grupie wyodrębnionej według płci: sertralina (1118 mężczyzn, 1424 kobiet), placebo (926 mężczyzn, 1219 kobiet)		
W przypadku ZO-K – wyłącznie badania krótkoterminowe, trwające od 1 do 12 tygodni.		
*** w trakcie leczenia sertralina lub wkrótce po zakończeniu stosowania tego leku stwierdzano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych.		

Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina

Odstawienie sertraliny (szczególnie nagłe) często powoduje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są: zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności lub wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i charakter samoograniczający; jednak u niektórych pacjentów mogą one być ciężkie lub utrzymywać się przez długi czas. Dlatego gdy leczenie sertralina nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek.

Wpływ klasyfikacji

Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów przyjmujących leki z grupy SSRI i TCA. Mechanizm prowadzący do tego ryzyka nie jest znany.

Populacja osób w podeszłym wieku

Leki z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej narażeni na to zdarzenie niepożądane.

Pacjenci pediatryczni

U ponad 600 pacjentów pediatrycznych leczonych sertralina ogólny profil reakcji niepożądanych był zazwyczaj podobny do zaobserwowanego w badaniach z udziałem osób dorosłych. W kontrolowanych badaniach (n=281 pacjentów leczonych sertralina) zaobserwowano następujące działania niepożądane:

- bardzo często ($\geq 1/10$): bóle głowy (22%), bezsenność (21%), biegunka (11%), i nudności (15%),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bóle w klatce piersiowej, mania, gorączka, wymioty, anoreksja, labilność emocjonalna, agresja, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia uwagi, zawroty głowy, hiperkineza, migrena, senność, drżenia, zaburzenia widzenia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, koszmary nocne, zmęczenie, nietrzymanie moczu, wysypka, trądzik, krwawienie z nosa, wzdęcia,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): wydłużenie odcinka QT w EKG, próby samobójcze, drgawki, zaburzenia pozapiramidalne, parestezje, depresja, omamy, plamica, hiperwentylacja, niedokrwistość, zaburzenia czynności wątroby, pod-

wyższy poziom aminotransferazy alaninowej, zapalenie pęcherza, opryszczka, zapalenie ucha zewnętrznego, bóle uszu, bóle oczu, rozszerzenie źrenicy, złe samopoczucie, krwimocz, wysypka krostkowa, katar, urazy, spadek masy ciała, skurcze mięśni, nieprawidłowe skuteczny, apatia, albuminuria, częstomocz, wielomocz, bóle piersi, zaburzenia miesiączkowania, łysienie, zapalenie skóry, nieprawidłowy zapach skóry, pokrzywka, bruksizm, uderzenia gorąca,

- częstość nieznana: mimowolne oddawanie moczu.

4.3.8 Przedawkowanie

Toksyczność

Dostępne dane wskazują na to, że sertralina ma duży margines bezpieczeństwa po przedawkowaniu. Opisywano przedawkowanie samej sertraliny w dawce do 13,5 g. Zaobserwowano zgony po przedawkowaniu sertraliny, głównie w skojarzeniu z innymi lekami lub alkoholem.

Dlatego w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć intensywne postępowanie medyczne.

Objawy

Do objawów przedawkowania należą działania niepożądane sertraliny, takie jak senność, zaburzenia przewodzenia pokarmowego (takie jak nudności i wymioty), tachykardia, drżenia, pobudzenie i zawroty głowy. Rzadziej opisywanym objawem była śpiączka.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka dla sertraliny. Należy zapewnić i utrzymać drożność dróg oddechowych oraz zapewnić odpowiednie dostarczanie tlenu i wentylację, gdy jest to konieczne. Węgiel aktywowany, który można zastosować w połączeniu ze środkiem przeczyszczającym, może być tak samo lub bardziej skuteczny niż płukanie żołądka i należy rozważyć zastosowanie tego leku przy leczeniu przedawkowania. Nie zaleca się indukowania wymiotów. Zaleca się monitorowanie funkcji serca i podstawowych parametrów fizjologicznych, jak też ogólne leczenie objawowe i podtrzymujące. Ze względu na dużą objętość dystrybucji sertraliny, małe jest prawdopodobieństwo skuteczności wymuszonej diurezy, dializy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej.

