

## **Folleto de Información al Profesional**

BRINTELLIX

VORTIOXETINA

5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Elaborado en Dinamarca

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de Brintellix 5 mg contiene Vortioxetina 5 mg equivalente a 6,355 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Glicolato Sódico de Almidón de Papa Tipo A, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 10 mg contiene Vortioxetina 10 mg equivalente a 12,710 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Glicolato Sódico de Almidón de Papa Tipo A, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 15 mg contiene Vortioxetina 15 mg equivalente a 19,065 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Glicolato Sódico de Almidón de Papa Tipo A, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 20 mg contiene Vortioxetina 20 mg equivalente a 25,420 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hiprolosa, Glicolato Sódico de Almidón de Papa Tipo A, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo c.s.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Clasificación ATC: Otros antidepresivos

Código ATC: N06AX26

### **DATOS CLÍNICOS**

#### **Indicaciones terapéuticas**

Brintellix está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos (DSM IV).

#### **Posología y forma de administración**

La dosis inicial y recomendada de Brintellix es de 10 mg de vortioxetina una vez al día en pacientes menores de 65 años.

Según la respuesta individual del paciente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina una vez al día o reducir hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina una vez al día.

Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta antidepresiva.

#### Interrupción del tratamiento

Puede considerarse una reducción gradual de la dosis para evitar la aparición de síntomas de retirada (ver sección Reacciones Adversas). Sin embargo, no hay datos suficientes para ofrecer

recomendaciones específicas sobre un calendario de disminución progresiva para los pacientes tratados con Brintellix.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario considerar un ajuste de la dosis basándose únicamente en la edad del paciente (ver secciones Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas).

##### *Inhibidores del citocromo P450*

Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con Brintellix (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

##### *Inductores del citocromo P450*

Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis de vortioxetina si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) al tratamiento con Brintellix (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

##### *Población pediátrica*

Brintellix no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 18 años con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia (ver sección Acción terapéutica). La seguridad de Brintellix en pacientes pediátricos se describe en las secciones Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo, Reacciones Adversas y Propiedades farmacodinámicas.

#### Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos se pueden administrar junto con o sin alimentos.

#### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs) o inhibidores selectivos de la MAO-A (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### **Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo**

##### Uso en población pediátrica

Brintellix no se debe utilizar en niños y adolescentes de 7 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por una incidencia mayor de acontecimientos relacionados con el dolor abdominal, y una incidencia mayor de ideación suicida especialmente en adolescentes, en comparación con los adultos (ver secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con antidepresivos se observaron comportamientos suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento opositorista y reacción de ira) con mayor frecuencia que en los individuos tratados con placebo.

##### Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como puede que la mejoría no ocurra durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que tenga lugar dicha

mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar durante las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben vigilar atentamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de estudios clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento se debe acompañar de una supervisión estrecha de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de un cambio de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados de la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida o cambios inusuales de la conducta, y consultar inmediatamente a un médico si aparecen estos síntomas.

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

#### Convulsiones

Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, Brintellix se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con epilepsia inestable (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

#### Síndrome Serotoninérgico(SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

La administración de Brintellix puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), situaciones que podrían ser potencialmente mortales. El riesgo de Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo opiáceos y triptanes), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Los pacientes se deben someter a monitorización para detectar la aparición de cualquier signo o síntoma de Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno (ver secciones Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico incluyen: cambios en el nivel de conciencia (por ejemplo, agitación, alucinaciones, estados de coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos o diarrea). Si esto sucede, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Brintellix e iniciar tratamiento sintomático.

#### Manía/hipomanía

Brintellix se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía y se debe interrumpir su administración en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

#### Agresión/agitación

Los pacientes tratados con antidepresivos, incluida la vortioxetina, también pueden presentar sentimientos de agresión, reacción de ira, agitación e irritabilidad. Se debe vigilar estrechamente el estado del paciente y de su enfermedad. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de

los pacientes) de la necesidad de consultar a un médico si se produce o agrava el comportamiento agresivo o agitado.

#### Hemorragia

Se han notificado de forma rara alteraciones hemorrágicas, como equimosis, púrpura u otros acontecimientos hemorrágicos, como sangrado gastrointestinal o ginecológico con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico (ISRS, IRSN). Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto, y este riesgo también podría ser aplicable potencialmente a la vortioxetina (ver sección Fertilidad, Embarazo y Lactancia). Se recomienda precaución en pacientes tratados con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS)) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), así como en pacientes con tendencia o trastornos hemorrágicos.

#### Hiponatremia

Con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico (ISRS, IRSN), se ha notificado de forma rara hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, pacientes con cirrosis hepática o pacientes tratados de manera simultánea con medicamentos que se sabe causan hiponatremia.

En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con Brintellix e instaurar una intervención médica adecuada.

