FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vortioxetina Vivanta 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Vortioxetina Vivanta 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Vortioxetina Vivanta 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Vortioxetina Vivanta 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vortioxetina Vivanta 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 5 mg de vortioxetina.
Vortioxetina Vivanta 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 10 mg de vortioxetina.
Vortioxetina Vivanta 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 15 mg de vortioxetina.
Vortioxetina Vivanta 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
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.

5 mg - Comprimido recubierto con película, de color rosa, forma almendrada (aproximadamente 6 mm de longitud y 3 mm de anchura), biconvexo, con «V» grabada en una cara y «5» en la otra.

10 mg - Comprimido recubierto con película, de color amarillo, forma almendrada (aproximadamente 7 mm de longitud y 4 mm de anchura), biconvexo, con «V» grabada en una cara y «10» en la otra.

15 mg - Comprimido recubierto con película, de color naranja, forma almendrada (aproximadamente 8 mm de longitud y 5 mm de anchura), biconvexo, con «V» grabada en una cara y «15» en la otra.

20 mg - Comprimido recubierto con película, de color rojo, forma almendrada (aproximadamente 9 mm de longitud y 5 mm de anchura), biconvexo, con «V» grabada en una cara y «20» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vortioxetina está indicado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de inicio y recomendada 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

Se puede considerar una reducción gradual de la dosis para evitar la aparición de síntomas de retirada (ver sección 4.8). Sin embargo, no hay datos suficientes para ofrecer recomendaciones específicas sobre un calendario de disminución progresiva para los pacientes tratados con vortioxetina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
La dosis eficaz más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día se debe siempre usar como dosis de inicio en pacientes de ≥ 65 años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día, para las cuales los datos son limitados (ver sección 4.4).

Inhibidores del citocromo P450
Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con vortioxetina (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 vortioxetina (ver sección 4.5).

Población pediátrica
Vortioxetina no se debe utilizar en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con trastorno depresivo mayor (TDM) porque no se ha demostrado su eficacia (ver sección 5.1). La seguridad de vortioxetina en pacientes pediátricos se describe en las secciones 4.4, 4.8 y 5.1.

Insuficiencia renal o hepática
No se requiere un ajuste de la dosis según la función renal o hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Vortioxetina Vivanta 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 monoaminooxidasa (IMAOs) o inhibidores selectivos de la MAO-A (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en población pediátrica

Vortioxetina no se debe utilizar en niños y adolescentes de 7 a 17 años con TDM porque no se ha demostrado su eficacia (ver sección 5.1). En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por una incidencia mayor de acontecimientos relacionados con el dolor abdominal, y una incidencia mayor de ideación suicida especialmente en adolescentes, en comparación con los adultos (ver las secciones 4.8 y 5.1). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con antidepresivos se observaron comportamientos suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento 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, vortioxetina se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con epilepsia inestable (ver sección 4.5). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

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

La administración de vortioxetina puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), situaciones que podrían ser potencialmente mortales. El riesgo de Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo opiáceos y triptanes), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Los pacientes se deben monitorizar para detectar la aparición de cualquier signo o síntoma de Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno (ver las secciones 4.3 y 4.5).

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

Manía/hipomanía

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

Agresión/agitación

Los pacientes tratados con antidepresivos, incluida vortioxetina, también pueden presentar sentimientos de agresión, reacción de ira, agitación e irritabilidad. Se debe vigilar estrechamente el estado del paciente y de su enfermedad. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de consultar a un médico si se produce o agrava el comportamiento agresivo o agitado.

Hemorragia

Se han notificado de forma rara alteraciones hemorrágicas, como equimosis, púrpura u otros acontecimientos hemorrágicos, como sangrado gastrointestinal o ginecológico con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico, incluida vortioxetina. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto y este riesgo también podría ser aplicable potencialmente a vortioxetina (ver sección 4.6). Se recomienda precaución en pacientes tratados con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los 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 vortioxetina e instaurar una intervención médica adecuada.

