

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 5 mg de vortioxetina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto 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.

## **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 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

Los pacientes tratados con Brintellix 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  $\geq 65$  años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de  $\geq 65$  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 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 4.5).

#### *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 4.5).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

### **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 pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros 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.

### 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 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 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 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 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.

### 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). 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 4.5), 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.

### 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  $\geq 65$  años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

### Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver sección 5.2).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizado 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 (linezolida)*

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolida, 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 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 4.4).

### *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 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 y de la CYP2C9*

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.

### *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.

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

### *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 inhibitorio 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, 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 inhibitorio 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.

## **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).

No debe utilizarse Brintellix durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con vortioxetina.

#### 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 (ISRSs) 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, 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. 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).



SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	No conocida	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes de edad avanzada*

Para dosis de vortioxetina  $\geq 10$  mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años.

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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 emergente del tratamiento (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.

#### 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 incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis de vortioxetina es limitada.

La ingestión de vortioxetina 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.

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: Psicoanalépticos; 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-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. 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 (<sup>11</sup>C-MADAM o <sup>11</sup>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 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 ( $\leq 12$  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 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-D<sub>24</sub>). Ésta 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 ( $\geq 65$  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-D<sub>24</sub>. 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  $\geq 30$ ) 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 (la diferencia media total respecto placebo en la puntuación MADRS total en las semana 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.

#### *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 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 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]).

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

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 sobre trastorno depresivo mayor realizados con vortioxetina en niños y adolescentes de entre 7 y 18 años (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 farmacofarmacológico 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 ( $\geq 65$  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. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  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 (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, no se observó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A o B;  $n = 8$  por grupo) sobre la farmacocinética de la vortioxetina (los cambios en el AUC fueron inferiores al 10%). No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). No se ha estudiado la vortioxetina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe tener precaución si se trata a estos pacientes (ver sección 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.

En lo que respecta a todos los pacientes, se puede considerar un ajuste de la dosis, según la respuesta individual de cada uno (ver sección 4.2).

### **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 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 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).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (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.

El principio activo, vortioxetina hidrobromuro, se considera actualmente peligroso para el medio ambiente (persistente, bioacumulativo y tóxico; riesgo para los peces) (para instrucciones de eliminación de residuos ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### 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)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster: transparente; blíster de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Blisters 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.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

Ottiliavej 9

2500 Valby

Dinamarca

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/001

EU/1/13/891/002

EU/1/13/891/003

EU/1/13/891/004

EU/1/13/891/005

EU/1/13/891/006

EU/1/13/891/007

EU/1/13/891/037

EU/1/13/891/038

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2013

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 10 mg de vortioxetina .

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto 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.

## **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 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 antidepressiva.

#### Interrupción del tratamiento

Los pacientes tratados con Brintellix 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 la dosis de inicio en pacientes de  $\geq 65$  años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de  $\geq 65$  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 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 4.5).

#### *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 4.5).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

### **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 pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros 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.

### 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 4.5). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

### Síndrome Serotoninérgico 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 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 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.

### 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). 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 4.5), 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 rarahiponatremia, 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.

### 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  $\geq 65$  años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

### Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver sección 5.2).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizado por las CYP2D6 y en menor grado CYP3A4/5 y CYP2C9 (ver sección 5.2).

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

#### *MAO 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).

#### *MAO reversible y no selectivo (linezolida)*

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolida, 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 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 4.4).

### *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 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 y de la CYP2C9*

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.

### *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.

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

### *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.

#### *Acido 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 inhibitorio 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, 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 inhibitorio 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.

## **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).

No debe utilizarse Brintellix durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con vortioxetina.

#### 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 espermatozoides 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 espermatozoides 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, 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. 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).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	No conocida	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes de edad avanzada*

Para dosis de vortioxetina  $\geq 10$  mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años.

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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 emergente del tratamiento (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.

#### 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 incluido en el Anexo V.

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis de vortioxetina es limitada.

La ingestión de vortioxetina 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.

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: Psicoanalépticos; 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-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. 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 (<sup>11</sup>C-MADAM o <sup>11</sup>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 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 ( $\leq$  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 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-D<sub>24</sub>). Ésta 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 ( $\geq 65$  años,  $n=452$ , 156 de los cuales recibieron vortioxetina) 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>. 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  $\geq 30$ ) 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 (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.

#### *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 auto notificadas 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]).

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*

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 sobre trastorno depresivo mayor realizados con vortioxetina en niños y adolescentes de entre 7 y 18 años (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 fármaco-fármaco 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 ( $\geq 65$  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. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  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 (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, no se observó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A o B;  $n = 8$  por grupo) sobre la farmacocinética de la vortioxetina (los cambios en el AUC fueron inferiores al 10%). No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). No se ha estudiado la vortioxetina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe tener precaución si se trata a estos pacientes (ver sección 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.

En lo que respecta a todos los pacientes, se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual de cada uno (ver sección 4.2).

## **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 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 a los 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 4.6).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (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.

El principio activo, vortioxetina hidrobromuro, se considera actualmente peligroso para el medio ambiente (persistente, bioacumulativo y tóxico; riesgo para los peces) (para instrucciones de eliminación de residuos ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### 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 amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster: transparente; blíster de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 7, 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Blísters unidos: precortados de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 56x1 y 98x1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple conteniendo 126 (9x14) y 490 (5 x (98x1)) comprimidos recubiertos con película.

Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos.

Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/008  
EU/1/13/891/009  
EU/1/13/891/010  
EU/1/13/891/011  
EU/1/13/891/012  
EU/1/13/891/013  
EU/1/13/891/014  
EU/1/13/891/015  
EU/1/13/891/016  
EU/1/13/891/017  
EU/1/13/891/039

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 15 mg de vortioxetina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto 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.

## **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.

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

Los pacientes tratados con Brintellix 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 la dosis de inicio en pacientes de  $\geq 65$  años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de  $\geq 65$  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 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 4.5).

#### *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 4.5).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

### **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 pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros 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.

### 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 4.5). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

### Síndrome Serotoninérgico 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 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 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.

### 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). 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 4.5), 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.



### 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  $\geq 65$  años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

### Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver sección 5.2).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizado 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 (linezolida)*

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolida, 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 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 4.4).

### *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 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 de 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 y de la CYP2C9*

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.

### *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.

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

### *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 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 inhibitorio 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, 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 inhibitorio 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.

## **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).

No debe utilizarse Brintellix durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con vortioxetina.

#### 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 (ISRSs) 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, 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. 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).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	No conocida	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes de edad avanzada*

Para dosis de vortioxetina  $\geq 10$  mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años.

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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 emergente del tratamiento (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.

#### 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 incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis de vortioxetina es limitada.

La ingestión de vortioxetina 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.

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: Psicoanalépticos; 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-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. 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 (<sup>11</sup>C-MADAM o <sup>11</sup>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 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 ( $\leq$  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 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-D<sub>24</sub>). Ésta 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 ( $\geq 65$  años,  $n=452$ , 156 de los cuales recibieron vortioxetina), 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>. 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  $\geq 30$ ) 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 (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.

#### *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 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 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]).

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*

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 sobre trastorno depresivo mayor realizados con vortioxetina en niños y adolescentes de entre 7 y 18 años (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 fármaco-fármaco 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 ( $\geq 65$  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. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  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 (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, no se observó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A o B;  $n = 8$  por grupo) sobre la farmacocinética de la vortioxetina (los cambios en el AUC fueron inferiores al 10%). No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). No se ha estudiado la vortioxetina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe tener precaución si se trata a estos pacientes (ver sección 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.

En lo que respecta a todos los pacientes, se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual de cada uno (ver sección 4.2).

## **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 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 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 espermatozoides 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).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (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.

El principio activo, vortioxetina hidrobromuro, se considera actualmente peligroso para el medio ambiente (persistente, bioacumulativo y tóxico; riesgo para los peces) (para instrucciones de eliminación de residuos ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### 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)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster: transparente; blíster de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Blísters unidos: precortados de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 56x1 y 98x1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple conteniendo 490 (5 x (98x1)) comprimidos recubiertos con película.

Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos.

Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/018  
EU/1/13/891/019  
EU/1/13/891/020  
EU/1/13/891/021  
EU/1/13/891/022  
EU/1/13/891/023  
EU/1/13/891/024  
EU/1/13/891/025  
EU/1/13/891/026

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 20 mg de vortioxetina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto 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.

