

HISTORIAS COMPLETAS

COMPLETANDO EL PUZZLE DE LA DEPRESIÓN

CAP.4

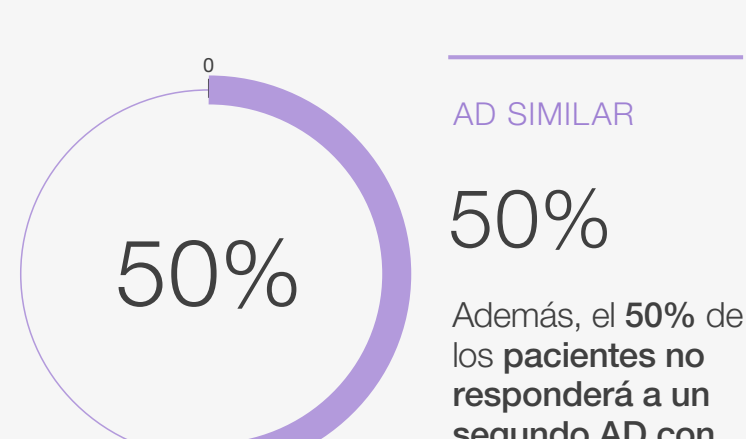
ÁLVARO, MÁS PERSONALIZADO.
RECIÉN INCORPORADO AL MERCADO LABORAL. ÁLVARO EXPLICA CÓMO LA DECISIÓN DE SU MÉDICO DE SUBIRLE LA DOSIS HA CAMBIADO POR COMPLETO SU ACTITUD. SU HISTORIA EN LUNDBECKACADEMY.COM

Dosis altas de **Brintellix®** han mostrado una mayor respuesta clínica.¹

Entre el 30% y el 40% de los pacientes no responderán de manera suficiente al tratamiento en primera línea.²

El aumento de dosis puede ser una opción para estos pacientes

EL AUMENTO DE DOSIS PUEDE SER UNA OPCIÓN PARA ESTOS PACIENTES



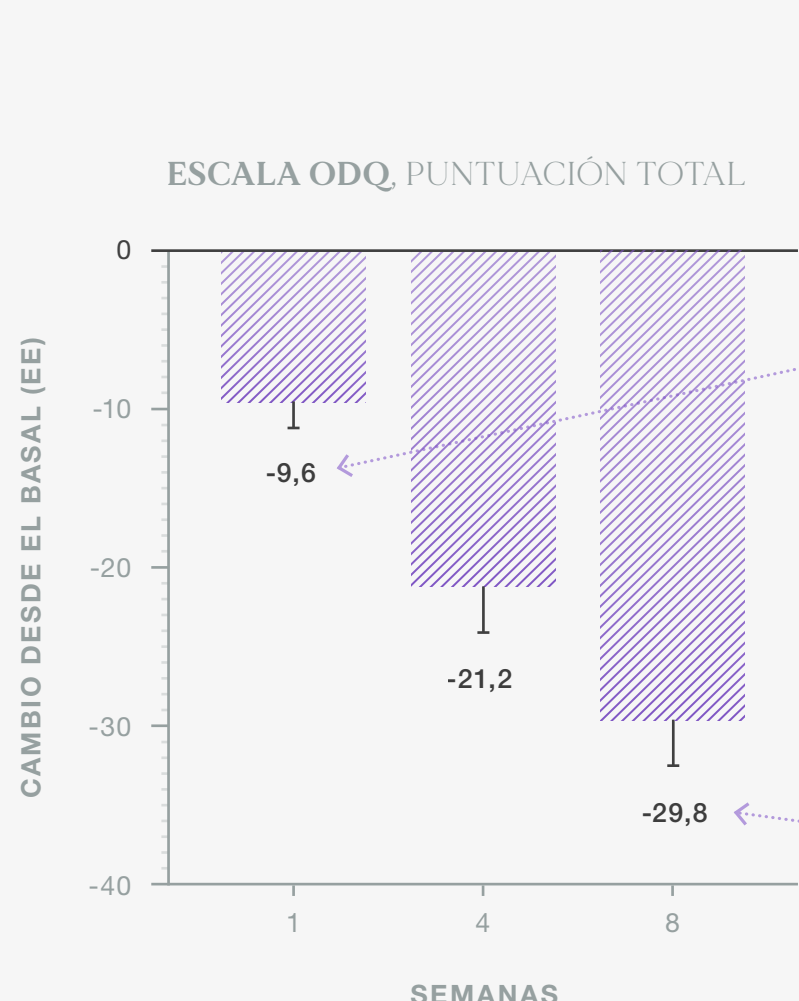
El estudio COMPLETE ha evaluado la eficacia de **Brintellix® 10-20mg/día** en diferentes aspectos del TDM.⁵

Escalado de dosis



El 50% de los pacientes fue tratado con una dosis de 20mg/día.