#### Glaucoma

Con el uso de antidepresivos, incluida la vortioxetina, se ha notificado midriasis. Este efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular y producir un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado. Se recomienda precaución al recetar vortioxetina a pacientes con presión intraocular aumentada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

#### Insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia renal están disponibles (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No es necesario ajustar la dosis en base de la función renal, sin embargo, se debe tener precaución.

#### Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática están disponibles (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). No es necesario ajustar la dosis en base de la función hepática, sin embargo, se debe tener precaución.

#### Brintellix contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación y la subsecuente conjugación del ácido glucurónico. In vitro, las isoenzimas del Citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 y CYP2B6 están involucradas en el metabolismo de la vortioxetina (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

#### Potencial de otros medicamentos para afectar a la vortioxetina

##### *IMAO irreversibles y no selectivos*

Debido al riesgo de Síndrome Serotoninérgico, vortioxetina está contraindicada en combinación con IMAO irreversibles y no selectivos. No se debe iniciar la administración de vortioxetina hasta por lo menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible y no

selectivo. La administración de vortioxetina se debe interrumpir al menos 14 días antes del inicio del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo (ver sección Contraindicaciones).

#### *Inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo (moclobemida)*

La combinación de vortioxetina con un inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo, como la moclobemida, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Si la combinación fuera necesaria, la adición del medicamento debería darse a dosis mínima y bajo estrecha monitorización clínica para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *IMAO reversible y no selectivo (linezolid)*

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolid, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Si la combinación fuera necesaria, el medicamento añadido debe darse a la dosis mínima y bajo una monitorización estrecha del Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Inhibidores de la MAO-B irreversibles y selectivos (selegilina, rasagilina)*

Si bien con los inhibidores de la MAO-B selectivos se prevé un riesgo menor de Síndrome Serotoninérgico que con los inhibidores de la MAO-A, la combinación de vortioxetina con inhibidores de la MAO-B irreversibles, como la selegilina o la rasagilina, se debe administrar con precaución. Si se utilizan de manera simultánea, se debe estrechar la monitorización para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Medicamentos serotoninérgicos*

La administración conjunta de medicamentos con efecto serotoninérgico por ejemplo opiáceos (entre ellos, tramadol) y triptanes (entre ellos, sumatriptán), puede provocar Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Hierba de San Juan (hipérico)*

El uso concomitante de antidepresivos con efecto serotoninérgico y remedios fitoterápicos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas, incluido el Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo*

Los antidepresivos con efecto serotoninérgico pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se utilicen de manera simultánea con otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (por ejemplo, antidepresivos [tricíclicos, ISRS, IRSN), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol] (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Terapia electroconvulsiva (TEC)*

No hay experiencia clínica sobre la administración concomitante de TEC y vortioxetina, por lo que se recomienda precaución.

#### *Inhibidores del Citocromo P450*

La exposición a vortioxetina produjo un aumento de 2,3 veces del área bajo la curva (AUC) al administrar 10 mg/día de vortioxetina conjuntamente con bupropión (un inhibidor potente de la CYP2D6 150 mg dos veces al día) durante 14 días en sujetos sanos. La administración conjunta causó una mayor incidencia de reacciones adversas al añadir bupropión a vortioxetina que al añadir vortioxetina a bupropión. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo,

bupropión, quinidina, fluoxetina o paroxetina) al tratamiento con vortioxetina (ver sección Posología y forma de administración).

Al co-administrar vortioxetina tras 6 días de ketoconazol 400 mg/día (un inhibidor de la CYP3A4/5 y la glucoproteína P) o tras 6 días de fluconazol 200 mg/día (un inhibidor de las CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5) en sujetos sanos, se observó un aumento de 1,3 y de 1,5 veces, respectivamente, del AUC de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis.

No se observó ningún efecto inhibidor de una dosis única de 40 mg de omeprazol (inhibidor de la CYP2C19) sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos.

La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4 y de los metabolizadores pobres de CYP2C9 a CYP2D6 no se ha estudiado específicamente, pero se cree que provocará un aumento de la exposición de la vortioxetina en estos pacientes (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

#### *Inductores del citocromo P450*

Al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg de vortioxetina tras recibir durante 10 días 600 mg/día de rifampicina (un inductor de amplio espectro de las isoenzimas CYP) en sujetos sanos, se observó una disminución del 72% del AUC de vortioxetina. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina o fenitoína) al tratamiento con vortioxetina (ver sección Posología y forma de administración).

#### *Alcohol*

No se observó ningún efecto en la farmacocinética de vortioxetina o etanol y no se observó un deterioro significativo de la función cognitiva respecto del placebo al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg o 40 mg de vortioxetina con una dosis única de etanol (0,6 g/kg) en sujetos sanos. Sin embargo, no se aconseja la ingesta de alcohol durante el tratamiento antidepresivo.