## 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 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 antidepressiva.

#### Interrupción del tratamiento

Los pacientes tratados con Brintellix 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 la dosis de inicio en pacientes de  $\geq 65$  años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de  $\geq 65$  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 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 4.5).

#### *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 4.5).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

### **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 pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos 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 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.

### 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 4.5). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

### Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Saligno (SNM)

La administración de Brintellix puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Saligno (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 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.

### 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). 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 4.5), 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 rarahiponatremia, 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.

### 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  $\geq 65$  años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

### Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver sección 5.2).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizado por las CYP2D6 y en menor grado CYP3A4/5 y CYP2C9 (ver sección 5.2).

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

#### *MAO 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).

#### *MAO reversible y no selectivo (linezolida)*

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolida, 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 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 4.4).

#### *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 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 y de la CYP2C9*

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.

#### *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.

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

#### *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 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 inhibitorio 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, 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 inhibitorio 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.

## **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).

No debe utilizarse Brintellix durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con vortioxetina.

### 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 (ISRSs) 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, 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. 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).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	No conocida	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes de edad avanzada*

Para dosis de vortioxetina  $\geq 10$  mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años.

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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 emergente del tratamiento (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.

#### 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 incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis de vortioxetina es limitada.

La ingestión de vortioxetina 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.

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: Psicoanalépticos; 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-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. 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 (<sup>11</sup>C-MADAM o <sup>11</sup>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 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 ( $\leq$  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 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-D<sub>24</sub>). Ésta 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 ( $\geq 65$  años,  $n=452$ , 156 de los cuales recibieron vortioxetina), 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>. 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  $\geq 30$ ) 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 (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.

#### *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 autnotificadas 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]).

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*

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 sobre trastorno depresivo mayor realizados con vortioxetina en niños y adolescentes de entre 7 y 18 años (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 fármaco-fármaco 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 ( $\geq 65$  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. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años de edad (ver sección 4.2). Sin embargo, se recomienda precaución cuando se prescribando 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 (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, no se observó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A o B;  $n = 8$  por grupo) sobre la farmacocinética de la vortioxetina (los cambios en el AUC fueron inferiores al 10%). No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). No se ha estudiado la vortioxetina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe tener precaución si se trata a estos pacientes (ver sección 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.

En lo que respecta a todos los pacientes, se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual de cada uno (ver sección 4.2).

## **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 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 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).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (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.

El principio activo, vortioxetina hidrobromuro, se considera actualmente peligroso para el medio ambiente (persistente, bioacumulativo y tóxico; riesgo para los peces) (para instrucciones de eliminación de residuos ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### 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)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.



## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster: transparente; blíster de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Blísters unidos: precortados de PVC/PVdC/aluminio.

Tamaños de envases de 56x1 y 98x1 comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple conteniendo 126 (9x14) y 490 (5 x (98x1)) comprimidos recubiertos con película.

Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos.

Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/027  
EU/1/13/891/028  
EU/1/13/891/029  
EU/1/13/891/030  
EU/1/13/891/031  
EU/1/13/891/032  
EU/1/13/891/033  
EU/1/13/891/034  
EU/1/13/891/035  
EU/1/13/891/040

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene vortioxetina (D,L)-lactato equivalente a 20 mg de vortioxetina.  
Cada gota contiene 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**

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 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.

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 Brintellix pueden interrumpir el tratamiento 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 la dosis de inicio en pacientes de  $\geq 65$  años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de  $\geq 65$  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 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 4.5).

### *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 4.5).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4).

## Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

Las gotas orales se pueden tomar con o sin alimentos.

Las gotas se pueden mezclar con agua, zumo u otras bebidas no alcohólicas.

## **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 pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros 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.

### 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 4.5). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

### Síndrome Serotoninérgico 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 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 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.

### 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). 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 4.5), 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 rarahiponatremia, 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.

#### 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  $\geq 65$  años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.8 y 5.2).

#### Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver sección 5.2).

#### Etanol

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol, menos de 100 mg por dosis.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizado 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 (linezolida)*

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolida, 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 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 4.4).

### *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 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 y de la CYP2C9*

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.

### *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.

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 (10 mg/día) en 15 sujetos sanos.

### *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 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 inhibitor 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, 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 inhibitor en sujetos sanos sobre las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamida), 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.

## **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 en 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).

No debe utilizarse Brintellix durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con vortioxetina.

### 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 (ISRSs) 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, 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. 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).



SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Bruxismo
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	No conocida	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes de edad avanzada*

Para dosis de vortioxetina  $\geq 10$  mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años.

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes  $\geq 65$  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 emergente del tratamiento (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.

#### 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 incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis de vortioxetina es limitada.

La ingestión de vortioxetina 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.

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: Psicoanalépticos; 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-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. 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 (<sup>11</sup>C-MADAM o <sup>11</sup>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 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 ( $\leq$  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 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-D<sub>24</sub>). Ésta 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 ( $\geq 65$  años,  $n=452$ , 156 de los cuales recibieron vortioxetina), 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>. 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  $\geq 30$ ) 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 (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.

#### *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 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 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]).

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*

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 sobre trastorno depresivo mayor realizados con vortioxetina en niños y adolescentes de entre 7 y 18 años (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 fármaco-fármaco 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 ( $\geq 65$  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. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  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 (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, no se observó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A o B;  $n = 8$  por grupo) sobre la farmacocinética de la vortioxetina (los cambios en el AUC fueron inferiores al 10%). No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). No se ha estudiado la vortioxetina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe tener precaución si se trata a estos pacientes (ver sección 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 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.

En lo que respecta a todos los pacientes, se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual de cada uno (ver sección 4.2).

## **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 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 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).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (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.

El principio activo, vortioxetina (D,L)-lactato, se considera actualmente peligroso para el medio ambiente (persistente, bioacumulativo y tóxico; riesgo para los peces) (para instrucciones de eliminación de residuos ver sección 6.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidroxiopropilbetadex  
Etanol (96%)  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 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**

15 ml en un frasco de vidrio de color ámbar con tapón cuentagotas (polietileno de baja densidad) y cierre de rosca con seguridad resistente a niños (polipropileno).  
Envase de 1 frasco de vidrio.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/036

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA  
Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
DK 2500 Valby  
DINAMARCA

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EUDR), prevista en el artículo 107ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA Y ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
98x1 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
200 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/001 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/002 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/003 56x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/004 98x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/006 100 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/007 200 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/037 98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA COMO ENVASE INTERMEDIO / COMPONENTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE  
(SIN "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
98x1 Comprimidos recubiertos con película.  
Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/038 126 comprimidos recubiertos con película (9 envases de 14)  
EU/1/13/891/005 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 5 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES ENVUELTOS EN UNA LÁMINA (INCLUYENDO "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 126 (9 envases de 14) comprimidos recubiertos con película.  
Envase múltiple: 490 (5 envases de 98x1) comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**



**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/038 126 comprimidos recubiertos con película (9 envases de 14)  
EU/1/13/891/005 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**

**BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}  
Ver el relieve.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote  
Ver el relieve.

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA Y ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
98x1 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
200 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/008 7 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/009 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/010 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/011 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/012 98 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/013 56x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/014 98x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/016 100 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/017 200 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 10 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA COMO ENVASE INTERMEDIO / COMPONENTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE  
(SIN "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 Comprimidos recubiertos con película  
98x1 Comprimidos recubiertos con película.  
Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA  
DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO  
UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO  
CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/039 126 comprimidos recubiertos con película (9 envases de 14)  
EU/1/13/891/015 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 10 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES ENVUELTOS EN UNA LÁMINA (INCLUYENDO "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envases múltiples: 126 (9 envases de 14) comprimidos recubiertos con película.  
Envases múltiples: 490 (5 envases de 98x1) comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/039 126 comprimidos recubiertos con película (9 envases de 14).  
EU/1/13/891/015 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1).

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 10 mg



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**

**BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}  
Ver el relieve.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote  
Ver el relieve.

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA Y ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
98x1 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
200 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/018 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/019 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/020 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/021 56x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/022 98 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/023 98x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/025 100 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/026 200 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 15 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA COMO ENVASE INTERMEDIO / COMPONENTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE  
(SIN "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de vortioxetina equivalentes (como hidrobromuro)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

98x1 Comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/024 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 15 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DE LOS ENVASES ENVUELTOS EN UNA LÁMINA (INCLUYENDO "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envases múltiples: 490 (5 envases de 98x1) comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/024 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 15 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**

**BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}  
Ver el relieve.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote  
Ver el relieve.