Glaucoma

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

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de vortioxetina en pacientes de edad avanzada con episodios de depresión mayores son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se traten pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

Dado que los sujetos con insuficiencia renal o hepática son vulnerables y dado que los datos sobre el uso de vortioxetina en estas subpoblaciones son limitados, se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Vortioxetina Vivanta contiene sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Potencial de otros medicamentos para afectar a 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 se debe dar 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 se debe dar 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 opiáceos (entre ellos, tramadol) y triptanes (entre ellos, sumatriptán), 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

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 vortioxetina en estos pacientes comparado con el efecto moderado descrito antes. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se administra de forma conjunta un inhibidor potente de la CYP3A4 o la CYP2C9 en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6.

Inductores del citocromo P450
Al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg de vortioxetina tras recibir durante 10 días 600 mg/día de rifampicina (un inductor de amplio espectro de las isoenzimas CYP) en 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.

<u>Potencial de vortioxetina para afectar a otros medicamentos</u>

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios
No se observaron efectos significativos, en comparación con placebo, en los valores de INR, protrombina o concentraciones plasmáticas de warfarina R y S, tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina con dosis estables de warfarina en sujetos sanos. Tampoco se ha observado un efecto inhibidor significativo, en comparación con placebo, sobre la agregación plaquetaria o la farmacocinética del ácido acetilsalicílico o el ácido salicílico al administrar conjuntamente 150 mg/día de ácido acetilsalicílico tras recibir dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, se debe tener precaución al combinar vortioxetina con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios orales o medicamentos utilizados para aliviar el dolor (p. ej., ácido acetilsalicílico [AAS] o AINE), debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia atribuible a una interacción farmacodinámica (ver sección 4.4).

Sustratos del citocromo P450
In vitro, vortioxetina no mostró ningún potencial relevante para la inhibición o inducción de las isoenzimas del citocromo P450 (ver sección 5.2).

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Solo se debe administrar vortioxetina a mujeres embarazadas si los beneficios previstos superan el posible riesgo para el feto.

Los datos observacionales han demostrado un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a un ISRS o IRSN en el mes previo al parto. Aunque no se dispone de estudios en los que se haya analizado una asociación entre el tratamiento con vortioxetina y la hemorragia posparto, existe un posible riesgo, tomando en consideración el mecanismo de acción relacionado (ver sección 4.4).

Lactancia

Los datos publicados son limitados e indican que vortioxetina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, con una dosis relativa del lactante inferior al 2 %. No se han observado efectos perjudiciales relacionados con el fármaco en recién nacidos.

No obstante, los datos clínicos disponibles son limitados, y 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 Vortioxetina Vivanta 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 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 vortioxetina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, ya que se han notificado efectos adversos tales como mareos, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue náuseas.

Tabla de reacciones adversas

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

lista se basa en la información obtenida de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización.

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida*	Hiperprolactinemia, en algunos casos asociada a galactorrea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
	Poco frecuente	Alucinaciones
	Frecuencia no conocida*	Insomnio Agitación, agresión (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Temblor
	Frecuencia no conocida*	Síndrome serotoninérgico, cefalea, acatisia, bruxismo, trismus, síndrome de piernas inquietas
Trastornos oculares	Poco frecuente	Visión borrosa
	Rara	Midriasis (que puede producir glaucoma agudo de ángulo estrecho; ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	Frecuencia no conocida*	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o vaginal)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluyendo prurito generalizado Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	Frecuencia no conocida*	Angioedema, urticaria, erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida*	Síndrome de retirada

* Sobre la base de casos posteriores a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Náuseas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

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

Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes ≥ 65 años (42% y 15% respectivamente) que en pacientes < 65 años (27% y 4% respectivamente) (ver sección 4.4).

Disfunción sexual
En estudios clínicos, la disfunción sexual fue evaluada usando la escala ASEX. Dosis de 5 a 15 mg no mostraron diferencia respecto a placebo. De todas formas, la dosis de vortioxetina de 20 mg se asoció con un incremento en disfunción sexual (TESD) (ver sección 5.1). En el contexto posterior a la comercialización se han notificado casos de disfunción sexual con dosis de vortioxetina inferiores a 20 mg.