#### *Ácido acetilsalicílico*

Tras la administración de dosis múltiples de 150 mg/día de ácido acetilsalicílico no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos.

#### Potencial de la vortioxetina para afectar a otros medicamentos

##### *Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios*

No se observaron efectos significativos, en comparación con placebo, en los valores de INR, protrombina o concentraciones plasmáticas de warfarina R y S, tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina con dosis estables de warfarina en sujetos sanos. Tampoco se ha observado un efecto inhibidor significativo, en comparación con placebo, sobre la agregación plaquetaria o la farmacocinética del ácido acetilsalicílico o el ácido salicílico al administrar conjuntamente 150 mg/día de ácido acetilsalicílico tras recibir dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, como con otros medicamentos serotoninérgicos, se debe tener precaución al combinar la vortioxetina con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios orales o medicamentos utilizados para aliviar el dolor (p. ej., ácido acetilsalicílico [AAS] o AINE), debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia atribuible a una interacción farmacodinámica (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### Potencial de interacciones farmacocinéticas

##### *Sustratos del citocromo P450*

*In vitro*, la vortioxetina no mostró ningún potencial relevante para la inhibición o inducción de las isoenzimas del citocromo P450 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Tras la administración de dosis múltiples de vortioxetina, no se observó un efecto inhibitor en sujetos sanos sobre las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamida, S-warfarina), CYP1A2 (cafeína) o CYP2D6 (dextrometorfano).

No se observaron interacciones farmacodinámicas. No se observó deterioro significativo de la función cognitiva respecto a placebo con vortioxetina tras la administración conjunta con una dosis única de 10 mg de diazepam. No se observaron efectos significativos, respecto placebo, en los niveles de hormonas sexuales después de la administración conjunta de vortioxetina con el anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

#### *Litio y triptófano*

No se observó un efecto clínico relevante durante la exposición en estado estacionario a litio tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, se han notificado casos de potenciación de los efectos al administrar antidepresivos con efecto serotoninérgico junto con litio o triptófano; por lo que, el uso concomitante de vortioxetina con estos medicamentos se debe realizar con precaución.

#### *Interferencia con pruebas toxicológicas en orina*

Se han notificado resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos en orina para determinar la presencia de metadona en pacientes que tomaban vortioxetina. Se recomienda precaución a la hora de interpretar resultados positivos de pruebas toxicológicas en orina, y debe considerarse su confirmación mediante una técnica analítica alternativa (por ejemplo, métodos cromatográficos).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratogénicos de la vortioxetina, pero se han observado efectos sobre el peso del feto y retraso en la osificación (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Los siguientes síntomas pueden aparecer en recién nacidos de madres que han utilizado medicamentos serotoninérgicos en las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos tanto a los efectos de la retirada como a un exceso de la actividad serotoninérgica. En la mayoría de los casos, estas complicaciones aparecieron inmediatamente o poco tiempo después (menos de 24 horas) del parto.

Los datos epidemiológicos indican que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) en el recién nacido. Aunque no se han realizado estudios sobre la asociación entre HPPN y el tratamiento con vortioxetina, no se puede descartar este posible riesgo teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de las concentraciones de serotonina).

Brintellix solo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan el riesgo potencial para el feto.

Los datos observacionales han demostrado un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a un ISRS o IRSN en el mes previo al parto. Aunque no se dispone de estudios en los que se haya analizado una asociación entre el tratamiento con vortioxetina y la

hemorragia posparto, existe un posible riesgo, tomando en consideración el mecanismo de acción relacionado (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran excreción de vortioxetina/metabolitos de vortioxetina en leche. Se espera que la vortioxetina se excrete en la leche materna (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

No se puede excluir un riesgo en lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de iniciar el tratamiento con Brintellix tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, no han mostrado ningún efecto de la vortioxetina sobre la fertilidad, la calidad del esperma o el apareamiento (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se ha observado una reducción significativa, respecto del placebo, en la capacidad de conducción, en la función cognitiva u otras habilidades psicomotoras (utilizando diversas pruebas neuropsicológicas) cuando pacientes sanos fueron administrados con una única y múltiple dosis de 10 mg/día de vortioxetina. Sin embargo, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas peligrosas.