El **embotamiento emocional mejoró** desde la **primera semana** y siguió mejorando en la semana 4 y 8 después de iniciar el tratamiento.



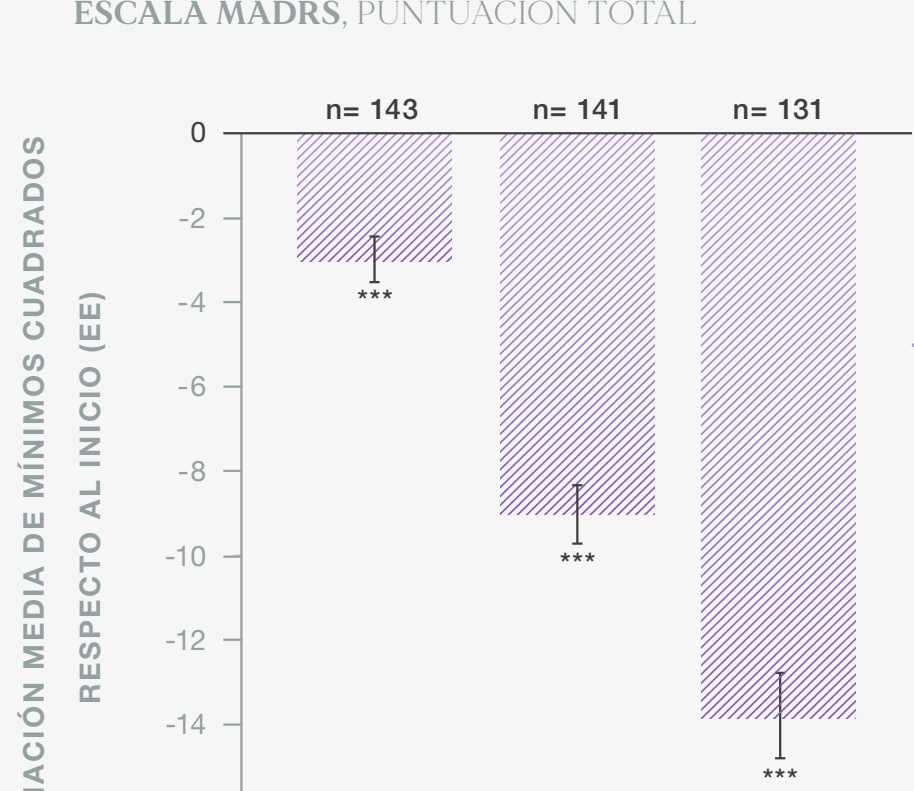
REDUCCIÓN EN EL EMBOTAMIENTO
↓9,6

REDUCCIÓN TOTAL EN EL EMBOTAMIENTO
↓29,8

Los **síntomas depresivos mejoraron progresivamente** durante las **8 semanas** de tratamiento.

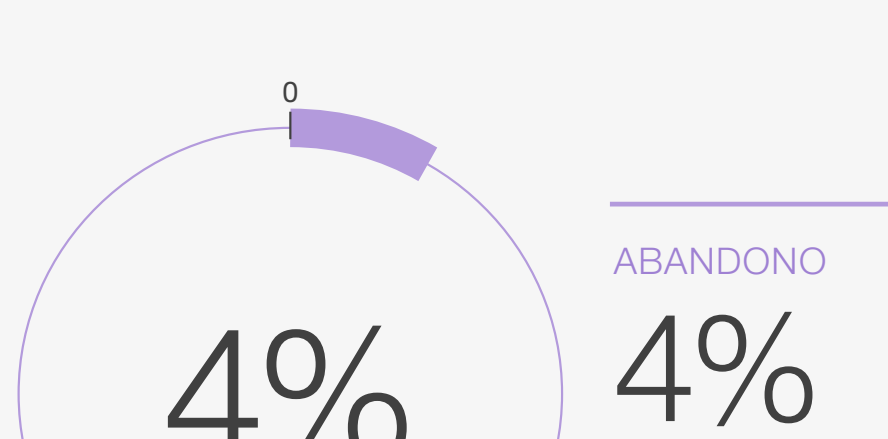
SE PRODUJO UNA **MEJORA EN LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS**

ESCALA MADRS, Puntuación Total



ESCALA MADRS: Puntuación Total
↓13,8

Brintellix® fue bien tolerado y los resultados de seguridad coincidieron con su perfil de tolerabilidad conocido.