Przedawkowanie sertraliny może powodować przedłużenie odcinka QT, zaleca się monitorowanie EKG we wszystkich przypadkach przedawkowania sertraliny.

5 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi leczenia zaburzeń depresyjnych w Polsce, głównym celem leczenia jest uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawowej, a następnie zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów, usunięcie rezydualnych objawów depresji oraz powrót pacjenta do przedchorobowego poziomu funkcjonowania psychospołecznego i zawodowego (por. rozdz. 2.7). W związku w ramach analizy skuteczności klinicznej należy uwzględnić m.in. następujące punkty końcowe:

- zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) i Skali Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS, HAM-D),
- poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (ang. *Clinical Global Impression*, CGI),
- wpływ leczenia na funkcje poznawcze,
- wpływ leczenia na funkcje seksualne,
- bezpieczeństwo,
- jakość życia.

6 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Brintellix® (wortioksetyna) nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości AOTM.

Przeszukano również strony internetowe innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla wortioksetyny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla wortioksetyny (Brintellix®), stan na 2015.02.13

Instytucja, data	Decyzja dot. refundacji
All Wales Medicines Strategy Group [3]	Z powodu braku wniosku od podmiotu odpowiedzialnego lek nie mógł być poddany ocenie.
Danish Health and Medicines Authority, 28.08.2014 r. [9]	Pozytywna (warunkowa)*. DHMA rekomenduje stosowanie wortioksetyny (Brintellix®) w populacji pacjentów z depresją, u których leczenie pierwszego wyboru okazało się nieskuteczne lub które nie było tolerowane.
National Institute for Health and Clinical Excellence [29]	W trakcie oceny.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [8]	W trakcie oceny.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, lipiec 2014 [30]	Negatywna. PBAC odrzucił wniosek o refundację leku Brintellix® z uwagi na niejasne miejsce wortioksetyny w terapii depresji względem leków z grupy SSRI i SNRI. Komitet nie zaakceptował również wniosku niemniejszej skuteczności wortioksetyny w porównaniu do duloksetyny. PBAC uznał ponadto za niewystarczające przedstawione przez wnioskodawcę powody nieuwzględnienia leków z grupy SSRI w analizie ekonomicznej.
Zorginstituut Nederland, 27.08.2014 r. [41]	Wortioksetyna jest uznana za substytut leków przeciwdepresyjnych, innych niż trójcykliczne, i na tej podstawie lek można włączyć do grupy 2N06***O V.*
* tłumaczenie z języka duńskiego.	

7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Wortioksetyna (Brintellix®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

8 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICO (por. Tab. 15).

Tab. 15. Kontekst kliniczny według schematu PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy na depresję po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI
Rodzaj interwencji (I)	wortioksetyna (Brintellix®)
Komparator (C)	analiza skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> • sertralina • wenlafaksyna • agomelatyna • placebo
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D), • poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI) • wpływ leczenia na funkcje poznawcze • wpływ leczenia na funkcje seksualne • bezpieczeństwo • jakość życia

Z wstępnie przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych dla wortioksetyny wynika, że nie ma badań dla pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma lekami - jednym z grupy SSRI i jednym z grupy SNRI. Odnaleziono badanie w populacji pacjentów po niepowodzeniu lekiem SSRI albo SNRI. Należy podkreślić, że przedmiotowy produkt leczniczy zarejestrowany jest w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Zawężenie wnioskowanego wskazania refundacyjnego wynika przede wszystkim z potrzeby ograniczenia ryzyka finansowego płatnika w przypadku objęcia wnioskiem zbyt szerokiej populacji, nieograniczonej precyzyjnymi kryteriami klinicznymi. Wydaje się zatem, że badania w populacji po niepowodzeniu jednym z leków powinny w sposób wystarczający odzwierciedlać populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem. Takie założenie przyjęto w pozostałych raportach HTA, dołączonych do wniosku refundacyjnego.