#### **Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue náuseas. Las reacciones adversas fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas, ocurrieron con más frecuencia en mujeres que en hombres.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema inmunológico	No conocido*	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida*	Hiperprolactinemia, en algunos casos asociada a galactorrea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Bruxismo
	Frecuencia no conocida*	Insomnio
	Frecuencia no conocida*	Agitación, agresión (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos
	Poco frecuentes	Temblor
	No conocido*	Síndrome de serotonina Cefalea, Acatisia, Bruxismo, Trismus, Síndrome de piernas inquietas
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa
	Rara	Midriasis (que puede producir glaucoma agudo de ángulo estrecho; ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	No conocido*	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, hemorragia gastrointestinal o vaginal)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos, Dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluyendo Prurito generalizado Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	No conocido*	Angioedema; Urticaria, Sarpullido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida*	Síndrome de retirada

\*Basado en casos reportados luego de la comercialización.

#### *Población pediátrica*

Se trató con vortioxetina a un total de 304 niños de 7 a 11 años y 308 adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, respectivamente. En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por una incidencia mayor de acontecimientos relacionados con el dolor abdominal, y una incidencia mayor de ideación suicida, especialmente en adolescentes en comparación con los adultos (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Se realizaron dos estudios de extensión abiertos a largo plazo con dosis de vortioxetina de 5 a 20 mg/día, y con una duración del tratamiento de 6 meses (N = 662) y 18 meses (N = 94), respectivamente. En general, el perfil de seguridad y tolerabilidad de vortioxetina en la población pediátrica tras su uso a largo plazo fue comparable al observado tras su uso a corto plazo.

#### *Disfunción sexual*

En estudios clínicos, la disfunción sexual fue evaluada usando la escala ASEX (Escala de experiencia sexual de Arizona). Dosis de 5 a 15 mg no mostraron diferencia respecto a placebo. De todas formas, la dosis de vortioxetina de 20 mg se asoció con un incremento en disfunción sexual (TESD) (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). En el contexto posterior a la

comercialización se han notificado casos de disfunción sexual con dosis de vortioxetina inferiores a 20 mg.

#### *Síntomas al interrumpir el tratamiento con vortioxetina*

En los estudios clínicos, se evaluaron sistemáticamente los síntomas de retirada tras el cese brusco del tratamiento con vortioxetina. No hubo diferencias clínicamente relevantes con respecto al placebo en la incidencia o la naturaleza de los síntomas de retirada tras el tratamiento con vortioxetina. (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Se han notificado casos que describen síntomas de retirada en el contexto posterior a la comercialización y han incluido síntomas como mareos, cefalea, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, sensación de descarga eléctrica), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), náuseas y/o vómitos, ansiedad, irritabilidad, agitación, fatiga y temblor. Estos síntomas pueden aparecer durante la primera semana tras la interrupción del tratamiento con vortioxetina.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### **Sobredosis**

La ingestión de vortioxetina en ensayos clínicos en el margen de dosis de 40 a 75 mg ha provocado un empeoramiento de las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo postural, diarrea, molestia abdominal, prurito generalizado, somnolencia y rubefacción.

La experiencia posterior a la comercialización se refiere principalmente a sobredosis de vortioxetina de hasta 80 mg. En la mayoría de los casos, no se reportaron síntomas o síntomas leves. Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron náuseas y vómitos.

Existe una experiencia limitada con sobredosis de vortioxetina por encima de 80 mg. Después de dosis dos veces mayores que el rango de dosis terapéutica, se reportaron eventos de convulsiones y síndrome de serotonina.

En caso de sobredosis se deben tratar los síntomas clínicos y someter a una monitorización adecuada. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción de la vortioxetina está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Datos no clínicos indican que la vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>1B</sub>, un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> y un inhibidor del transportador de la 5-HT, que conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA y los sistemas del glutamato. Esta actividad multimodal se considera responsable de los efectos antidepresivos y ansiolíticos, como la mejoría de la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria observada con vortioxetina en estudios con animales. Además, un estudio no-clínico sobre el comportamiento en animales machos indica que la vortioxetina no induce la disfunción sexual. Sin embargo, se desconoce la contribución exacta de las dianas individuales al perfil farmacodinámico observado y se debe tener precaución cuando se extrapolan directamente los datos de animales a humanos.

En humanos, se han llevado a cabo dos estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) utilizando ligandos del transportador de la 5-HT ( $^{11}\text{C}$ -MADAM o  $^{11}\text{C}$ -DASB) para cuantificar la ocupación del transportador de la 5-HT en el cerebro a distintos niveles de dosis. La ocupación media del transportador de la 5-HT en las regiones específicas de interés fue de aproximadamente el 50% con una dosis de 5 mg/día, del 65% con una dosis de 10 mg/día y superior al 80% con una dosis de 20 mg/día.