Brintellix® ofrece eficacia a diferentes dosis para pacientes con síntomas graves sin aumentar los efectos adversos.

ESCALA ODQ

↓9,6

reducción que implica la mejora del embotamiento emocional desde la primera semana.

ESCALA ODQ

↓29,8

reducción que implica la mejora del embotamiento emocional en 8 semanas.

ESCALA MADRS

↓13,8

mejora de los **síntomas depresivos** a las 8 semanas.



AD: antidepressivo; IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MoA: mecanismo de acción; ODQ: Oxford Depression scale; SDS: Sheehan Disability Scale; TDM: trastorno depresivo mayor.
1. Ficha técnica Brintellix®, Lundbeck S.A.; 2. Bauer M, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017 Sep;21(3):166-176; 3. Furukawa TA, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019 Jul;6(7):601-609; 4. Baldwin DS, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. J Affect Disord. 2016 Dec;206:140-150; 5. Fagioli A, et al. Poster presentado en EGNP 2020 Virtual, póster 332.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película. Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 5 mg de vortioxetina. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 10 mg de vortioxetina. Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 15 mg de vortioxetina. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 20 mg de vortioxetina. Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución. Cada ml de solución contiene vortioxetina (D,L)-lactato equivalente a 20 mg de vortioxetina. Cada gota contiene vortioxetina (D,L)-lactato equivalente a 1 mg de vortioxetina. Excipiente(s) con

efecto conocido: Cada gota contiene 4,25 mg de etanol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color rosa y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "5" en la otra. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color amarillo y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "10" en la otra. Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color naranja y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "15" en la otra. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color rojo y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "20" en la otra. Gotas orales en solución: Solución transparente, de casi incolora a ligeramente amarillenta. **4.**

DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas. Brintellix está indicado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. **4.2 Posología y forma de administración. Posología.** La dosis inicial y recomendada de Brintellix es de 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años. Según la repuesta 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. 5 mg correspondientes a 5 gotas. 10 mg correspondientes a 10 gotas. 15 mg correspondientes a 15 gotas. 20 mg correspondientes a 20 gotas. Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta antidepressiva. **Interrupción del tratamiento.** Los pacientes tratados con vortioxetina pueden interrumpir el medicamento de forma repentina sin necesidad de reducir gradualmente la dosis (ver sección 5.1). **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** La dosis eficaz más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día debería siempre usarse como dosis de inicio en pacientes de ≥ 65 años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día, para las cuales los datos son limitados (ver sección 4.4). **Inhibidores 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 vortioxetina (ver sección 4.5). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños de 7 a 11 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4). Brintellix no se debe utilizar en adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia (ver sección 5.1). La seguridad de Brintellix en adolescentes de 12 a 17 años se describe en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1. **Insuficiencia renal o hepática.** No se requiere un ajuste de la dosis sobre la base de la función renal o hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). **Forma de administración.** Brintellix se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos. Las gotas orales se pueden tomar con o sin alimentos. Las gotas se pueden mezclar con agua, zumo u otras bebidas no alcohólicas. El frasco debe ponerse completamente boca abajo. Si no salen gotas, la base del frasco debe golpearse suavemente para iniciar el flujo. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAOs) o inhibidores selectivos de la MAO-A (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Uso en población pediátrica.** No se recomienda Brintellix para el tratamiento de la depresión en niños de 7 a 11 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad. Brintellix no se debe utilizar en adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia (ver sección 5.1). 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 acontecimientos relacionados con el dolor abdominal e ideación suicida (ver secciones 4.8 y 5.1). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con antidepressivos se observaron comportamientos suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista 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 antidepressivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos 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. **Convulsiones.** Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepressivos. Por lo tanto, vortioxetina se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con epilepsia inestable (ver sección 4.5). 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 vortioxetina 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 los triptanos), 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 4.3 y 4.5). 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 vortioxetina e iniciar tratamiento sintomático. **Manía/hipomanía.** Vortioxetina 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 antidepressivos, 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 antidepressivos con efecto serotoninérgico, incluida la vortioxetina. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto y este riesgo también podría ser aplicable potencialmente a la vortioxetina (ver sección 4.6). 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 antidepressivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS)) (ver sección 4.5), así como en pacientes con tendencia o trastornos hemorrágicos. **Hiponatremia.** Con el uso de antidepressivos 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 vortioxetina e instaurar una intervención médica adecuada. **Glaucoma.** Con el uso de antidepressivos, incluida la vortioxetina, se ha notificado miopatría. Este efecto miopatría 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. **Pacientes de edad avanzada.** Los datos sobre el uso de Brintellix en pacientes de edad avanzada con episodios de depresión mayores son limitados. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se traten pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2). **Insuficiencia renal o hepática.** Dado que los sujetos con insuficiencia renal o hepática son vulnerables y dado que los datos sobre el uso de Brintellix en estas subpoblaciones son limitados, se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2). **Contenido de excipientes: Brintellix gotas contiene etanol.** Este medicamento contiene 85 mg de alcohol (etanol al 96 %) en cada ml, que equivalen al 10,1 % v/v. **Brintellix comprimidos contiene sodio.** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizada por las CYP2D6 y en menor grado CYP3A4/5 y CYP2C9 (ver sección 5.2). **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 4.3). **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 4.3). 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 4.4). **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 4.3). Si la combinación fuera necesaria, el medicamento añadido debe darse a la dosis mínima y bajo una monitorización estrecha del síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). **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 4.4). **Medicamentos serotoninérgicos.** La administración conjunta de medicamentos con efecto serotoninérgico (por ejemplo, tramadol, sumatriptán y otros triptanos) puede provocar síndrome serotoninérgico (ver sección 4.4). **Hierba de San Juan.** El uso concomitante de antidepressivos 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 4.4). **Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.** Los antidepressivos 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, antidepressivos [tricíclicos, ISRS, IRSN], neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol] (ver sección 4.4). **Terapia electroconvulsiva (TEC).** No hay experiencia clínica sobre la administración concomitante de TEC y vortioxetina, por lo que se recomienda precaución. **Inhibidores de la CYP2D6.** 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 4.2). **Inhibidores de la CYP3A4, la CYP2C9 y la CYP2C19.** 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 inhibitorio de una dosis única de 40 mg de omeprazol (inhibidor de la CYP2C19) sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. **Interacciones en metabolizadores pobres**

de la CYP2D6. La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4 (como el itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, conivaptan, y muchos de los inhibidores de la proteasa del VIH) e inhibidores de la CYP2C9 (como fluconazol y amiodarona) en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6 (ver sección 5.2) no se ha estudiado específicamente, pero se cree que provocará un aumento más importante de la exposición de la vortioxetina en estos pacientes comparado con el efecto moderado descrito antes. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se administra de forma conjunta un inhibidor potente de la CYP3A4 o la CYP2C9 en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6. **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 14 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 4.2). **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 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, se debe tener precaución al combinar la vortioxetina con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios orales, debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia atribuible a una interacción farmacodinámica (ver sección 4.4). **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 5.2). Tras la administración de dosis múltiples de vortioxetina, no se observó un efecto inhibidor 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). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Hay datos limitados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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, hipotonía, 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). Solo debe administrarse Brintellix a mujeres embarazadas si los beneficios previstos superan el posible riesgo 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 4.4). **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 5.3). 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 5.3). Se han notificado casos en humanos con medicamentos de la clase farmacológica relacionada de antidepresivos (ISRS) que han demostrado un efecto sobre la calidad del esperma que es reversible. Hasta la fecha no se ha observado un impacto en la fertilidad humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Brintellix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, ya que se han notificado efectos adversos tales como mareos, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La reacción adversa más frecuente fue náuseas. **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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). La lista se basa en la información obtenida de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Frecuencia no conocida*	Insomnio
	Frecuencia no conocida*	Agitación, agresión (ver sección 4.4)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Frecuencia no conocida*	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos oculares	Rara	Midriasis (que puede producir glaucoma agudo de ángulo estrecho; ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	Frecuencia no conocida*	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o vaginal)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluyendo prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	Frecuencia no conocida*	Angioedema, Urticaria Erupción