9 Aneks 1. Leki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w leczeniu depresji – stan na dzień 1 stycznia 2015 roku

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe							
Substancja czynna: Amitriptylinum							
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl.	5909991048914	2014-01-01 / 2014-09-01	2 lata	8,33	30%	6,17
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 tabl.	5909991048914	2014-01-01	2 lata	8,33	bezpłatny	5,24
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991049010	2014-01-01 / 2014-09-01	2 lata	4,46	30%	3,6
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	5909991049010	2014-01-01	2 lata	4,46	bezpłatny	3,23
Substancja czynna: Clomipraminum							
Anafranil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990294916	2014-01-01	2 lata	8,78	bezpłatny	4,15
Anafranil, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	5909990295012	2014-01-01	2 lata	14,76	bezpłatny	3,19
Anafranil SR 75, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl.	5909990295111	2014-01-01	2 lata	23,14	bezpłatny	0
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny							
Substancja czynna: Fluoksetinum							
Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps.	5909991065515	2014-01-01	2 lata	18,26	30%	8,64
Bioxetin, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990372317	2014-01-01	2 lata	22,93	30%	13,31
Deprexetin, kaps., 20 mg	30 kaps.	5909990747610	2014-01-01	2 lata	19,98	30%	10,36
Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990776955	2014-01-01	2 lata	15,83	30%	6,85
Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps.	5909990770311	2014-01-01	2 lata	19,42	30%	9,8
Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps.	5909990742509	2014-05-01	2 lata	14,43	30%	4,81
Seronil, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990374311	2014-01-01	2 lata	16,34	30%	11,52
Seronil, tabl. powł., 10 mg	100 szt.	5909990374328	2014-01-01	2 lata	47,58	30%	31,54
Seronil, kaps. twarde, 20 mg	30 kaps.	5909990374410	2014-01-01	2 lata	24	30%	14,38
Seronil, kaps. twarde, 20 mg	100 kaps.	5909990374427	2014-01-01	2 lata	66,99	30%	34,91
Substancja czynna: Fluvoxaminum							

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fevarin, tabl. powł., 50 mg	60 tabl.	5909990347728	2014-01-01	2 lata	46,36	30%	36,74
Fevarin, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990347827	2014-01-01	2 lata	46,36	30%	36,74
Substancja czynna: Paroxetinum							
Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990047109	2014-01-01	2 lata	23,39	30%	13,77
Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5902023772368	2015-01-01	3 lata	13,04	30%	3,91
Parogen, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5902023772375	2015-01-01	3 lata	24,57	30%	7,37
Parogen, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990425877	2014-01-01	2 lata	21,68	30%	12,06
Parogen, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5909990425884	2014-01-01	2 lata	41,85	30%	22,6
Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990655724	2014-09-01	2 lata	13,05	30%	3,92
Paroxinor, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990798346	2014-05-01	2 lata	13,18	30%	3,95
Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990010189	2014-01-01	2 lata	22,82	30%	13,2
Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg	30 tabl.	5909990010202	2014-01-01	2 lata	44,12	30%	24,87
Rexetin, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909991006310	2014-01-01	2 lata	24,38	30%	14,76
Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990570515	2014-01-01	2 lata	23,39	30%	13,77
Substancja czynna: Sertralinum							
ApoSerta, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991106898	2014-11-01	2 lata	13,75	30%	4,13
ApoSerta, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991106904	2014-11-01	2 lata	25,97	30%	7,79
Asentra, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990963218	2014-01-01	2 lata	19,92	30%	10,94
Asentra, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990963317	2014-01-01	2 lata	34,79	30%	16,82
Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990422685	2014-01-01	2 lata	28,81	30%	9,56
Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990422692	2014-01-01	2 lata	13,75	30%	4,13
Miravil, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990804344	2014-05-01	2 lata	13,18	30%	3,95
Miravil, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990804368	2014-05-01	2 lata	24,84	30%	7,45
Sertagen, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990046621	2014-01-01	2 lata	22,32	30%	6,7
Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990046690	2014-01-01	2 lata	11,87	30%	3,56
Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	5909990919888	2013-03-01	2 lata	12,05	30%	3,62
Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990919987	2013-03-01	2 lata	22,57	30%	6,77
Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990636129	2014-09-01	2 lata	11,74	30%	3,52
Sertraline Bluefish, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991041106	2014-01-01	2 lata	11,36	30%	3,41