La vortioxetina ha mostrado efectos clínicos antidepresivos con ocupación de los transportadores de 5-HT tan baja como del 50 %.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de la vortioxetina en un programa clínico que incluyó a más de 6.700 pacientes, de los cuales más de 3.700 fueron tratados con vortioxetina en estudios a corto plazo ( $\leq 12$  semanas) sobre el trastorno depresivo mayor (TDM). Se han llevado a cabo doce estudios doble ciego, controlados con placebo, con dosis fijas y de 6-8 semanas de duración para investigar la eficacia a corto plazo de la vortioxetina en el trastorno depresivo mayor en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada). La eficacia de vortioxetina se demostró en 9 de los 12 estudios, demostrado por el mejoramiento en la Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o la Escala de evaluación de la depresión de Hamilton de 24 ítems (HAM-D<sub>24</sub>) y respaldada por la relevancia clínica evidenciada por la proporción de pacientes respondedores al tratamiento y de pacientes que presentaron remisión y por la mejoría en la puntuación en la Escala de impresión clínica global (CGI-I). La eficacia de la vortioxetina fue mayor con el aumento de la dosis.

Además, la vortioxetina, en el rango de dosis de 5 - 20 mg/día, mostró eficacia en el amplio abanico de síntomas de la depresión (evaluados por la mejoría en las puntuaciones de todos los ítems individuales de MADRS) y sobre los síntomas de ansiedad asociado a la depresión (evaluados utilizando la escala total de HAM-A).

#### *Mantenimiento*

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas. Los pacientes en remisión tras un periodo de tratamiento inicial abierto de 12 semanas con vortioxetina fueron aleatorizados para recibir 5 o 10 mg/día de vortioxetina o placebo, y se hizo seguimiento para detectar las recaídas durante un periodo doble ciego de al menos 24 semanas (de 24 a 64 semanas). La vortioxetina fue superior a placebo ( $p = 0,004$ ) en la variable principal de eficacia, el tiempo hasta la recaída del trastorno depresivo mayor (TDM), con un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de 2,0; es decir, el riesgo de recaídas fue dos veces mayor en el grupo placebo que en el grupo vortioxetina.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En el estudio de 8 semanas doble ciego, controlado con placebo, a dosis fijas en pacientes con depresión de edad avanzada ( $\geq 65$  años), la vortioxetina a una dosis de 5 mg/día fue superior a placebo, basándose en la mejoría en las puntuaciones totales de las escalas MADRS y HAM-D<sub>24</sub>. En el rango de dosis de 5 a 20 mg/día de vortioxetina, la eficacia y la tolerabilidad en pacientes ancianos estuvo en línea con los resultados en la población adulta.

#### *Pacientes con depresión grave o con niveles altos de síntomas de ansiedad*

En pacientes con depresión grave (puntuación total basal en la escala MADRS  $\geq 30$ ) y en pacientes deprimidos con niveles altos de síntomas de ansiedad (puntuación total basal en la escala HAM-A  $\geq 20$ ) vortioxetina también demostró eficacia en los estudios a corto plazo en adultos. En el estudio dedicado a pacientes de edad avanzada, vortioxetina fue también efectivo en estos pacientes.

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró también en esta población de pacientes en el estudio a largo plazo de prevención de recaídas.

### *Pacientes con inadecuada respuesta al tratamiento con ISRS / IRSN*

La eficacia de vortioxetina 10 o 20 mg/día fue demostrada en un estudio comparativo, doble ciego, de dosis flexibles, de 12 semanas de duración versus agomelatina 25 o 50 mg/día en pacientes con TDM que habían rotado el tratamiento antidepresivo después de una inadecuada respuesta a un ISRS / IRSN. Vortioxetina fue mejor de forma estadísticamente significativa que agomelatina tal como se evaluó por la mejoría en la puntuación total de la MADRS y respaldado por la relevancia clínica que se demostró por la proporción de pacientes respondedores y que remiten y la mejoría en la CGI-I y en la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS).

### *Disfunción cognitiva en depresión*

En un estudio de corto plazo en pacientes ancianos ( $\geq 65$  años de edad) con TDM, la vortioxetina (5 mg/día) demostró efectos positivos respecto del placebo sobre las pruebas neuropsicológicas de la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la atención, la prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST, sigla en inglés), y sobre la prueba de aprendizaje y memoria, el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), en inglés), donde la duloxetine fue la referencia activa separada del placebo solamente para el RAVLT.

Además, la vortioxetina fue superior al placebo en un rango de pruebas neuropsicológicas que involucraron los procesos cognitivos mencionados arriba en un estudio en TDM en adultos ( $< 65$  años de edad). La vortioxetina (10 y 20 mg/día) fue superior al placebo en la medición del resultado primario, una puntuación de cognición integrada compuesta por 2 pruebas neuropsicológicas, la DSST y la RAVLT. Se observó una mejora del desempeño en todas las medidas secundarias del desempeño cognitivo y sobre el resultado de la función cognitiva reportada por el paciente. En ambos estudios, el efecto de la vortioxetina fue principalmente un efecto independiente sobre el rendimiento cognitivo que un efecto indirecto consecuencia de la mejora de los síntomas depresivos.