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA Y ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
56x1 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
98x1 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
200 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/027 14 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/028 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/029 56 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/030 98 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/031 56x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/032 98x1 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/034 100 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/13/891/035 200 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 20mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA COMO ENVASE INTERMEDIO / COMPONENTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE  
(SIN "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de vortioxetina (como hidrobromuro)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película.  
98x1 Comprimidos recubiertos con película.  
Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/040 126 comprimidos recubiertos con película (9 envases de 14)  
EU/1/13/891/033 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 20 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DE LOS ENVASES MÚLTIPLES ENVUELTOS EN UNA LÁMINA (INCLUYENDO "BLUE BOX")**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de vortioxetina (como hidrobromuro)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envases múltiples: 126 (9 envases de 14) comprimidos recubiertos con película.  
Envases múltiples: 490 (5 envases de 98x1) comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/040 126 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)  
EU/1/13/891/033 490 comprimidos recubiertos con película (5 envases de 98x1)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 20 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**

**BLÍSTER PARA COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película  
Vortioxetina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}  
Ver el relieve.

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote  
Ver el relieve.

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA Y ETIQUETA PARA FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución  
Vortioxetina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada gota contiene 1 mg de vortioxetina (como (D,L)-lactato)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene etanol.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Gotas orales en solución  
15 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Una vez abierto el envase, utilizar antes de 8 semanas.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**



**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/891/036 15 ml

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Brintellix 20 mg/ml

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el paciente

### Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película Vortioxetina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix
3. Cómo tomar Brintellix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brintellix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza

Brintellix contiene el principio activo vortioxetina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado este medicamento para tratar su depresión.

Se ha demostrado que Brintellix reduce el amplio abanico de síntomas depresivos, incluyendo tristeza, tensión interna (sensación de ansiedad), alteraciones del sueño (sueño disminuido), apetito disminuido, dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés en las actividades placenteras, sensación de lentitud.

Brintellix se utiliza para tratar episodios de depresión mayor en adultos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix

##### No tome Brintellix:

- si es alérgico a vortioxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otros medicamentos para la depresión conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa o inhibidores selectivos de la MAO-A. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Brintellix si:

- está tomando medicamentos con el llamado efecto serotoninérgico, como por ejemplo:

- tramadol (un fuerte analgésico).
- sumatriptán y medicamentos similares, con nombres de principios activos terminados en “-triptán” (utilizados para tratar la migraña).

La toma de estos medicamentos junto con Brintellix puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Este síndrome se puede asociar a alucinaciones, sacudidas involuntarias, latido cardíaco acelerado, presión sanguínea alta, fiebre, náuseas y diarrea.

- ha sufrido convulsiones.  
Su médico le tratará con precaución si tiene antecedentes de convulsiones o padece trastornos convulsivos inestables/epilepsia. Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos utilizados para tratar la depresión. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un aumento en su frecuencia.
- ha padecido manía.
- tiene tendencia a sangrar o a que le aparezcan hematomas fácilmente.
- tiene niveles bajos de sodio en sangre.
- es una persona de 65 años o más.
- padece una enfermedad renal grave
- padece una enfermedad hepática grave, o una enfermedad hepática llamada cirrosis.

### **Pensamientos suicidas y empeoramiento de su depresión**

Si usted se encuentra deprimido y/o sufre un trastorno de ansiedad, puede en algunas ocasiones tener pensamientos en los que se haga daño o se quite la vida. Éstos pueden ir aumentando al tomar antidepresivos por primera vez, puesto que todos estos medicamentos requieren un tiempo para empezar a hacer efecto, generalmente alrededor de unas dos semanas, aunque en algunos casos podría ser mayor el tiempo.

Usted sería más propenso a tener este tipo de pensamientos:

- Si usted previamente ha tenido pensamientos en los que se se quita la vida o se hace daño.
- Si usted es un adulto joven.

Información de ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que fueron tratados con un antidepresivo.

Si en cualquier momento usted tiene pensamientos en los que se hace daño o se quita la vida, contacte con su médico o diríjase directamente a un hospital. Puede ser de ayuda para usted decirle a un pariente o un amigo cercano que usted está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad y pedirle que lea este prospecto. Puede preguntarles si piensan que su depresión o trastorno de ansiedad ha empeorado, o si están preocupados por los cambios en su actitud.

### **Niños y adolescentes**

Brintellix no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información en este grupo de edad.

### **Toma de Brintellix con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, tranilcipromina (medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos).  
Si ha tomado alguno de estos medicamentos, debe esperar 14 días antes de empezar a tomar Brintellix. Después de suspender este medicamento, debe esperar 14 días antes de tomar cualquiera de estos medicamentos.
- moclobemida (medicamento para tratar la depresión).

- selegilina, rasagilina (medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson).
- linezolid (medicamento para tratar infecciones bacterianas).
- litio (medicamento para tratar la depresión y los trastornos mentales) o triptófano.
- medicamentos que se sabe que causan disminución en los niveles de sodio.
- rifampicina (medicamento para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- carbamazepina, fenitoína (medicamento para tratar la epilepsia u otras enfermedades).
- warfarina, dipiridamol, fenprocumón, ácido acetilsalicílico a dosis bajas (anticoagulantes).

Medicamentos que aumentan el riesgo de convulsiones:

- sumatriptán y medicamentos similares con nombres de principios activos terminados en “-triptán”.
- tramadol (un fuerte analgésico).
- mefloquina (medicamento para prevenir y tratar la malaria).
- bupropión (medicamento para tratar la depresión también utilizado para dejar de fumar).
- fluoxetina, paroxetina y otros medicamentos para tratar la depresión llamados ISRS/IRSN, tricíclicos.
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento para tratar la depresión).
- quinidina (medicamento para tratar los trastornos del ritmo cardíaco).
- clorpromacina, clorprotixeno, haloperidol (medicamentos para tratar trastornos mentales pertenecientes a los grupos llamados fenotiazinas, tioxantenos o butirofenonas).

Por favor hable con su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos mencionados, ya que su médico necesita saber si usted tiene riesgo de sufrir convulsiones.

### **Toma de Brintellix con alcohol**

Al igual que con muchos medicamentos, no se aconseja la combinación de este medicamento con alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

Brintellix no se debe utilizar durante el embarazo a menos que su médico lo considere absolutamente necesario.

Si toma medicamentos para tratar la depresión ,incluido Brintellix, durante los últimos 3 meses del embarazo, debe saber que se pueden observar los siguientes efectos en el recién nacido: problemas para respirar, piel azulada, convulsiones, cambios de la temperatura corporal, dificultad de alimentación, vómitos, azúcar bajo en sangre, músculos rígidos o flácidos, reflejos intensos, temblor, nerviosidad, irritabilidad, letargia, llanto continuo, tendencia al sueño y dificultades para dormir. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas, contacte con su médico inmediatamente.

Asegúrese de que su matrona y/o médico sepa que usted está tomando Brintellix. Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos 3 meses de embarazo, los medicamentos como Brintellix pueden aumentar el riesgo de una enfermedad grave en el bebé, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN), haciendo que el bebé respire más rápido y adopte un color azulado. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debe contactar con su matrona y/o médico inmediatamente.

#### **Lactancia**

Se prevé que los ingredientes de Brintellix pasen a la leche materna. Brintellix no debe usarse durante la lactancia. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o dejar de usar Brintellix, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

## **Fertilidad**

Algunos medicamentos antidepresivos como vortioxetina pueden reducir la calidad del espermatozoides en animales. Teóricamente, esto podría afectar la fertilidad. Vortioxetina no ha demostrado este efecto en estudios de animales; no se ha observado hasta la fecha el impacto en la fertilidad humana.

## **Conducción y uso de máquinas**

Brintellix tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda precaución durante este tipo de actividades al principio del tratamiento con Brintellix o al cambiar de dosis.

## **3. Cómo tomar Brintellix**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Brintellix es 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años de edad. Su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina al día o reducirla hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina al día, en función de su respuesta al tratamiento.

Para pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores, la dosis inicial es de 5 mg de vortioxetina una vez al día.

## **Forma de administración**

Tome un comprimido con un vaso de agua.  
El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

## **Duración del tratamiento**

Tome Brintellix durante el tiempo que le indique su médico.