* Sobre la base de casos posteriores a la comercialización. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Náuseas.** Las náuseas 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. **Pacientes de edad avanzada.** Para dosis de vortioxetina ≥ 10 mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes ≥ 65 años. Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes ≥ 65 años (42% y 15% respectivamente) que en pacientes < 65 años (27% y 4% respectivamente) (ver sección 4.4). **Disfunción sexual.** En estudios clínicos, la disfunción sexual fue evaluada usando la escala ASEX. 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 5.1). **Efecto de clase.** Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, mostraron un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibieron medicamentos de la clase farmacológica antidepresivos (ISRS o ATC). El mecanismo detrás de este riesgo es desconocido, y se desconoce si el riesgo también es relevante para vortioxetina. **Población pediátrica.** Se trató con vortioxetina a un total de 308 adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) en un estudio doble ciego, controlado con placebo. 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 acontecimientos relacionados con el dolor abdominal e ideación suicida. **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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano de: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** La ingestión de vortioxetina en ensayos clínicos en el margen de dosis de 40 mg 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 aborda principalmente las sobredosis de vortioxetina de hasta 80 mg. En la mayoría de los casos, se notificaron síntomas leves o ningún síntoma. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron náuseas y vómitos. La experiencia es limitada con sobredosis de vortioxetina superiores a 80 mg. Tras dosis varias veces superiores al margen de dosis terapéutico, se han notificado episodios de convulsiones y síndrome serotoninérgico. En caso de sobredosis se deben tratar los síntomas clínicos y someter a una monitorización adecuada. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Psicoalépticos; Otros antidepresivos, código ATC: N06AX26 **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-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} 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. 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 (¹¹C-MADAM o ¹¹C-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 los núcleos de raphe 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. **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 (≤ 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 al menos uno de los grupos de dosis en 9 de los 12 estudios, demostrando al menos dos puntos de diferencia respecto a placebo 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-D24). Esta quedó justificada 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 de mejoría (CGI-I). La eficacia de la vortioxetina fue mayor con el aumento de la dosis. El efecto en los estudios individuales viene respaldado por el metaanálisis (MMRM) del cambio medio respecto al basal en la puntuación total de la MADRS en las semanas 6/8 en los estudios a corto plazo, controlados con placebo en adultos. En el metaanálisis, la diferencia media total respecto a placebo en todos los estudios fue estadísticamente significativa: -2,3 puntos ($p=0,007$), -3,6 puntos ($p<0,001$) y -4,6 puntos ($p<0,001$) para las dosis de 5, 10 y 20 mg/día, respectivamente. La dosis de 15 mg/día no se diferenció de placebo en el metaanálisis, pero la diferencia media respecto a placebo fue de -2,6 puntos. La eficacia de vortioxetina viene respaldada por el análisis combinado de los respondedores, en el que la proporción de respondedores osciló de un 46% a un 49% para vortioxetina versus un 34% para placebo ($p<0,01$; análisis NRI). 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). La eficacia de vortioxetina 10 o 20 mg/día fue posteriormente 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. 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. **Mantenimiento.** El mantenimiento de la eficacia antidepressiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas. Los pacientes en remisión tras un periodo de tratamiento inicial sin enmascaramiento 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 (≥ 65 años, $n=452$, 156 de los cuales recibieron vortioxetina), 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-D24. El efecto observado con vortioxetina fue de una diferencia de 4,7 puntos respecto placebo en la puntuación total MADRS en la Semana 8 (análisis MMRM). **Pacientes con depresión grave o con depresión y niveles altos de síntomas de ansiedad.** En pacientes con depresión grave (puntuación total basal en la escala MADRS ≥ 30) y en pacientes deprimidos con niveles altos de síntomas de ansiedad (puntuación total basal en la escala HAM-A ≥ 20) vortioxetina también demostró eficacia en los estudios a corto plazo en adultos (la diferencia media total respecto placebo en la puntuación MADRS total en las semanas 6/8 varió de 2,8 a 7,3 y de 3,6 a 7,3 puntos, respectivamente (análisis MMRM)). En el estudio dedicado a pacientes de edad avanzada, vortioxetina fue también efectivo en estos pacientes. El mantenimiento de la eficacia antidepressiva se demostró también en esta población de pacientes en el estudio a largo plazo de prevención de recaídas. **Efectos de vortioxetina en las puntuaciones del Test Digit Symbol Substitution (DSST), de la evaluación de habilidades basadas en la ejecución de la Universidad de California San Diego (UPSA) (medidas objetivas) y del cuestionario de déficits percibidos (PDQ) y del cuestionario de funcionamientos cognitivo y físico (CPFQ) (medidas subjetivas).