### *Calidad de vida relacionada a la salud y estado general de funcionamiento*

La vortioxetina fue superior al placebo respecto de la calidad de vida relacionada a la salud, evaluado utilizando el cuestionario de salud mental SF-36 y el cuestionario de calidad de vida, satisfacción y placer y la puntuación de satisfacción con la vida. Esto estuvo respaldado por las mejoras clínicamente relevantes en la valoración global de la salud, medida utilizando el EQ-5D (índice EuroQol) y en el funcionamiento total utilizando la puntuación global de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) evaluado en el ámbito laboral, en la vida social y de familia versus placebo o con el comparador activo (agomelatina). Además, los efectos superiores respecto del placebo sobre la calidad de vida en relación a la salud se mantuvieron en el estudio de largo plazo de prevención de las recaídas.

### *Tolerabilidad y seguridad*

Se ha establecido la seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina en estudios a corto y largo plazo en el rango de dosis de entre 5 y 20 mg/día. Para obtener información sobre reacciones adversas, ver sección Reacciones adversas.

La vortioxetina no aumentó la incidencia de insomnio o somnolencia en comparación con placebo.

En estudios clínicos controlados con placebo a corto y largo plazo, se evaluaron sistemáticamente los posibles síntomas de retirada tras la suspensión repentina del tratamiento con vortioxetina. No se observaron diferencias clínicamente relevantes con placebo en la incidencia o naturaleza de los síntomas de retirada tras el tratamiento a corto (6-12 semanas) o largo plazo (24-64 semanas) con vortioxetina.

La incidencia de reacciones adversas de índole sexual autodenunciadas fue baja y parecida a la de placebo en estudios clínicos a corto y largo plazo con vortioxetina. En los estudios que utilizaron la Escala de experiencia sexual de Arizona (ASEX), la incidencia de disfunción sexual surgida

durante el tratamiento (TESD, sigla en inglés) y la puntuación total en la escala ASEX no mostraron diferencias clínicamente relevantes con el placebo en los síntomas de disfunción sexual a las dosis de 5 - 20 mg/día de vortioxetina; sin embargo, dosis más altas fueron asociadas con un incremento numérico en TESSD.

La vortioxetina no tuvo ningún efecto, en comparación con placebo, sobre el peso corporal, la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea en los estudios clínicos a corto y largo plazo. No se observaron cambios clínicamente significativos en la evaluación de las funciones hepática o renal en los estudios clínicos.

La vortioxetina no ha mostrado ningún efecto clínicamente significativo sobre los parámetros ECG, incluidos los intervalos QT, QTc, PR y QRS, en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). En un estudio exhaustivo del intervalo QTc realizado en sujetos sanos con dosis de hasta 40 mg al día, no se observó potencial de prolongación del intervalo QTc.

#### *Población pediátrica*

Se han realizado dos estudios de eficacia y seguridad a corto plazo, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fija (vortioxetina 10 mg/día y 20 mg/día) y con referencia activa (fluoxetina); uno en niños de 7 a 11 años con TDM y otro en adolescentes de 12 a 17 años con TDM. Los estudios incluyeron un periodo de preinclusión simple ciego con placebo de 4 semanas con intervención psicosocial estandarizada (pacientes tratados en el estudio en niños N = 677, estudio en adolescentes N = 777); solo se aleatorizó a los pacientes no respondedores del periodo de preinclusión (estudio en niños N = 540, estudio en adolescentes N = 616).

En el estudio realizado en niños de 7 a 11 años, el efecto promedio de las dos dosis de vortioxetina, de 10 y 20 mg/día, no fue estadísticamente diferente del placebo según la puntuación total de la escala de calificación de la depresión infantil revisada (CDRS-R, por sus siglas en inglés) en la semana 8; ni lo fue la referencia activa (fluoxetina 20 mg/día) ni las dosis individuales de vortioxetina (10 y 20 mg/día) que mostraron una diferencia nominalmente significativa con respecto al placebo. En general, el perfil de acontecimientos adversos de vortioxetina en niños fue similar al observado en adultos, excepto por la mayor incidencia de dolor abdominal notificado en niños. La interrupción debida a acontecimientos adversos fue del 2,0 % en los pacientes tratados con vortioxetina 20 mg/día, del 1,3 % en los tratados con vortioxetina 10 mg/día, del 0,7 % en los tratados con placebo y no hubo interrupciones en los tratados con fluoxetina. Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en los grupos de tratamiento con vortioxetina fueron náuseas, cefalea, vómitos, mareos y dolor abdominal. La incidencia de náuseas, vómitos y dolor abdominal fue mayor en los grupos de vortioxetina que en el de placebo. Se notificaron ideación y comportamiento suicida como acontecimientos adversos durante el periodo de preinclusión simple ciego de 4 semanas (placebo 2/677 [0,3 %]) y durante el periodo de tratamiento de 8 semanas (vortioxetina 10 mg/día 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). Además, se notificó el acontecimiento «pensamientos suicidas activos inespecíficos» en la C-SSRS en 5 pacientes durante el periodo de tratamiento de 8 semanas (vortioxetina 20 mg/día 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] y fluoxetina 3/82 [3,7 %]). La ideación y el comportamiento suicida medidos por la escala de calificación de la gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés) fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