Continúe tomando Brintellix aunque tarde cierto tiempo en empezar a notar una mejoría en su estado.

Debe continuar con el tratamiento durante al menos 6 meses después de sentirse bien de nuevo.

## **Si toma más Brintellix del que debe**

Si toma más Brintellix del que se le ha indicado, consulte inmediatamente al médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo. Lleve el envase y los comprimidos restantes con usted. Haga esto aunque no experimente ninguna molestia. Los síntomas en caso de sobredosis son: mareo, náuseas, diarrea, molestias en el estómago, picor en todo el cuerpo, tendencia al sueño y rubefacción (enrojecimiento de la piel).

## **Si olvidó tomar Brintellix**

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Brintellix**

No deje de tomar Brintellix sin consultarlo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos observados fueron en su mayoría leves o moderados y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estos efectos fueron, por lo general, transitorios y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Se han observado los siguientes efectos adversos con las frecuencias que se indican:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- náuseas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- diarrea, estreñimiento, vómitos.
- mareo.
- picor en todo el cuerpo.
- apetito disminuido.
- sueños anormales.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- rechinar de dientes.
- rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- sudores nocturnos.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome serotoninérgico (ver sección 2).

Se ha observado un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman este tipo de medicamentos.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de Brintellix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Brintellix

- El principio activo es vortioxetina. Cada comprimido recubierto contiene 5 mg vortioxetina (como hidrobromuro).
- Los otros componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico (tipo A), estearato de magnesio, hipromelosa, Macrogol 400, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

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 5 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blisters de 14, 28, 98, 56x1, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) comprimidos y en envases de 100 y 200 comprimidos.

Los tamaños de envases de 56x1, 98x1 y 490 comprimidos recubiertos con película se presentan en blisters unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 340 2828

#### **Lietuva**

UAB Lundbeck Lietuva  
Tel: + 370 5 231 4188

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901



**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 3649 210

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi  
Tel: +354 414 7070

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

SIA Lundbeck Latvia  
Tel: + 371 6 7 067 884

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 331 070

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4225 4300

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: Información para el paciente

### Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película

Vortioxetina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix
3. Cómo tomar Brintellix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brintellix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza

Brintellix contiene el principio activo vortioxetina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado este medicamento para tratar su depresión.

Se ha demostrado que Brintellix reduce el amplio abanico de síntomas depresivos, incluyendo tristeza, tensión interna (sensación de ansiedad), alteraciones del sueño (sueño disminuido), apetito disminuido, dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés en las actividades placenteras, sensación de lentitud.

Brintellix se utiliza para tratar episodios de depresión mayor en adultos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix

##### No tome Brintellix:

- si es alérgico a vortioxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otros medicamentos para la depresión conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa o inhibidores selectivos de la MAO-A. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Brintellix si:

- está tomando medicamentos con el llamado efecto serotoninérgico, como por ejemplo:

- tramadol (un fuerte analgésico).
- sumatriptán y medicamentos similares, con nombres de principios activos terminados en “-triptán” (utilizados para tratar la migraña).

La toma de estos medicamentos junto con Brintellix puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Este síndrome se puede asociar a alucinaciones, sacudidas involuntarias, latido cardíaco acelerado, presión sanguínea alta, fiebre, náuseas y diarrea.

- ha sufrido convulsiones.  
Su médico le tratará con precaución si tiene antecedentes de convulsiones o padece trastornos convulsivos inestables/epilepsia. Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos utilizados para tratar la depresión. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un aumento en su frecuencia.
- ha padecido manía.
- tiene tendencia a sangrar o a que le aparezcan hematomas fácilmente.
- tiene niveles bajos de sodio en sangre.
- es una persona de 65 años o más.
- padece una enfermedad renal grave
- padece una enfermedad hepática grave, o una enfermedad hepática llamada cirrosis.

### **Pensamientos suicidas y empeoramiento de su depresión**

Si usted se encuentra deprimido y/o sufre un trastorno de ansiedad, puede en algunas ocasiones tener pensamientos en los que se haga daño o se quite la vida. Éstos pueden ir aumentando al tomar antidepresivos por primera vez, puesto que todos estos medicamentos requieren un tiempo para empezar a hacer efecto, generalmente alrededor de unas dos semanas, aunque en algunos casos podría ser mayor el tiempo.

Usted sería más propenso a tener este tipo de pensamientos:

- Si usted previamente ha tenido pensamientos en los que se quita la vida o se hace daño.
- Si usted es un adulto joven.

Información de ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que fueron tratados con un antidepresivo.

Si en cualquier momento usted tiene pensamientos en los que se hace daño o se quita la vida, contacte con su médico o diríjase directamente a un hospital. Puede ser de ayuda para usted decirle a un pariente o un amigo cercano que usted está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad y pedirle que lea este prospecto. Puede preguntarles si piensan que su depresión o trastorno de ansiedad ha empeorado, o si están preocupados por los cambios en su actitud.

### **Niños y adolescentes**

Brintellix no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información en este grupo de edad.

### **Toma de Brintellix con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, tranilcipromina (medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos).  
Si ha tomado alguno de estos medicamentos, debe esperar 14 días antes de empezar a tomar Brintellix. Después de suspender este medicamento, debe esperar 14 días antes de tomar cualquiera de estos medicamentos.
- moclobemida (medicamento para tratar la depresión).

- selegilina, rasagilina (medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson).
- linezolid (medicamento para tratar infecciones bacterianas).
- litio (medicamento para tratar la depresión y los trastornos mentales) o triptófano.
- medicamentos que se sabe que causan disminución en los niveles de sodio.
- rifampicina (medicamento para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- carbamazepina, fenitoína (medicamento para tratar la epilepsia u otras enfermedades).
- warfarina, dipiridamol, fenprocumón, ácido acetilsalicílico a dosis bajas (anticoagulantes).

Medicamentos que aumentan el riesgo de convulsiones:

- sumatriptán y medicamentos similares con nombres de principios activos terminados en “-triptán”.
- tramadol (un fuerte analgésico).
- mefloquina (medicamento para prevenir y tratar la malaria).
- bupropión (medicamento para tratar la depresión también utilizado para dejar de fumar).
- fluoxetina, paroxetina y otros medicamentos para tratar la depresión llamados ISRS/IRSN, tricíclicos.
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento para tratar la depresión).
- quinidina (medicamento para tratar los trastornos del ritmo cardíaco).
- clorpromacina, clorprotixeno, haloperidol (medicamentos para tratar trastornos mentales pertenecientes a los grupos llamados fenotiazinas, tioxantenos o butirofenonas).

Por favor hable con su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos mencionados, ya que su médico necesita saber si usted tiene riesgo de sufrir convulsiones.

### **Toma de Brintellix con alcohol**

Al igual que con muchos medicamentos, no se aconseja la combinación de este medicamento con alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

Brintellix no se debe utilizar durante el embarazo a menos que su médico lo considere absolutamente necesario.

Si toma medicamentos para tratar la depresión ,incluido Brintellix,durante los últimos 3 meses del embarazo, debe saber que se pueden observar los siguientes efectos en el recién nacido: problemas para respirar, piel azulada, convulsiones, cambios de la temperatura corporal, dificultad de alimentación, vómitos, azúcar bajo en sangre, músculos rígidos o flácidos, reflejos intensos, temblor, nerviosidad, irritabilidad, letargia, llanto continuo, tendencia al sueño y dificultades para dormir. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas, contacte con su médico inmediatamente.

Asegúrese de que su matrona y/o médico sepa que usted está tomando Brintellix. Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos 3 meses de embarazo, los medicamentos como Brintellix pueden aumentar el riesgo de una enfermedad grave en el bebé, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN), haciendo que el bebé respire más rápido y adopte un color azulado. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debe contactar con su matrona y/o médico inmediatamente.

#### **Lactancia**

Se prevé que los ingredientes de Brintellix pasen a la leche materna. Brintellix no debe usarse durante la lactancia. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o dejar de usar Brintellix, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

## **Fertilidad**

Algunos medicamentos antidepresivos como vortioxetina pueden reducir la calidad del espermatozoides en animales. Teóricamente, esto podría afectar la fertilidad. Vortioxetina no ha demostrado este efecto en estudios de animales; no se ha observado hasta la fecha el impacto en la fertilidad humana.

## **Conducción y uso de máquinas**

Brintellix tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda precaución durante este tipo de actividades al principio del tratamiento con Brintellix o al cambiar de dosis.