Efecto de clase
Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, mostraron un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibieron medicamentos de la clase farmacológica antidepresivos (ISRS o ATC). El mecanismo detrás de este riesgo es desconocido, y se desconoce si el riesgo también es relevante para vortioxetina.

Población pediátrica
Se trató con vortioxetina a un total de 304 niños de 7 a 11 años y 308 adolescentes de 12 a 17 años con trastorno depresivo mayor (TDM) en dos estudios doble ciego, controlados con placebo, respectivamente. En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por una incidencia mayor de acontecimientos relacionados con el dolor abdominal, y una incidencia mayor de ideación suicida, especialmente en adolescentes, en comparación con los adultos (ver sección 5.1).

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

Síntomas al interrumpir el tratamiento con vortioxetina
En los estudios clínicos, se evaluaron sistemáticamente los síntomas de retirada tras el cese brusco del tratamiento con vortioxetina. No hubo diferencias clínicamente relevantes con respecto al placebo en la incidencia o la naturaleza de los síntomas de retirada tras el tratamiento con vortioxetina (ver sección 5.1). Se han notificado casos que describen síntomas de retirada en el contexto posterior a la comercialización y han incluido síntomas como mareos, cefalea, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, sensación de descarga eléctrica), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), náuseas y/o vómitos, ansiedad, irritabilidad, agitación, fatiga y temblor. Estos síntomas pueden aparecer durante la primera semana tras la interrupción del tratamiento con vortioxetina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https: www.notificaram.es.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.9 Sobredosis

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos; Otros antidepresivos, código ATC: N06AX26

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción de vortioxetina está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Los datos no clínicos indican que vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT_3, 5-HT_7 y 5-HT_{1D}, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, agonista del receptor 5-HT_{1A} e 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 (^{11}C-MADAM o ^{11}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 (≤ 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Pacientes de edad avanzada
En el estudio de 8 semanas doble ciego, controlado con placebo, a dosis fijas en pacientes con depresión de edad avanzada (≥ 65 años, n=452, 156 de los cuales recibieron vortioxetina), la vortioxetina a una dosis de 5 mg/día fue superior a placebo, basándose en la mejoría en las puntuaciones totales de las escalas MADRS y HAM-D_{24}. El efecto observado con vortioxetina fue de una diferencia de 4,7 puntos respecto placebo en la puntuación total MADRS en la Semana 8 (análisis MMRM).

Pacientes con depresión grave o con depresión y niveles altos de síntomas de ansiedad
En pacientes con depresión grave (puntuación total basal en la escala MADRS ≥ 30) y en pacientes deprimidos con niveles altos de síntomas de ansiedad (puntuación total basal en la escala HAM-A ≥ 20) vortioxetina también demostró eficacia en los estudios a corto plazo en adultos (la diferencia media total respecto placebo en la puntuación MADRS total en las semanas 6/8 varió de 2,8 a 7,3 y de 3,6 a 7,3 puntos, respectivamente (análisis MMRM)). En el estudio dedicado a pacientes de edad avanzada, vortioxetina fue también efectivo en estos pacientes.
El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró también en esta población de pacientes en el estudio a largo plazo de prevención de recaídas.

Efectos de vortioxetina en las puntuaciones del Test Digit Symbol Substitution (DSST), de la evaluación de habilidades basadas en la ejecución de la Universidad de California San Diego (UPSA) (medidas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

objetivas) y del cuestionario de déficits percibidos (PDQ) y del cuestionario de funcionamientos cognitivo y físico (CPFQ) (medidas subjetivas)
La eficacia de vortioxetina (5-20 mg / día) en pacientes con trastorno depresivo mayor se ha investigado en 2 estudios en adultos y 1 en pacientes de edad avanzada, controlados con placebo a corto plazo. Vortioxetina tuvo un efecto estadísticamente significativo frente a placebo en el test Digit Symbol Sustitución (DSST), que va desde Δ=1,75 (p = 0,019) a 4,26 (p <0,0001) en los 2 estudios en adultos y Δ = 2,79 (p = 0,023) en el estudio en los pacientes de edad avanzada. En un metaanálisis (ANCOVA, LOCF) del cambio medio respecto basal del número de símbolos correctos en los 3 estudios, vortioxetina se diferenció de placebo (p <0,05) con un tamaño del efecto estandarizado de 0,35. Cuando se ajustó para el cambio de la MADRS, la puntuación total en el metaanálisis de los mismos estudios demostró que vortioxetina se diferenció de placebo (p <0,05) con un tamaño del efecto estandarizado de 0,24.

