



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-14633357-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-14633357-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BRINTELLIX / VORTIOXETINA (COMO BROMHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VORTIOXETINA (COMO BROMHIDRATO) 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg.; aprobada por Certificado N° 57632.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LUNDBECK ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRINTELLIX / VORTIOXETINA (COMO BROMHIDRATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VORTIOXETINA (COMO BROMHIDRATO) 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-48483644-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-48483316-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57632, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-14633357-APN-DGA#ANMAT

Proyecto de Prospecto

BRINTELLIX®

VORTIOXETINA

5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Elaborado en Dinamarca

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Brintellix 5 mg contiene Vortioxetina 5 mg equivalente a 6,355 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 10 mg contiene Vortioxetina 10 mg equivalente a 12,710 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 15 mg contiene Vortioxetina 15 mg equivalente a 19,065 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro amarillo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 20 mg contiene Vortioxetina 20 mg equivalente a 25,420 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC: N06AX26)

Indicaciones

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

Posología y forma de administración

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

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 Propiedades Farmacodinámicas). Cuando la dosis es de 15 mg/ día o 20 mg/día es aconsejable evaluar si es necesario disminuir la dosis a 10 mg/día durante una semana antes de discontinuar totalmente el tratamiento de Brintellix.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis eficaz más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día debería siempre usarse como dosis de inicio en pacientes de ≥ 65 años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día, para las cuales los datos son limitados. Se recomienda evaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Inhibidores del citocromo P450

Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una reducción de la dosis a la mitad de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con Brintellix (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La dosis de Vortioxetina debería ser incrementada al nivel original cuando se discontinúa el tratamiento con el inhibidor de CYP2D6. La dosis máxima recomendada de Vortioxetina es de 10 mg/día en pacientes que son metabolizadores pobres de la CYP2D6.

Inductores del citocromo P450

Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis de vortioxetina si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) al tratamiento con Brintellix (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La dosis máxima recomendada no debe exceder en tres veces la dosis original. Cuando se discontinúa el tratamiento con el inductor CYP, la dosis de Vortioxetina debe reducirse a su nivel original dentro de los 14 días.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de información en esta población (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Otras poblaciones especiales (raza, género, etnicidad, función renal y hepática)

No es necesario ajustar la dosis de Brintellix con relación a la raza, género, etnicidad o función renal (de leve a la etapa terminal de la enfermedad renal). Además, la misma dosis puede administrarse en pacientes con trastorno hepático leve a moderado. Brintellix no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático grave, por lo que se recomienda tener precaución cuando se traten estos pacientes. (Ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Forma de administración

Brintellix se administra por vía oral.

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Uso concomitante con inhibidores no selectivos de la monoamino-oxidasa (IMAOs) o inhibidores selectivos de la MAO-A está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 Posología y forma de administración). 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 durante los primeros meses de tratamiento o cada vez que se produzcan cambios de la dosis, tanto que se incremente o disminuya, 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 meta-análisis 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

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

La administración de Brintellix puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), situaciones que podrían ser potencialmente mortales. El riesgo de Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo los triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, bupiriona y hierba de san juan), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de cualquier signo o síntoma de Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno (ver secciones Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico incluyen: cambios en el nivel de conciencia (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones 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

Al igual que con todos los antidepresivos, Brintellix debe administrarse con precaución en pacientes con historia o historia familiar de trastorno bipolar, manía o hipomanía, y se debe interrumpir su administración en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

Hemorragia

Con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico, incluida la vortioxetina, se han notificado raramente alteraciones hemorrágicas, como hematoma, epistaxis, púrpura, petequia u otros acontecimientos hemorrágicos, como sangrado gastrointestinal o ginecológico e incluso hemorragia potencialmente fatal. 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), warfarina, otros anticoagulantes, y ácido acetilsalicílico (AAS)) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), así como en pacientes con tendencia o trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia

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

manera simultánea con medicamentos que se sabe causan hiponatremia (por ejemplo, los pacientes que toman diuréticos o que están con depleción de volumen puede estar en mayor riesgo). 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 mayor son limitados. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se traten pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver Sección Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución y evaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes y evaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

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

Potencial de otros medicamentos para afectar a la vortioxetina

IMAO irreversibles y no selectivos

Debido al riesgo de Síndrome Serotoninérgico, vortioxetina está contraindicada en combinación con IMAO irreversibles y no selectivos. No se debe iniciar la administración de vortioxetina hasta por lo menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo. La administración de vortioxetina se debe interrumpir al menos 14 días antes del inicio del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo (ver sección Contraindicaciones).

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

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

IMAO reversible y no selectivo (linezolid)

La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolid, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Si la combinación fuera necesaria, el medicamento añadido debe darse a la dosis mínima y

bajo una monitorización estrecha del Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

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

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

Medicamentos serotoninérgicos

Al igual que con otros medicamentos con efecto serotoninérgico (por ejemplo, tramadol, sumatriptán y otros triptanos), la administración conjunta puede provocar Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Hierba de San Juan (hipérico)

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

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo

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

Terapia electroconvulsiva (TEC)

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

Inhibidores del 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 Posología y forma de administración).