### **3. Cómo tomar Brintellix**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Brintellix es 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años de edad. Su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina al día o reducirla hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina al día, en función de su respuesta al tratamiento.

Para pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores, la dosis inicial es 5 mg de vortioxetina una vez al día.

## **Forma de administración**

Tome un comprimido con un vaso de agua.  
El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

## **Duración del tratamiento**

Tome Brintellix durante el tiempo que le indique su médico.

Continúe tomando Brintellix aunque tarde cierto tiempo en empezar a notar una mejoría en su estado.

Debe continuar con el tratamiento durante al menos 6 meses después de sentirse bien de nuevo.

## **Si toma más Brintellix del que debe**

Si toma más Brintellix del que se le ha indicado, consulte inmediatamente al médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo. Lleve el envase y los comprimidos restantes con usted. Haga esto aunque no experimente ninguna molestia. Los síntomas en caso de sobredosis son: mareo, náuseas, diarrea, molestias en el estómago, picor en todo el cuerpo, tendencia al sueño y rubefacción ( enrojecimiento de la piel).

## **Si olvidó tomar Brintellix**

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Brintellix**

No deje de tomar Brintellix sin consultarlo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos observados fueron en su mayoría leves o moderados y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estos efectos fueron, por lo general, transitorios y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Se han observado los siguientes efectos adversos, con las frecuencias que se indican:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- náuseas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- diarrea, estreñimiento, vómitos.
- mareo.
- picor en todo el cuerpo.
- apetito disminuido.
- sueños anormales.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- rechinar de dientes.
- rubefacción ( enrojecimiento de la piel).
- sudores nocturnos.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome serotoninérgico (ver sección 2).

Se ha observado un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman este tipo de medicamentos.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de Brintellix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Brintellix

- El principio activo es vortioxetina. Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).
- Los demás componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico (tipo A), estearato de magnesio, hipromelosa, Macrogol 400, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

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 10 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blísters de 7, 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5 x (98x1)) comprimidos y en envases de 100 y 200 comprimidos.

Los tamaños de envases de 56x1, 98x1 y 490 comprimidos recubiertos con película se presentan en blísters unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

H. Lundbeck A/S  
Otiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 340 2828

#### **Lietuva**

UAB Lundbeck Lietuva  
Tel: + 370 5 231 4188

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

#### **Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

#### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 3649 210

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi  
Tel: +354 414 7070

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

SIA Lundbeck Latvia  
Tel: + 371 6 7 067 884

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 331 070

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4225 4300

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



## Prospecto: Información para el paciente

### Brintellix 15 mg comprimidos recubiertos con película

Vortioxetina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix
3. Cómo tomar Brintellix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brintellix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza

Brintellix contiene el principio activo vortioxetina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado este medicamento para tratar su depresión.

Se ha demostrado que Brintellix reduce el amplio abanico de síntomas depresivos, incluyendo tristeza, tensión interna (sensación de ansiedad), alteraciones del sueño (sueño disminuido), apetito disminuido, dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés en las actividades placenteras, sensación de lentitud.

Brintellix se utiliza para tratar episodios de depresión mayor en adultos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix

##### No tome Brintellix:

- si es alérgico a vortioxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otros medicamentos para la depresión conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa o inhibidores selectivos de la MAO-A. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Brintellix si:

- está tomando medicamentos con el llamado efecto serotoninérgico, como por ejemplo:

- tramadol (un fuerte analgésico).
- sumatriptán y medicamentos similares, con nombres de principios activos terminados en “-triptán” (utilizados para tratar la migraña).

La toma de estos medicamentos junto con Brintellix puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Este síndrome se puede asociar a alucinaciones, sacudidas involuntarias, latido cardíaco acelerado, presión sanguínea alta, fiebre, náuseas y diarrea.

- ha sufrido convulsiones.  
Su médico le tratará con precaución si tiene antecedentes de convulsiones o padece trastornos convulsivos inestables/epilepsia. Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos utilizados para tratar la depresión. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un aumento en su frecuencia.
- ha padecido manía.
- tiene tendencia a sangrar o a que le aparezcan hematomas fácilmente.
- tiene niveles bajos de sodio en sangre.
- es una persona de 65 años o más.
- padece una enfermedad renal grave
- padece una enfermedad hepática grave, o una enfermedad hepática llamada cirrosis.

### **Pensamientos suicidas y empeoramiento de su depresión**

Si usted se encuentra deprimido y/o sufre un trastorno de ansiedad, puede en algunas ocasiones tener pensamientos en los que se haga daño o se quite la vida. Éstos pueden ir aumentando al tomar antidepresivos por primera vez, puesto que todos estos medicamentos requieren un tiempo para empezar a hacer efecto, generalmente alrededor de unas dos semanas, aunque en algunos casos podría ser mayor el tiempo.

Usted sería más propenso a tener este tipo de pensamientos:

- Si usted previamente ha tenido pensamientos en los que se quita la vida o se hace daño.
- Si usted es un adulto joven.

Información de ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que fueron tratados con un antidepresivo.

Si en cualquier momento usted tiene pensamientos en los que se hace daño o se quita la vida, contacte con su médico o diríjase directamente a un hospital. Puede ser de ayuda para usted decirle a un pariente o un amigo cercano que usted está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad y pedirle que lea este prospecto. Puede preguntarles si piensan que su depresión o trastorno de ansiedad ha empeorado, o si están preocupados por los cambios en su actitud.

### **Niños y adolescentes**

Brintellix no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información en este grupo de edad.

### **Toma de Brintellix con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, tranilcipromina (medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos).  
Si ha tomado alguno de estos medicamentos, debe esperar 14 días antes de empezar a tomar Brintellix. Después de suspender este medicamento, debe esperar 14 días antes de tomar cualquiera de estos medicamentos.
- moclobemida (medicamento para tratar la depresión).

- selegilina, rasagilina (medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson).
- linezolid (medicamento para tratar infecciones bacterianas).
- litio (medicamento para tratar la depresión y los trastornos mentales) o triptófano.
- medicamentos que se sabe que causan disminución en los niveles de sodio.
- rifampicina (medicamento para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- carbamazepina, fenitoína (medicamento para tratar la epilepsia u otras enfermedades).
- warfarina, dipiridamol, fenprocumón, ácido acetilsalicílico a dosis bajas (anticoagulantes).

Medicamentos que aumentan el riesgo de convulsiones:

- sumatriptán y medicamentos similares con nombres de principios activos terminados en “-triptán”.
- tramadol (un fuerte analgésico).
- mefloquina (medicamento para prevenir y tratar la malaria).
- bupropión (medicamento para tratar la depresión también utilizado para dejar de fumar).
- fluoxetina, paroxetina y otros medicamentos para tratar la depresión llamados ISRS/IRSN, tricíclicos.
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento para tratar la depresión).
- quinidina (medicamento para tratar los trastornos del ritmo cardíaco).
- clorpromacina, clorprotixeno, haloperidol (medicamentos para tratar trastornos mentales pertenecientes a los grupos llamados fenotiazinas, tioxantenos o butirofenonas).

Por favor hable con su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos mencionados, ya que su médico necesita saber si usted tiene riesgo de sufrir convulsiones.

### **Toma de Brintellix con alcohol**

Al igual que con muchos medicamentos, no se aconseja la combinación de este medicamento con alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

Brintellix no se debe utilizar durante el embarazo a menos que su médico lo considere absolutamente necesario.

Si toma medicamentos para tratar la depresión ,incluido Brintellix,durante los últimos 3 meses del embarazo, debe saber que se pueden observar los siguientes efectos en el recién nacido: problemas para respirar, piel azulada, convulsiones, cambios de la temperatura corporal, dificultad de alimentación, vómitos, azúcar bajo en sangre, músculos rígidos o flácidos, reflejos intensos, temblor, nerviosidad, irritabilidad, letargia, llanto continuo, tendencia al sueño y dificultades para dormir. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas, contacte con su médico inmediatamente.

Asegúrese de que su matrona y/o médico sepa que usted está tomando Brintellix. Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos 3 meses de embarazo, los medicamentos como Brintellix pueden aumentar el riesgo de una enfermedad grave en el bebé, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN), haciendo que el bebé respire más rápido y adopte un color azulado. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debe contactar con su matrona y/o médico inmediatamente.