En el estudio realizado en adolescentes de 12 a 17 años, ni la vortioxetina 10 mg/día ni 20 mg/día fue estadísticamente superior al placebo basándose en la puntuación total de la escala de calificación de la depresión infantil revisada (CDRS-R, por sus siglas en inglés). La referencia activa (fluoxetina 20 mg/día) se separó estadísticamente del placebo en la puntuación total de la CDRS-R. En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por incidencias mayores notificadas en adolescentes que en adultos de dolor abdominal e ideación suicida. La interrupción del tratamiento debida a acontecimientos adversos (principalmente ideación suicida, náuseas y vómitos) fue máxima en pacientes tratados con vortioxetina 20 mg/día (5,6%) en comparación con vortioxetina 10 mg/día (2,7%), fluoxetina

(3,3%) y placebo (1,3%). Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en los grupos de tratamiento con vortioxetina fueron náuseas, vómitos y cefalea. Se notificaron ideación y comportamiento suicida como acontecimientos adversos tanto durante el período de preinclusión simple ciego de 4 semanas (placebo 13/777 [1,7%]) como durante el período de tratamiento de 8 semanas (vortioxetina 10 mg/día 2/147 [1,4%], vortioxetina 20 mg/día 6/161 [3,7%], fluoxetina 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). La ideación y el comportamiento suicida medidos por C-SSRS fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

Brintellix no se debe utilizar en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con trastorno depresivo mayor (ver sección Posología y forma de administración).

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La vortioxetina se absorbe lentamente, ero bien tras la administración oral, y la concentración plasmática máxima se alcanza entre 7 y 11 horas. Tras dosis múltiples de 5, 10 o 20 mg/día, se observaron valores medios de la  $C_{max}$  de 9 a 33 ng/ml. La biodisponibilidad absoluta es del 75%. No se observó ningún efecto de los alimentos sobre la farmacocinética (ver sección Posología y forma de administración).

### Distribución

El volumen medio de distribución ( $V_{ss}$ ) es de 2.600 l, lo que indica una amplia distribución extravascular. La vortioxetina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (del 98 al 99%) y esta unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de vortioxetina.

### Biotransformación

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, primariamente a traves de la oxidación y posterior conjugación con ácido glucurónico.

In vitro, las isoenzimas del Citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, y CYP2B6 están involucradas en el metabolismo de la vortioxetina.

No se ha observado in vitro un efecto inhibitor o inductor de la vortioxetina en los estudios de interacción fármaco-fármaco sobre las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5. La vortioxetina es un sustrato e inhibidor débil de P-gp.

El principal metabolito de la vortioxetina es farmacológicamente inactivo.

### Eliminación

La vida media de eliminación y el aclaramiento oral son 66 horas y 33 l/h, respectivamente. Aproximadamente 2/3 de los metabolitos inactivos de la vortioxetina se eliminan por la orina y 1/3 aproximadamente por las heces. Sólo se eliminan por las heces cantidades insignificantes de vortioxetina. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 2 semanas aproximadamente.

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética es lineal e independiente del tiempo en el rango de dosis estudiado (de 2,5 a 60 mg/día).

De acuerdo con la vida media, el índice de acumulación es de entre 5 y 6 según el  $AUC_{0-24h}$  obtenido tras dosis múltiples de 5 a 20 mg/día.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

En sujetos sanos de edad avanzada ( $\geq 65$  años;  $n = 20$ ), la exposición a vortioxetina aumentó hasta un 27% ( $C_{max}$  y AUC) en comparación con los sujetos control jóvenes y sanos ( $\leq 45$  años de edad) tras dosis múltiples de 10 mg/día. No es necesario un ajuste de dosis (ver sección Posología y forma de administración). Sin embargo, se recomienda precaución cuando se prescriban dosis mayores a 10 mg/día a pacientes de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal*

Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, la insuficiencia renal estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (leve, moderada o grave;  $n = 8$  por grupo) causó aumentos moderados de la exposición (hasta el 30%) en comparación con los controles sanos emparejados. En pacientes con

enfermedad renal terminal, solo se perdió una pequeña fracción de vortioxetina durante la diálisis (el AUC y la  $C_{max}$  fueron un 13% y un 27% inferiores, respectivamente;  $n = 8$ ) tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis en base de la función renal; sin embargo, se debe tener precaución (ver sección Advertencias y de Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética en sujetos ( $N = 6-8$ ) con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh Criterios A, B o C, respectivamente) se comparó con voluntarios sanos. Después de dosis de 10 o 5 mg, los cambios en el AUC fueron menores del 10% en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, y un 44% más en aquellos con insuficiencia hepática grave, mientras que la  $C_{max}$  fue un 24% menor.