Inhibidores de la CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19

Al co-administrar vortioxetina tras 6 días de ketoconazol 400 mg/día (un inhibidor de la CYP3A4/5 y la glucoproteína P) o tras 6 días de fluconazol 200 mg/día (un inhibidor de las CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5) en sujetos sanos, se observó un aumento de 1,3 y

de 1,5 veces, respectivamente, del AUC de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis.

No se observó ningún efecto 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.

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

Inductores del citocromo P450

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

Alcohol

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

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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Potencial de interacciones farmacocinéticas

Sustratos del citocromo P450

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

Tras la administración de dosis múltiples de vortioxetina, no se observó un efecto inhibitor en sujetos sanos sobre las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam, budesonida), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamida, S-warfarina), CYP1A2 (cafeína, duloxetina) o CYP2D6 (dextrometorfano, venlafaxina). CYP2A6, CYP2B6 (bupropion), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (S-warfarina), y P-gp (digoxina).

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.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

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

Los siguientes síntomas pueden aparecer en recién nacidos de madres que han utilizado medicamentos serotoninérgicos en las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, 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).

Brintellix no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario y, sólo tras una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio.

AR_Brintellix 5 10 15 20 mg Tabs_ Información de Prescripción Profesional_Versión 1.0

Página 8 de 17

Lactancia

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

No se puede excluir un riesgo en lactantes.

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brintellix tiene influencia nula o insignificante en la capacidad de conducción y utilizar máquinas. Sin embargo, ya que se han notificado efectos adversos tales como mareos, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar maquina peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue náuseas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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). La lista se basa en información de ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del Sistema Inmunológico	Frecuencia No conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia No conocida*	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos
	Frecuencia No conocida*	Síndrome serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	Frecuencia No conocida*	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o vaginal)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea,

		Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluido el prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	Frecuencia no conocida*	Angioedema, Urticaria, Erupción

*Sobre la base de casos posteriores a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nauseas

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

Pacientes de edad avanzada

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

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náuseas y estreñimiento fue más elevada en pacientes ≥ 65 años (42% y 15% respectivamente) que en pacientes < 65 años (27% y 4% respectivamente) (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

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 Propiedades Farmacodinámicas).

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

Este fármaco se encuentra bajo plan de gestión de riesgo. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. 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 en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a “ANMAT responde” 0800-333-1234.

Sobredosis

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.

La experiencia posterior a la comercialización aborda principalmente las sobredosis de vortioxetina de hasta 80 mg. En la mayoría de los casos, se notificaron síntomas leves o ningún síntoma. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron náuseas y vómitos.

La experiencia es limitada con sobredosis de vortioxetina superiores a 80 mg. Tras dosis varias veces superiores al margen de dosis terapéutico, se han notificado episodios de convulsiones y síndrome serotoninérgico.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción de la vortioxetina está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Datos no clínicos indican que la vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un inhibidor del transportador de la 5-HT, que conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA y los sistemas del glutamato. Esta actividad multimodal se considera responsable de los efectos antidepresivos y ansiolíticos, como la mejoría de la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria observada con vortioxetina en estudios con animales. Además, un estudio no-clínico sobre el comportamiento en animales machos indica que la vortioxetina no induce la disfunción sexual. Sin embargo, se desconoce la contribución exacta de las dianas individuales al perfil farmacodinámico observado y se debe tener precaución cuando se extrapolan directamente los datos de animales a humanos.

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de la vortioxetina en un programa clínico que incluyó a más de 6.700 pacientes, de los cuales más de 3.700 fueron tratados con vortioxetina en estudios a corto plazo (≤ 12 semanas) sobre el trastorno depresivo mayor (TDM). Se han llevado a cabo doce estudios doble ciego, controlados con placebo, con dosis fijas y de 6-8 semanas de duración para investigar la eficacia a corto plazo de la vortioxetina en el trastorno depresivo mayor en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada). La eficacia de vortioxetina se demostró en 9 de los 12 estudios, demostrado por el mejoramiento en la Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o la Escala de evaluación de la depresión de Hamilton de 24 ítems (HAM-D₂₄) y respaldada por la relevancia clínica evidenciada por la proporción de pacientes respondedores al tratamiento y de pacientes que presentaron remisión y por la mejoría en la puntuación en la Escala de impresión clínica global (CGI-I). La eficacia de la vortioxetina fue mayor con el aumento de la dosis.

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

Mantenimiento

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

Pacientes de edad avanzada

En el estudio de 8 semanas doble ciego, controlado con placebo, a dosis fijas en pacientes con depresión de edad avanzada (≥ 65 años), la vortioxetina a una dosis de 5 mg/día fue superior a placebo, basándose en la mejoría en las puntuaciones totales de las escalas MADRS y HAM-D₂₄. En el rango de dosis de 5 a 20 mg/día de vortioxetina, la eficacia y la tolerabilidad en pacientes ancianos estuvieron en línea con los resultados en la población adulta.