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sertraline Bluefish, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909991041199	2014-01-01	2 lata	21,21	30%	6,36
Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990049943	2014-01-01	2 lata	14,08	30%	4,46
Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990049981	2014-05-01	2 lata	24,84	30%	7,45
Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990663040	2014-01-01	2 lata	13,63	30%	4,09
Sertranorm, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990663163	2014-01-01	2 lata	26,88	30%	8,06
Setaloft, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990571925	2014-01-01	2 lata	13,75	30%	4,13
Setaloft, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990571963	2014-01-01	2 lata	28,81	30%	9,56
Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909990994816	2014-01-01	2 lata	23,39	30%	13,77
Zoloft, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990753116	2014-01-01	2 lata	29,39	30%	20,41
Zoloft, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990753215	2014-01-01	2 lata	50,26	30%	32,29
Zotral, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990013982	2014-01-01	2 lata	19,92	30%	10,94
Zotral, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990569472	2014-01-01	2 lata	34,79	30%	16,82
187.0. Leki przeciwdepresyjne - inne							
Substancja czynna: Tianeptinum							
Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	5909990862481	2014-01-01	2 lata	20,34	30%	12,36
Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	60 tabl.	5909990862498	2014-01-01	2 lata	39,06	30%	23,09
Aneptinex, tabl. powł., 12,5 mg	90 tabl.	5909990862504	2014-01-01	2 lata	57,52	30%	33,57
Coaxil, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	5909990370214	2014-01-01	2 lata	24,6	30%	16,62
Tianesal, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	5909990875245	2012-11-01	2 lata	20,34	30%	12,36
Substancja czynna: Trazodonum							
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909990715497	2014-03-01	2 lata	60,94	30%	36,99
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl.	5909990918621	2014-01-01	2 lata	17,03	30%	11,05
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	5909990918720	2014-01-01	2 lata	22,22	30%	14,24
Substancja czynna: Venlafaxinum							
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990047895	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	25,09	30%	8,33
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl.	5909990047901	2014-03-01	2 lata	12,95	30%	4,56

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990047956	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	46,67	30%	14
Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 tabl.	5909990660636	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	14,53	30%	6,14
Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 tabl.	5909990660643	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	28,04	30%	11,28
Axyven, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 tabl.	5909990660650	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	46,9	30%	14,07
Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	2014-01-01/2013-05-01	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	48,93	30%	15,4
Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990493913	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	34,84	30%	18,08
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990715299	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	13,52	30%	5,13
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5,90999E+12	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	25,09	30%	8,33
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990715374	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	48,82	30%	15,29
Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990721528	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	39,86	30%	11,96
Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 tabl.	5909990721498	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	11,25	30%	3,38
Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 tabl.	5909990721504	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	21,12	30%	6,34

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990691760	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	13,35	30%	4,96
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990691883	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	48,37	30%	14,84
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990691906	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	23,95	30%	7,19
Lafactin, kaps., 37,5 mg	28 kaps.	5909990673728	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	13,52	30%	5,13
Lafactin, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909990673766	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	25,65	30%	8,89
Lafactin, kaps., 150 mg	28 kaps.	5909990673803	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	48,93	30%	15,4
Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	5909990663507	2013-07-01	2 lata	25,07	30%	8,31
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990795789	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	18,85	30%	5,66
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 kaps.	5909990795796	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	56,41	30%	16,92
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990795802	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	10,11	30%	3,03
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 kaps.	5909990795819	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	30,66	30%	9,2
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990795826	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	31,92	30%	9,58

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 kaps.	5909990795833	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	97,83	30%	29,35
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909990727490	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	14,88	30%	6,49
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990727506	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	27,92	30%	11,16
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990727520	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	54,37	30%	20,84
Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	30 kaps.	5909991091972	2014-07-01	2 lata	11,44	30%	3,43
Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909991091996	2014-05-01	2 lata	18,73	30%	5,62
Symfaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909991092030	2014-05-01	2 lata	31,36	30%	9,41
Symfaxin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	5909991135096	2015-01-01	3 lata	10	30%	3
Velafax, tabl., 37,5 mg	28 tabl.	5909991093815	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	18,05	30%	9,66
Velafax, tabl., 37,5 mg	56 tabl.	5909991093822	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	34,72	30%	17,96
Velafax, tabl., 75 mg	28 tabl.	5909991093914	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	34,72	30%	17,96
Velafax, tabl., 75 mg	56 tabl.	5909991093921	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	67,08	30%	33,55
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps.	5909990626670	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	34,72	30%	17,96