#### **Lactancia**

Se prevé que los ingredientes de Brintellix pasen a la leche materna. Brintellix no debe usarse durante la lactancia. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o dejar de usar Brintellix, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

## **Fertilidad**

Algunos medicamentos antidepresivos como vortioxetina pueden reducir la calidad del espermatozoides en animales. Teóricamente, esto podría afectar la fertilidad. Vortioxetina no ha demostrado este efecto en estudios de animales; no se ha observado hasta la fecha el impacto en la fertilidad humana.

## **Conducción y uso de máquinas**

Brintellix tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda precaución durante este tipo de actividades al principio del tratamiento con Brintellix o al cambiar de dosis.

## **3. Cómo tomar Brintellix**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Brintellix es 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años de edad. Su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina al día o reducirla hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina al día, en función de su respuesta al tratamiento.

Para pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores, la dosis inicial es 5 mg de vortioxetina una vez al día.

## **Forma de administración**

Tome un comprimido con un vaso de agua.  
El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

## **Duración del tratamiento**

Tome Brintellix durante el tiempo que le indique su médico.

Continúe tomando Brintellix aunque tarde cierto tiempo en empezar a notar una mejoría en su estado.

Debe continuar con el tratamiento durante al menos 6 meses después de sentirse bien de nuevo.

## **Si toma más Brintellix del que debe**

Si toma más Brintellix del que se le ha indicado, consulte inmediatamente al médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo. Lleve el envase y los comprimidos restantes con usted. Haga esto aunque no experimente ninguna molestia. Los síntomas en caso de sobredosis son: mareo, náuseas, diarrea, molestias en el estómago, picor en todo el cuerpo, tendencia al sueño y rubefacción (enrojecimiento de la piel).

## **Si olvidó tomar Brintellix**

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Brintellix**

No deje de tomar Brintellix sin consultarlo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos observados fueron en su mayoría leves o moderados y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estos efectos fueron, por lo general, transitorios y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Se han observado los siguientes efectos adversos, con las frecuencias que se indican:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- náuseas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- diarrea, estreñimiento, vómitos.
- mareo.
- picor en todo el cuerpo.
- apetito disminuido.
- sueños anormales.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- rechinar de dientes.
- rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- sudores nocturnos.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome serotoninérgico (ver sección 2).

Se ha observado un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman este tipo de medicamentos.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Brintellix**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Brintellix

- El principio activo es vortioxetina. Cada comprimido recubierto contiene una cantidad de 15 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).
- Los demás componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico (tipo A), estearato de magnesio, hipromelosa, Macrogol 400, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

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 15 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blísters de 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 490 (5 x (98x1)) comprimidos y en envases de 100 y 200 comprimidos.

Los tamaños de envases de 56x1, 98x1 y 490 comprimidos recubiertos con película se presentan en blísters unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 340 2828

#### **Lietuva**

UAB Lundbeck Lietuva  
Tel: + 370 5 231 4188

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

#### **Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

#### **Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 3649 210

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi  
Tel: +354 414 7070

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

SIA Lundbeck Latvia  
Tel: + 371 6 7 067 884

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 331 070

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4225 4300

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: Información para el paciente

### Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película

Vortioxetina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix
3. Cómo tomar Brintellix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brintellix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza

Brintellix contiene el principio activo vortioxetina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado este medicamento para tratar su depresión.

Se ha demostrado que Brintellix reduce el amplio abanico de síntomas depresivos, incluyendo tristeza, tensión interna (sensación de ansiedad), alteraciones del sueño (sueño disminuido), apetito disminuido, dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés en las actividades placenteras, sensación de lentitud.

Brintellix se utiliza para tratar episodios de depresión mayor en adultos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix

##### No tome Brintellix:

- si es alérgico a vortioxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otros medicamentos para la depresión conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa o inhibidores selectivos de la MAO-A. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Brintellix si:

- está tomando medicamentos con el llamado efecto serotoninérgico, como por ejemplo:



- tramadol (un fuerte analgésico).
- sumatriptán y medicamentos similares a Brintellix, con nombres de principios activos terminados en “-triptán” (utilizados para tratar la migraña).

La toma de estos medicamentos junto con Brintellix puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Este síndrome se puede asociar a alucinaciones, sacudidas involuntarias, latido cardíaco acelerado, presión sanguínea alta, fiebre, náuseas y diarrea.

- ha sufrido convulsiones.  
Su médico le tratará con precaución si tiene antecedentes de convulsiones o padece trastornos convulsivos inestables/epilepsia. Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos utilizados para tratar la depresión. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un aumento en su frecuencia.
- ha padecido manía.
- tiene tendencia a sangrar o a que le aparezcan hematomas fácilmente.
- tiene niveles bajos de sodio en sangre.
- es una persona de 65 años o más.
- padece una enfermedad renal grave
- padece una enfermedad hepática grave, o una enfermedad hepática llamada cirrosis.

### **Pensamientos suicidas y empeoramiento de su depresión**

Si usted se encuentra deprimido y/o sufre un trastorno de ansiedad, puede en algunas ocasiones tener pensamientos en los que se haga daño o se quite la vida. Éstos pueden ir aumentando al tomar antidepresivos por primera vez, puesto que todos estos medicamentos requieren un tiempo para empezar a hacer efecto, generalmente alrededor de unas dos semanas, aunque en algunos casos podría ser mayor el tiempo.

Usted sería más propenso a tener este tipo de pensamientos:

- Si usted previamente ha tenido pensamientos en los que se quita la vida o se hace daño.
- Si usted es un adulto joven.

Información de ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que fueron tratados con un antidepresivo.

Si en cualquier momento usted tiene pensamientos en los que se hace daño o se quita la vida, contacte con su médico o diríjase directamente a un hospital. Puede ser de ayuda para usted decirle a un pariente o un amigo cercano que usted está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad y pedirle que lea este prospecto. Puede preguntarles si piensan que su depresión o trastorno de ansiedad ha empeorado, o si están preocupados por los cambios en su actitud.

### **Niños y adolescentes**

Brintellix no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información en este grupo de edad.

### **Toma de Brintellix con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, tranilcipromina (medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos).  
Si ha tomado alguno de estos medicamentos, debe esperar 14 días antes de empezar a tomar Brintellix. Después de suspender este medicamento, debe esperar 14 días antes de tomar cualquiera de estos medicamentos.
- moclobemida (medicamento para tratar la depresión).

- selegilina, rasagilina (medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson).
- linezolid (medicamento para tratar infecciones bacterianas).
- litio (medicamento para tratar la depresión y los trastornos mentales) o triptófano.
- medicamentos que se sabe que causan disminución en los niveles de sodio.
- rifampicina (medicamento para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- carbamazepina, fenitoína (medicamento para tratar la epilepsia u otras enfermedades).
- warfarina, dipiridamol, fenprocumón, ácido acetilsalicílico a dosis bajas (anticoagulantes).

Medicamentos que aumentan el riesgo de convulsiones:

- sumatriptán y medicamentos similares, con nombres de principios activos terminados en “-triptán”.
- tramadol (un fuerte analgésico).
- mefloquina (medicamento para prevenir y tratar la malaria).
- bupropión (medicamento para tratar la depresión también utilizado para dejar de fumar).
- fluoxetina, paroxetina y otros medicamentos para tratar la depresión llamados ISRS/IRSN, tricíclicos.
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento para tratar la depresión).
- quinidina (medicamento para tratar los trastornos del ritmo cardíaco).
- clorpromacina, clorprotixeno, haloperidol (medicamentos para tratar trastornos mentales pertenecientes a los grupos llamados fenotiazinas, tioxantenos o butirofenonas).

Por favor hable con su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos mencionados, ya que su médico necesita saber si usted tiene riesgo de sufrir convulsiones.

### **Toma de Brintellix con alcohol**

Al igual que con muchos medicamentos, no se aconseja la combinación de este medicamento con alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

Brintellix no se debe utilizar durante el embarazo a menos que su médico lo considere absolutamente necesario.

Si toma medicamentos para tratar la depresión ,incluido Brintellix, durante los últimos 3 meses del embarazo, debe saber que se pueden observar los siguientes efectos en el recién nacido: problemas para respirar, piel azulada, convulsiones, cambios de la temperatura corporal, dificultad de alimentación, vómitos, azúcar bajo en sangre, músculos rígidos o flácidos, reflejos intensos, temblor, nerviosidad, irritabilidad, letargia, llanto continuo, tendencia al sueño y dificultades para dormir. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas, contacte con su médico inmediatamente.