** La eficacia de vortioxetina (5-20 mg / día) en pacientes con trastorno depresivo mayor se ha investigado en 2 estudios en adultos y 1 en pacientes de edad avanzada, controlados con placebo a corto plazo. Vortioxetina tuvo un efecto estadísticamente significativo frente a placebo en el test Digit Symbol Substitution (DSST), que va desde $\Delta=1,75$ ($p=0,019$) a $4,26$ ($p<0,0001$) en los 2 estudios en adultos y $\Delta=2,79$ ($p=0,023$) en el estudio en los pacientes de edad avanzada. En un metaanálisis (ANCOVA, LOCF) del cambio medio respecto basal del número de símbolos correctos en los 3 estudios, vortioxetina se diferenció de placebo ($p<0,05$) con un tamaño del efecto estandarizado de 0,35. Cuando se ajustó para el cambio de la MADRS, la puntuación total en el metaanálisis de los mismos estudios, demostró que vortioxetina se diferenció de placebo ($p<0,05$) con un tamaño del efecto estandarizado de 0,24. Un estudio evaluó el efecto de vortioxetina en la capacidad funcional mediante la evaluación de habilidades basadas en la ejecución de la Universidad de California San Diego (UPSA). Vortioxetina se diferenció de placebo estadísticamente con resultados de 8,0 para vortioxetina frente a 5,1 puntos para placebo ($p=0,0003$). En un estudio, vortioxetina fue superior a placebo en las medidas subjetivas, evaluadas mediante el Cuestionario de déficits percibidos con resultados de -14,6 para vortioxetina y -10,5 para placebo ($p = 0,002$). Vortioxetina no se diferenció de placebo en mediciones subjetivas cuando se evaluó utilizando el Cuestionario de funcionamiento cognitivo y físico con resultados de -8,1 para vortioxetina frente a -6,9 para placebo ($p=0,086$). **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 4.8. 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 autotificadas 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 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 a 15 mg/día de vortioxetina. Para la dosis de 20 mg/día se vio un incremento en TESD comparado con placebo (una diferencia de incidencia de 14,2%, 95% CI [1,4, 27,0]). El efecto de la vortioxetina sobre la función sexual se evaluó posteriormente en un estudio comparativo doble ciego ($n = 424$), de dosis flexible, de 8 semanas de duración versus escitalopram en pacientes tratados durante al menos 6 semanas con un ISRS (citalopram, paroxetina o sertralina), con bajo nivel de síntomas depresivos (CGI-S basal ≤ 3) y TESD inducido por el tratamiento anterior con ISRS. La vortioxetina 10-20 mg/día tuvo menos TESD que el escitalopram 10-20 mg/día de forma estadísticamente significativa tal como se evaluó por el cambio de la puntuación total del CSFQ-14 (2,2 puntos, $p=0,013$) en la semana 8. La proporción de pacientes respondedores no fue significativamente diferente en el grupo vortioxetina (162 (74,7%)) en comparación con el grupo escitalopram (137 (66,2%)) en la semana 8 (OR 1,5 ($p=0,057$)). El efecto antidepressivo se mantuvo en ambos grupos de tratamiento. 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 llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con referencia activa, a dosis fija, de 8 semanas, en pacientes adolescentes con TDM de 12 a 17 años. El estudio incluyó un periodo de preinclusión simple ciego de 4 semanas con intervención psicológica estandarizada ($N = 777$); solo se aleatorizó a los pacientes no respondedores del periodo de preinclusión ($N = 615$). 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 acontecimientos relacionados con el 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 periodo de preinclusión simple ciego de 4 semanas (placebo 13/777 [1,7%]) como durante el periodo 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 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. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos sobre trastorno depresivo mayor realizados con vortioxetina en niños menores de 7 años (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con vortioxetina en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** La vortioxetina se absorbe lentamente, pero 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 4.2). **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, principalmente por oxidación catalizada por la CYP2D6 y en menor grado por la CYP3A4/5 y la CYP2C9 y posterior conjugación con ácido glucurónico. No se ha observado un efecto inhibitorio o inductor de la vortioxetina en los estudios de interacción farmacofarmacocinética sobre las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 (ver sección 4.5). 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 (≥ 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 (≤ 45 años de edad) tras dosis múltiples de 10 mg/día. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 4.2). Sin embargo, se recomienda precaución cuando se prescriban dosis mayores de 10 mg de vortioxetina una vez al día a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). **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 sobre la base de la función renal (ver secciones 4.2 y 4.4). **Insuficiencia hepática.** La farmacocinética en sujetos ($N = 6-8$) con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (criterios Child-Pugh A, B o C, respectivamente) se comparó con voluntarios sanos. Los cambios en el AUC fueron menos del 10% inferiores en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, y un 10% superiores en quienes padecen insuficiencia hepática grave. Los cambios en la C_{max} fueron menos del 25% inferiores en todos los grupos. No se requiere un ajuste de la dosis sobre la base de la función renal o hepática (ver secciones 4.2 y 4.4). **Genotipos de la CYP2D6.** La concentración plasmática de vortioxetina fue aproximadamente dos veces superior en los metabolizadores lentos de la CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4/2C9 a pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6 puede potencialmente producir una exposición mayor (ver sección 4.5). En metabolizadores ultra rápidos de la CYP2D6 las concentraciones plasmáticas de 10mg/día de vortioxetina fueron similares a las obtenidas en los metabolizadores extensos en 5 mg/día y 10mg/día. Se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual de cada paciente (ver sección 4.2). **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 (7-17 años) y un estudio de eficacia y seguridad (12-17 años). La farmacocinética de la vortioxetina en pacientes pediátricos es similar a la observada en pacientes adultos. **5.3 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 dos incidentes de convulsiones en 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 deli