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps.	5909990626724	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	67,08	30%	33,55
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps.	5909990055982	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	14,88	30%	6,49
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps.	5909990056279	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	27,35	30%	10,59
Velaxin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps.	5909990056293	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	53,35	30%	19,82
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 kaps.	5909990767601	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	18,85	30%	5,66
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 kaps.	5909990767625	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	33,34	30%	10
Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	5909991053475	2014-09-01	2 lata	16,25	30%	4,88
Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	5909991053482	2014-09-01	2 lata	30,11	30%	9,03
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 kaps.	5909990040971	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	13,52	30%	5,13
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 kaps.	5909990040995	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	25,54	30%	8,78
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 kaps.	5909990424672	2014-01-01/2013-05-01	2 lata	49,32	30%	15,79
225.0, Leki przeciwdepresyjne - mianseryna							
Substancja czynna: Mianserinum							
Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909991120948	2014-01-01	2 lata	9,47	30%	3,04
Deprexolet, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909991121051	2014-01-01	2 lata	28,46	30%	9,17

Wortioksetyna (Brintellix®) w leczeniu depresji u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego.

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lerivon, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990157716	2014-01-01	2 lata	11,85	30%	5,42
Lerivon, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909990157822	2014-01-01	2 lata	32,61	30%	13,32
Lerivon, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909990157914	2014-01-01	2 lata	57,23	30%	18,65
Miansec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990796618	2014-01-01	2 lata	9,75	30%	3,32
Miansec, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909990796625	2014-01-01	2 lata	27,09	30%	8,13
Miansec 30, tabl. powł., 30 mg	20 tabl.	5909991124311	2014-01-01	2 lata	19,05	30%	6,19
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	30 tabl.	5909990764242	2014-01-01	2 lata	26,75	30%	8,03
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990883813	2014-01-01	2 lata	9,65	30%	3,22
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	5909990883820	2014-01-01	2 lata	26,75	30%	8,03
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	20 tabl.	5909990883929	2014-01-01	2 lata	18,37	30%	5,51
Miansegen, tabl. powł., 60 mg	30 tabl.	5909991064525	2014-03-01	2 lata	48,53	30%	14,56
227.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory MAO -moklobemid							
Substancja czynna: Moclobemidum							
Aurorix, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	5909990094813	2014-01-01	2 lata	23,72	30%	11,72
Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30 tabl.	5909990419814	2014-01-01	2 lata	50,87	30%	26,86
Mobemid, tabl. powł., 150 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990966813	2014-01-01	2 lata	17,15	30%	5,15
Moklar, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	5909990953714	2014-01-01	2 lata	17,15	30%	5,15

Spis tabel

Tab. 1. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją.	17
Tab. 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.	27
Tab. 3. Dawkowanie wortioksetyny (Brintellix®) w szczególnych grupach pacjentów.	28
Tab. 4. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia wortioksetyną (Brintellix®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	34
Tab. 5. Charakterystyka produktu leczniczego Alventa®.	39
Tab. 6. Dawkowanie wenlafaksyny w szczególnych grupach pacjentów.	41
Tab. 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia wenlafaksyną (Alventa®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	50
Tab. 8. Charakterystyka produktu leczniczego Valdoxan®.	54
Tab. 9. Dawkowanie agomelatyny (Valdoxan®) w szczególnych grupach pacjentów.	55
Tab. 10. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia agomelatyną (Valdoxan®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	60
Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego Miravil®.	62
Tab. 12. Dawkowanie sertraliny (Miravil®) w szczególnych grupach pacjentów.	63
Tab. 13. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia sertralina (Miravil®) według Charakterystyki Produktu Leczniczego.	73
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla wortioksetyny (Brintellix®), stan na 2015.02.13.	79
Tab. 15. Kontekst kliniczny według schematu PICO.	81