No es necesario ajustar la dosis en función de la función hepática, sin embargo, se debe tener precaución (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

#### *Metabolizadores lentos de CYP2D6*

La concentración plasmática de vortioxetina fue aproximadamente dos veces superior en los metabolizadores lentos de la CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. En presencia de inhibidores potentes de la CYP3A4/2C9, la exposición puede potencialmente ser mayor (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En lo que respecta a todos los pacientes, se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual del paciente (ver sección Posología y forma de administración).

#### *Población pediátrica*

Se caracterizó la farmacocinética de la vortioxetina en pacientes pediátricos con trastorno depresivo mayor tras la administración oral de 5 a 20 mg una vez al día mediante análisis de modelado poblacional basado en datos de un estudio farmacocinético (7 a 17 años) y dos estudios de eficacia y seguridad (7 a 17 años). La farmacocinética de la vortioxetina en pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración de vortioxetina en los estudios de toxicidad general en ratones, ratas y perros se asoció principalmente a signos clínicos relacionados con el SNC; éstos incluyeron salivación (rata y perro), dilatación pupilar (perro) y un incidente de convulsiones en cada uno de los dos perros en el programa general de estudios de toxicidad. Se estableció un nivel sin efecto para las convulsiones con el correspondiente margen de seguridad de 5, considerando la dosis terapéutica máxima recomendada de 20 mg/día. La toxicidad en el órgano diana se delimitó a los riñones (rata) y el hígado (ratón y rata). Los cambios en el riñón en ratas (glomerulonefritis, obstrucción tubular renal, material cristalino en el túbulo renal) y en el hígado de ratones y ratas (hipertrofia hepatocelular, necrosis de los hepatocitos, hiperplasia del conducto biliar, material cristalino en los conductos biliares) se observaron a exposiciones de más de 10 veces (ratones) y más de 2 veces (ratas) la exposición humana a la dosis terapéutica máxima recomendada de 20 mg/día. Estos hallazgos fueron atribuidos sobre todo a la obstrucción específica de roedores de los túbulos renales y las vías biliares respectivamente por sustancias cristalinas relacionadas con la vortioxetina, y se consideró de riesgo bajo en humanos.

La vortioxetina no fue genotóxica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Basándose en los resultados de estudios convencionales de carcinogenicidad de 2 años en ratones y ratas, se considera que la vortioxetina no supone un riesgo de carcinogenicidad en humanos.

La vortioxetina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la conducta de apareamiento, los órganos reproductivos o la morfología y motilidad del esperma en ratas. La vortioxetina no fue teratogénica en ratas o conejos, aunque se observó toxicidad reproductiva en términos de efectos sobre el peso fetal y retraso en la osificación en exposiciones de más de 10 veces la exposición humana a la dosis terapéutica máxima de 20 mg/día. Se observaron efectos similares en el conejo en exposición subterapéutica.

En un estudio prenatal y posnatal en ratas, la vortioxetina se asoció a un aumento de la mortalidad de las crías, una menor ganancia de peso corporal y un retraso en el desarrollo de las crías a dosis que no provocaron toxicidad materna y con exposiciones asociadas parecidas a las alcanzadas en humanos tras la administración de 20 mg/día de vortioxetina (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

En estudios de toxicidad juvenil en ratas, todos los hallazgos relacionados con el tratamiento con vortioxetina fueron coherentes con los obtenidos en animales adultos.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

### **Condiciones de almacenamiento**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento. Se recomienda conservar en su envase original a no más de 30°C.

Al igual que otros medicamentos mantener fuera del alcance de los niños.

**Brintellix** 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg se presenta en envases conteniendo desde 7 a 98 comprimidos recubiertos (no todas las presentaciones podrían ser comercializadas).

Elaborado por: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dinamarca.

### *Chile:*

Fabricado, procedente y en uso de licencia de H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Dinamarca.

Importado por Lundbeck Chile Farmacéutica Limitada.

Distribuido por Novofarma Service S.A., Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, por cuenta de Lundbeck Chile Farmacéutica Limitada.

5 mg: Reg. ISP N° F-21179

10 mg: Reg. ISP N° F-21180

15 mg: Reg. ISP N° F-21181

20 mg: Reg. ISP N° F-21182

### **R=Receta Simple**

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)