Asegúrese de que su matrona y/o médico sepa que usted está tomando Brintellix. Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos 3 meses de embarazo, los medicamentos como Brintellix pueden aumentar el riesgo de una enfermedad grave en el bebé, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN), haciendo que el bebé respire más rápido y adopte un color azulado. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debe contactar con su matrona y/o médico inmediatamente.

#### **Lactancia**

Se prevé que los ingredientes de Brintellix pasen a la leche materna. Brintellix no debe usarse durante la lactancia. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o dejar de usar Brintellix, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

## **Fertilidad**

Algunos medicamentos antidepresivos como vortioxetina pueden reducir la calidad del espermatozoides en animales. Teóricamente, esto podría afectar la fertilidad. Vortioxetina no ha demostrado este efecto en estudios de animales; no se ha observado hasta la fecha el impacto en la fertilidad humana.

## **Conducción y uso de máquinas**

Brintellix tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda precaución durante este tipo de actividades al principio del tratamiento con Brintellix o al cambiar de dosis.

### **3. Cómo tomar Brintellix**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Brintellix es 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años de edad. Su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina al día o reducirla hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina al día, en función de su respuesta al tratamiento.

Para pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores, la dosis inicial es 5 mg de vortioxetina una vez al día.

## **Forma de administración**

Tome un comprimido con un vaso de agua.  
El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

## **Duración del tratamiento**

Tome Brintellix durante el tiempo que le indique su médico.

Continúe tomando Brintellix aunque tarde cierto tiempo en empezar a notar una mejoría en su estado.

Debe continuar con el tratamiento durante al menos 6 meses después de sentirse bien de nuevo.

## **Si toma más Brintellix del que debe**

Si toma más Brintellix del que se le ha indicado, consulte inmediatamente al médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo. Lleve el envase y los comprimidos restantes con usted. Haga esto aunque no experimente ninguna molestia. Los síntomas en caso de sobredosis son: mareo, náuseas, diarrea, molestias en el estómago, picor en todo el cuerpo, tendencia al sueño y rubefacción ( enrojecimiento de la piel).

## **Si olvidó tomar Brintellix**

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **Si interrumpe el tratamiento con Brintellix**

No deje de tomar Brintellix sin consultarlo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos observados fueron en su mayoría leves o moderados y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estos efectos fueron, por lo general, transitorios y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Se han observado los siguientes efectos adversos, con las frecuencias que se indican:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- náuseas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- diarrea, estreñimiento, vómitos.
- mareo.
- picor en todo el cuerpo.
- apetito disminuido.
- sueños anormales.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- rechinar de dientes.
- rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- sudores nocturnos.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome serotoninérgico (ver sección 2).

Se ha observado un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman este tipo de medicamentos.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Brintellix**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Brintellix

- El principio activo es vortioxetina. Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de vortioxetina (como hidrobromuro).
- Los otros componentes son manitol (E421), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico (tipo A), estearato de magnesio, hipromelosa, Macrogol 400, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

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.

Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blísters de 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) comprimidos y en envases de 100 y 200 comprimidos.

Los tamaños de envases de 56x1, 98x1 y 490 comprimidos recubiertos con película se presentan en blísters unidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

H. Lundbeck A/S  
Ottiliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 340 2828

#### **Lietuva**

UAB Lundbeck Lietuva  
Tel: + 370 5 231 4188

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 3649 210

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi  
Tel: +354 414 7070

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

SIA Lundbeck Latvia  
Tel: + 371 6 7 067 884

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 331 070

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4225 4300

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: Información para el paciente

### Brintellix 20 mg/ml gotas orales en solución Vortioxetina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix
3. Cómo tomar Brintellix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brintellix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Brintellix y para qué se utiliza

Brintellix contiene el principio activo vortioxetina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado este medicamento para tratar su depresión.

Se ha demostrado que Brintellix reduce el amplio abanico de síntomas depresivos, incluyendo tristeza, tensión interna (sensación de ansiedad), alteraciones del sueño (sueño disminuido), apetito disminuido, dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés en las actividades placenteras, sensación de lentitud.

Brintellix se utiliza para tratar episodios de depresión mayor en adultos.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Brintellix

##### No tome Brintellix:

- si es alérgico a vortioxetina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando otros medicamentos para la depresión conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa o inhibidores selectivos de la MAO-A. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Brintellix si:

- está tomando medicamentos con el llamado efecto serotoninérgico, como por ejemplo:

- tramadol (un fuerte analgésico).
- sumatriptán y medicamentos similares, con nombres de principios activos terminados en “-triptán” (utilizados para tratar la migraña).

La toma de estos medicamentos junto con Brintellix puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Este síndrome se puede asociar a alucinaciones, sacudidas involuntarias, latido cardíaco acelerado, presión sanguínea alta, fiebre, náuseas y diarrea.

- ha sufrido convulsiones.  
Su médico le tratará con precaución si tiene antecedentes de convulsiones o padece trastornos convulsivos inestables/epilepsia. Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos utilizados para tratar la depresión. El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un aumento en su frecuencia.
- ha padecido manía.
- tiene tendencia a sangrar o a que le aparezcan hematomas fácilmente.
- tiene niveles bajos de sodio en sangre.
- es una persona de 65 años o más.
- padece una enfermedad renal grave
- padece una enfermedad hepática grave, o una enfermedad hepática llamada cirrosis.

### **Pensamientos suicidas y empeoramiento de su depresión**

Si usted se encuentra deprimido y/o sufre un trastorno de ansiedad, puede en algunas ocasiones tener pensamientos en los que se haga daño o se quite la vida. Éstos pueden ir aumentando al tomar antidepresivos por primera vez, puesto que todos estos medicamentos requieren un tiempo para empezar a hacer efecto, generalmente alrededor de unas dos semanas, aunque en algunos casos podría ser mayor el tiempo.

Usted sería más propenso a tener este tipo de pensamientos:

- Si usted previamente ha tenido pensamientos en los que se quita la vida o se hace daño.
- Si usted es un adulto joven.

Información de ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de conductas suicidas en adultos menores de 25 años con enfermedades psiquiátricas que fueron tratados con un antidepresivo.

Si en cualquier momento usted tiene pensamientos en los que se hace daño o se quita la vida, contacte con su médico o diríjase directamente a un hospital. Puede ser de ayuda para usted decirle a un pariente o un amigo cercano que usted está deprimido o que tiene un trastorno de ansiedad y pedirle que lea este prospecto. Puede preguntarles si piensan que su depresión o trastorno de ansiedad ha empeorado, o si están preocupados por los cambios en su actitud.

### **Niños y adolescentes**

Brintellix no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de información en este grupo de edad.

### **Toma de Brintellix con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, tranilcipromina (medicamentos para tratar la depresión llamados inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos).  
Si ha tomado alguno de estos medicamentos, debe esperar 14 días antes de empezar a tomar Brintellix. Después de suspender este medicamento, debe esperar 14 días antes de tomar cualquiera de estos medicamentos.
- moclobemida (medicamento para tratar la depresión).



- selegilina, rasagilina (medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson).
- linezolid (medicamento para tratar infecciones bacterianas).
- litio (medicamento para tratar la depresión y los trastornos mentales) o triptófano.
- medicamentos que se sabe que causan disminución en los niveles de sodio.
- rifampicina (medicamento para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- carbamazepina, fenitoína (medicamento para tratar la epilepsia u otras enfermedades).
- warfarina, dipiridamol, fenprocumón, ácido acetilsalicílico a dosis bajas (anticoagulantes).

Medicamentos que aumentan el riesgo de convulsiones:

- sumatriptán y medicamentos similares con nombres de principios activos terminados en “-triptán”.
- tramadol (un fuerte analgésico).
- mefloquina (medicamento para prevenir y tratar la malaria).
- bupropión (medicamento para tratar la depresión también utilizado para dejar de fumar).
- fluoxetina, paroxetina y otros medicamentos para tratar la depresión llamados ISRS/IRSN, tricíclicos.
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento para tratar la depresión).
- quinidina (medicamento para tratar los trastornos del ritmo cardíaco).
- clorpromacina, clorprotixeno, haloperidol (medicamentos para tratar trastornos mentales pertenecientes a los grupos llamados fenotiazinas, tioxantenos o butirofenonas).