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009;
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2014 z dnia 31 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Valdoxan (agomelatyna) we wskazaniu leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/027/SRP/U_12_17_7_140331_stanowisko_110_Valdoxan_w_ref.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.25;
3. All Wales Medicines Strategy Group. Vortioxetine (Brintellix®).
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1199>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
4. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Third Edition.
http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf; ostatni dostęp: 2015.02.13;
5. Anderson, I.M., Ferrier, I.N., Baldwin, E.C., et al. (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 22(4):343-396; <http://www.bap.org.uk/pdfs/antidepressants.pdf>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
6. Bauer M, Pfennig A, Severus E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World Journal of Biological Psychiatry* 2013;14:334-85;
7. Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine* 9:90;
8. CADTH http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0402_Trintellix.pdf; ostatni dostęp: 2015.02.13;
9. Danish Health and Medicines Authority. Brintellix®.
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
10. Drózdź, W., Wojnar, M., Araszkiwicz, A., et al. (2007). Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. *Wiadomości Lekarskie* LX(3-4):109-113;

11. DSM-IV-TR Criteria for Major Depressive Episode and Major Depressive Disorder, Diagnosis of Depression,
<http://alerecares.com/pl/MultiSiteIncludes/PDF/pdfs/Depression%20Guideline%20Summary%2003-11.pdf>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
12. Dudek D. (2007). Leczenie epizodu depresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 1:11-15; http://fpn.ipin.edu.pl/aktualne/2007/1/t23z1_2.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.19;
13. European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego Brintellix®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.19;
14. European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego Cymbalta®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.25;
15. European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego Valdoxan®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.25;
16. Ferrari A.J., et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med.* Nov 2013; 10(11);
17. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2013. Warszawa 2013;
18. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf; ostatni dostęp: 2014.09.29;
19. Grabski, B., Dudek, D. Współwystępowanie zaburzeń osobowości, zaburzeń lękowych i uzależnień z zaburzeniami nastroju w populacji polskiej – analiza wyników rejestru epidemiologicznego. Część I: Dane epidemiologiczne wraz z analizą związku wybranych zmiennych z rodzajem współwystępujących zaburzeń nastroju.
<http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjA-A&url=http%3A%2F%2Fwww.sanofi.pl%2F%2Fpl%2Fpl%2Fdownload.jsp%3Ffile%3D8451D4D8-C76C-489A-804F-029FAA991AB7.pdf&ei=8BApVODGE6u5ygO35IG4Cg&usg=AFQjCNEtOSceF88unKcOedltCB72zuJsGg&bvm=bv.76247554,d.bGQ&cad=rja>; ostatni dostęp: 2014.09.24;

20. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia. Zakłady Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej. Rocznik Statystyczny 2009.
http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/title.html; ostatni dostęp: 2014.09.29;
21. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013;
22. Kennedy, S.H., Lam, R.W., Parikh, S.V., et al. (2009). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Journal of Affective Disorders* 117:S1–S64.
<http://www.canmat.org/resources/CANMAT%20Depression%20Guidelines%202009.pdf>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
23. Kozubski, W., Araszkiwicz, A., Wojnar, M., et al. (2003). Prevalence of depression in neurological outpatients. DEPEND study. [Abstrakt] *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 37(Suppl. 1):9-21;
24. Krawczyk, P. (2014). Depresja w praktyce lekarza POZ – diagnostyka i farmakoterapia. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 10(2):174-189;
25. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10, www.icd10.pl/; ostatni dostęp: 2014.09.18;
26. Ministerstwo Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> ostatni dostęp: 2015.02.13;
27. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl>, ostatni dostęp: 2014.09.11;
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009), Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults, CG90, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90>; ostatni dostęp: 2014.09.22;
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Major depressive disorder - vortioxetine [ID583]. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG351>; ostatni dostęp: 2014.09.25;
30. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-07/first-time-decisions-not-recommend.docx>; ostatni dostęp: 2014.09.25;