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

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

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

Disfunción cognitiva en depresión

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

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

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

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

Tolerabilidad y seguridad

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

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

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

La incidencia de reacciones adversas de índole sexual autonotificadas fue baja y parecida a la de placebo en estudios clínicos a corto y largo plazo con vortioxetina. En los estudios que utilizaron la Escala de experiencia sexual de Arizona (ASEX), la incidencia de disfunción sexual surgida durante el tratamiento (TESD, sigla en inglés) y la puntuación total en la escala ASEX no mostraron diferencias clínicamente relevantes

con el placebo en los síntomas de disfunción sexual a las dosis de 5 - 15 mg/día de vortioxetina. Para la dosis de 20 mg/día se vió 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 cardiaca 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

No se han realizado estudios clínicos con Brintellix en niños y adolescentes; por lo tanto, la seguridad y eficacia de Brintellix en pacientes pediátricos no ha sido establecida (ver sección Posología y forma de administración).

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 Posología y forma de administración).

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

Biotransformación: La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizada por la CYP2D6 y en menor grado por la CYP3A4/5 y la CYP2C9 y posterior conjugación con ácido glucurónico. In vitro, las isoenzimas del Citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, y CYP2B6 están involucradas en el metabolismo de la vortioxetina. No se ha observado in vitro un efecto 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. 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 (clearance) 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

AR_Brintellix 5 10 15 20 mg Tabs_ Información de Prescripción Profesional_Versión 1.0

Página 14 de 17

Pacientes de edad avanzada: En sujetos sanos de edad avanzada (≥ 65 años; $n = 20$), la exposición a vortioxetina aumentó hasta un 27% (C_{max} y AUC) en comparación con los sujetos control jóvenes y sanos (≤ 45 años de edad) tras dosis múltiples de 10 mg/día. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección Posología y forma de administración).

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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 Advertencias y de Precauciones Especiales de Empleo).

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 Posología y forma de administración). 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 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

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

Se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual del paciente (ver sección Posología y forma de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

AR_Brintellix 5 10 15 20 mg Tabs_ Información de Prescripción Profesional_Versión 1.0

Página 15 de 17

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

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

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

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

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

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que la vortioxetina puede ser persistente, bioacumulativa y tóxica para el medio ambiente (riesgo para los peces). Sin embargo, según el uso recomendado de vortioxetina en el paciente, vortioxetina se considera que supone un riesgo insignificante para el medio ambiente acuático y terrestre.

DATOS FARMACÉUTICOS

Condiciones de almacenamiento

Se recomienda conservar en su envase original en un lugar seco a temperatura por debajo de 30°C.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

Presentación

Brintellix 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

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

Importado y comercializado por:

Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.

AR_Brintellix 5 10 15 20 mg Tabs_ Información de Prescripción Profesional_Versión 1.0

Página 16 de 17

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57632.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-14633357 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.27 16:55:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.27 16:55:09 -03:00

Información Para El Paciente

BRINTELLIX®

VORTIOXETINA

5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg

Comprimidos Recubiertos

Vía Oral

Elaborado en Dinamarca

Venta Bajo Receta Archivada

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.

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

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.

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 provocar 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. 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.
- 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 quite 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 quite 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) no debe tomar ninguno de estos medicamentos junto con Brintellix. Si ha tomado alguno de estos medicamentos, debe esperar 14 días antes de empezar a tomar Brintellix. Después de suspender Brintellix, 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 (también conocida como hipérico -*Hypericum perforatum*) (medicamento para tratar la depresión).
- quinidina (medicamento para tratar los trastornos del ritmo cardiaco).
- clorpromazina, 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

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 comenzar a utilizar este medicamento.

Embarazo

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

Lactancia

Brintellix no debe usarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Brintellix tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, como se han reportado reacciones adversas como mareos, 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. 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 o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Lleve el envase y los comprimidos restantes con Usted. Haga esto aunque no experimente ninguna molestia.

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.
- mareos.
- picor en todo el cuerpo.
- sueños anormales.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

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

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. Este fármaco está incluido en un plan de seguimiento adicional, mediante la comunicación de efectos adversos Usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

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. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Se recomienda conservar en su envase original en un lugar seco a temperatura por debajo de 30°C.

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

Cada comprimido recubierto de Brintellix 5 mg contiene Vortioxetina 5 mg equivalente a 6,355 mg de Vortioxetina brohidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 10 mg contiene Vortioxetina 10 mg equivalente a 12,710 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 15 mg contiene Vortioxetina 15 mg equivalente a 19,065 mg de Vortioxetina brohidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 20 mg contiene Vortioxetina 20 mg equivalente a 25,420 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) c.s.

Presentación

Brintellix 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

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

Importado y comercializado por:

AR_Brintellix 5 10 15 20 mg Tabs_Prospecto para el Paciente_Version 1.0

Página 6 de 7

Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57632.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.



FERNANDEZ Alejandra Veronica

AR_Drincelix 5 10 15 20 mg Tabs_Prospecto para el Paciente_Version 1.0

CUIL 27236491442



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-14633357 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.27 16:54:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.27 16:54:17 -03:00