mitó 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 a los 2 años en ratones o 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 4.6). En estudios de toxicidad juvenil en ratas, todos los hallazgos relacionados con el tratamiento con vortioxetina fueron coherentes con los obtenidos en animales adultos. Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que la vortioxetina puede ser persistente, bioacumulativa y tóxica para el medio ambiente (riesgo para los peces). Sin embargo, según el uso recomendado de vortioxetina en el paciente, vortioxetina se considera que supone un riesgo insignificante para el medio ambiente acuático y terrestre (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Manitol. Celulosa microcristalina. Hidroxipropilcelulosa. Almidón glicolato sódico (tipo A). Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro rojo (E172). Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Manitol. Celulosa microcristalina. Hidroxipropilcelulosa. Almidón glicolato sódico (tipo A). Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro rojo (E172). Óxido de hierro amarillo (E172). Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Manitol. Celulosa microcristalina. Hidroxipropilcelulosa. Almidón glicolato sódico (tipo A). Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro rojo (E172). Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución. Hidroxipropilbetadex. Etanol (96%). Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades. Brintellix comprimidos: No procede. Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Período de validez. Brintellix comprimidos 4 años. Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución 3 años. Una vez abierto el envase, las gotas se deben utilizar antes de 8 semanas.

6.4 Precauciones especiales de conservación. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase. Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidos perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9x14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 7, 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidos perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9 x 14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidos perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9x14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blísteres unidos perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9x14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. Brintellix 20mg/ml gotas orales en solución 15 ml en un frasco de vidrio de color ámbar (tipo III) y cierre de rosca (polipropileno) con cuentagotas (polietileno de baja densidad), (cierre de seguridad a prueba de niños). Envase de 1 frasco de vidrio. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. H. Lundbeck A/S Othellovej 9, 2500 Valby Dinamarca.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/891/001-007. EU/1/13/891/037-038. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/891/008-017. EU/1/13/891/039. Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/891/018-026. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/13/891/027-035. EU/1/13/891/040. Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución EU/1/13/891/036.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 18 diciembre 2013. Fecha de la última renovación: 20 noviembre 2018.

10. PRESENTACIÓN Y PRECIO PVP (IVA). Brintellix 5 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 16,39€, P.V.P. I.V.A. 17'05€. Brintellix 10 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 32,78€, P.V.P. I.V.A. 34'09€. Brintellix 15 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 42,61€, P.V.P. I.V.A. 44,32€. Brintellix 20 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 52,45€, P.V.P. I.V.A. 54'54€. Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución: P.V.P. 34,18€, P.V.P. I.V.A. 35,55€.

11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN POR LA SEGURIDAD SOCIAL. Con receta médica. Especialidad reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Círculo de aportación reducida.

12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 11/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.