Por favor hable con su médico si usted está tomando alguno de los medicamentos mencionados, ya que su médico necesita saber si usted tiene riesgo de sufrir convulsiones.

### **Toma de Brintellix con alcohol**

Al igual que con muchos medicamentos, no se aconseja la combinación de este medicamento con alcohol.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Embarazo**

Brintellix no se debe utilizar durante el embarazo a menos que su médico lo considere absolutamente necesario.

Si toma medicamentos para tratar la depresión ,incluido Brintellix, durante los últimos 3 meses del embarazo, debe saber que se pueden observar los siguientes efectos en el recién nacido: problemas para respirar, piel azulada, convulsiones, cambios de la temperatura corporal, dificultad de alimentación, vómitos, azúcar bajo en sangre, músculos rígidos o flácidos, reflejos intensos, temblor, nerviosidad, irritabilidad, letargia, llanto continuo, tendencia al sueño y dificultades para dormir. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas, contacte con su médico inmediatamente.

Asegúrese de que su matrona y/o médico sepa que usted está tomando Brintellix. Cuando se toman durante el embarazo, especialmente en los últimos 3 meses de embarazo, los medicamentos como Brintellix pueden aumentar el riesgo de una enfermedad grave en el bebé, llamada hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN), haciendo que el bebé respire más rápido y adopte un color azulado. Estos síntomas comienzan normalmente durante las primeras 24 horas tras el nacimiento del bebé. Si esto le ocurre a su bebé, debe contactar con su matrona y/o médico inmediatamente.

#### **Lactancia**

Se prevé que los ingredientes de Brintellix pasen a la leche materna. Brintellix no debe usarse durante la lactancia. Su médico decidirá si debe interrumpir la lactancia o dejar de usar Brintellix, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

## **Fertilidad**

Algunos medicamentos antidepresivos como vortioxetina pueden reducir la calidad del esperma en animales. Teóricamente, esto podría afectar la fertilidad. Vortioxetina no ha demostrado este efecto en estudios de animales; no se ha observado hasta la fecha el impacto en la fertilidad humana.

## **Conducción y uso de máquinas**

Brintellix tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda precaución durante este tipo de actividades al principio del tratamiento con Brintellix o al cambiar de dosis.

Brintellix contiene etanol. Este medicamento contiene una pequeña cantidad de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

## **3. Cómo tomar Brintellix**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Brintellix es 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años de edad. Su médico puede aumentar la dosis hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina al día o reducirla hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina al día, en función de su respuesta al tratamiento.

Para pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores, la dosis inicial es 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.

## **Forma de administración**

Brintellix se puede tomar con o sin alimentos.

Las gotas se pueden mezclar con agua, zumo u otras bebidas no alcohólicas. Brintellix gotas orales no se debe mezclar con otros medicamentos.

## **Duración del tratamiento**

Tome Brintellix durante el tiempo que le indique su médico.

Continúe tomando Brintellix aunque tarde cierto tiempo en empezar a notar una mejoría en su estado.

Debe continuar con el tratamiento durante al menos 6 meses después de sentirse bien de nuevo.

## **Si toma más Brintellix del que debe**

Si toma más Brintellix del que se le ha indicado, consulte inmediatamente al médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo. Lleve el frasco y la solución restante con usted. Haga esto aunque no experimente ninguna molestia. Los síntomas en caso de sobredosis son: mareo, náuseas, diarrea, molestias en el estómago, picor en todo el cuerpo, tendencia al sueño y rubefacción ( enrojecimiento de la piel).

### **Si olvidó tomar Brintellix**

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Brintellix**

No deje de tomar Brintellix sin consultarlo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos observados fueron en su mayoría leves o moderados y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estos efectos fueron, por lo general, transitorios y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Se han observado los siguientes efectos adversos, con las frecuencias que se indican:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- náuseas.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- diarrea, estreñimiento, vómitos.
- mareo.
- picor en todo el cuerpo.
- apetito disminuido.
- sueños anormales.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- rechinar de dientes.
- rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- sudores nocturnos.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- síndrome serotoninérgico (ver sección 2).

Se ha observado un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman este tipo de medicamentos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Brintellix**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto, las gotas se deben utilizar en el plazo de 8 semanas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Brintellix**

- El principio activo es vortioxetina. Cada gota de solución contiene 1 mg de vortioxetina (como (D,L)-lactato).
- Los demás componentes son hidroxipropilbetadex, etanol (96%) y agua purificada

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Gotas orales en solución

Solución transparente, de casi incolora a ligeramente amarillenta.

Brintellix gotas orales en solución está disponible en frascos de vidrio de color ámbar de 20 ml. Cada frasco contiene 15 ml de Brintellix gotas orales en solución.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

H. Lundbeck A/S  
Ottliavej 9  
2500 Valby  
Dinamarca

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Lundbeck S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 340 2828

#### **Lietuva**

UAB Lundbeck Lietuva  
Tel: + 370 5 231 4188

#### **България**

Lundbeck Export A/S Representative Office  
Tel: +359 2 962 4696

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Lundbeck S.A.  
Tél: +32 2 340 2828

#### **Česká republika**

Lundbeck Česká republika s.r.o.  
Tel: +420 225 275 600

#### **Magyarország**

Lundbeck Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 4369980

#### **Danmark**

Lundbeck Pharma A/S  
Tlf: +45 4371 4270

#### **Malta**

H. Lundbeck A/S  
Tel: + 45 36301311

#### **Deutschland**

Lundbeck GmbH  
Tel: +49 40 23649 0

#### **Nederland**

Lundbeck B.V.  
Tel: +31 20 697 1901

**Eesti**

Lundbeck Eesti AS  
Tel: + 372 605 9350

**Ελλάδα**

Lundbeck Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 610 5036

**España**

Lundbeck España S.A.  
Tel: +34 93 494 9620

**France**

Lundbeck SAS  
Tél: + 33 1 79 41 29 00

**Hrvatska**

Lundbeck Croatia d.o.o.  
Tel.: + 385 1 3649 210

**Ireland**

Lundbeck (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 468 9800

**Ísland**

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi  
Tel: +354 414 7070

**Italia**

Lundbeck Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 677 4171

**Κύπρος**

Lundbeck Hellas A.E  
Τηλ.: +357 22490305

**Latvija**

SIA Lundbeck Latvia  
Tel: + 371 6 7 067 884

**Norge**

H. Lundbeck AS  
Tlf: +47 91 300 800

**Österreich**

Lundbeck Austria GmbH  
Tel: +43 1 331 070

**Polska**

Lundbeck Poland Sp. z o. o.  
Tel.: + 48 22 626 93 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 21 00 45 900

**România**

Lundbeck Export A/S  
Tel: +40 21319 88 26

**Slovenija**

Lundbeck Pharma d.o.o.  
Tel.: +386 2 229 4500

**Slovenská republika**

Lundbeck Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 5341 42 18

**Suomi/Finland**

Oy H. Lundbeck Ab  
Puh/Tel: +358 2 276 5000

**Sverige**

H. Lundbeck AB  
Tel: +46 4225 4300

**United Kingdom**

Lundbeck Limited  
Tel: +44 1908 64 9966

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Anexo IV**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para Brintellix, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Durante el período de notificación, se recibieron 9 casos de síndrome de la serotonina.

Un análisis de estos casos llevó a la conclusión de que en algunos casos no se podía excluir un papel causal de la vortioxetina (relación temporal plausible, recuperación después de suspender la vortioxetina).

Es más, en algunos casos notificados, un médico ha establecido el diagnóstico de síndrome de la serotonina y el notificador ha considerado el acontecimiento como posiblemente relacionado.

Además, en función del “efecto de clase”, el síndrome de la serotonina se considera actualmente como un riesgo potencial en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) y, por ello, el síndrome de la serotonina se menciona en el apartado 4.4 de la ficha técnica.

Teniendo en cuenta los casos posiblemente relacionados, las propiedades farmacológicas de la vortioxetina y las directrices de la ficha técnica, que indica que cualquier reacción adversa descrita en la sección 4.4 o que se sepa que es el resultado de las condiciones mencionadas aquí se debe incluir también en la sección 4.8, el PRAC concluyó que el síndrome de la serotonina se debe incluir en la sección 4.8 de la ficha técnica con una frecuencia no conocida.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles relativos al síndrome de la serotonina, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto estaban justificados.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas sobre Brintellix, el CHMP opina que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el principio activo vortioxetina es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.