Un estudio evaluó el efecto de vortioxetina en la capacidad funcional mediante la evaluación de habilidades basadas en la ejecución de la Universidad de California San Diego (UPSA). Vortioxetina se diferenció de placebo estadísticamente con resultados de 8,0 para vortioxetina frente a 5,1 puntos para placebo (p = 0,0003).

En un estudio, vortioxetina fue superior a placebo en las medidas subjetivas, evaluadas mediante el Cuestionario de déficits percibidos con resultados de -14,6 para vortioxetina y -10,5 para placebo (p = 0,002). Vortioxetina no se diferenció de placebo en mediciones subjetivas cuando se evaluó utilizando el Cuestionario de funcionamiento cognitivo y físico con resultados de -8,1 para vortioxetina frente a -6,9 para placebo (p = 0,086).

Tolerabilidad y seguridad
Se ha establecido la seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina en estudios a corto y largo plazo en el rango de dosis de entre 5 y 20 mg/día. Para obtener información sobre reacciones adversas, ver sección 4.8.

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 y la puntuación total en la escala ASEX no mostraron diferencias clínicamente relevantes con el placebo en los síntomas de disfunción sexual a las dosis de 5 a 15 mg/día de vortioxetina. Para la dosis de 20 mg/día se vio un incremento en TESD comparado con placebo (una diferencia de incidencia de 14,2%, 95% CI [1,4, 27,0]).

El efecto de vortioxetina sobre la función sexual se evaluó posteriormente en un estudio comparativo doble ciego (n = 424), de dosis flexible, de 8 semanas de duración versus escitalopram en pacientes tratados durante al menos 6 semanas con un ISRS (citalopram, paroxetina o sertralina), con bajo nivel de síntomas depresivos (CGI-S basal ≤ 3) y TESD inducido por el tratamiento anterior con ISRS. Vortioxetina 10-20 mg/día tuvo menos TESD que el escitalopram 10-20 mg/día de forma estadísticamente significativa tal como se evaluó por el cambio de la puntuación total del CSFQ-14 (2,2 puntos, p = 0,013) en la semana 8. La proporción de pacientes respondedores no fue significativamente diferente en el grupo vortioxetina (162 (74,7%)) en comparación con el grupo escitalopram (137 (66,2%)) en la semana 8 (OR 1,5 (p = 0,057). El efecto antidepresivo se mantuvo en ambos grupos de tratamiento.

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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se observaron cambios clínicamente significativos en la evaluación de las funciones hepática o renal en los estudios clínicos. Vortioxetina no ha mostrado ningún efecto clínicamente significativo sobre los parámetros ECG, incluidos los intervalos QT, QTc, PR y QRS, en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). En un estudio exhaustivo del intervalo QTc realizado en sujetos sanos con dosis de hasta 40 mg al día, no se observó potencial de prolongación del intervalo QTc.

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

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

En el estudio realizado en adolescentes de 12 a 17 años, ni vortioxetina 10 mg/día ni 20 mg/día fue estadísticamente superior al placebo basándose en la puntuación total de la escala de calificación de la depresión infantil revisada (CDRS-R, por sus siglas en inglés). La referencia activa (fluoxetina 20 mg/día) se separó estadísticamente del placebo en la puntuación total de la CDRS-R. En general, el perfil de reacciones adversas de vortioxetina en adolescentes fue similar al observado en adultos salvo por incidencias mayores notificadas en adolescentes que en adultos de dolor abdominal e ideación suicida. La interrupción del tratamiento debida a acontecimientos adversos (principalmente ideación suicida, náuseas y vómitos) fue máxima en pacientes tratados con vortioxetina 20 mg/día (5,6%) en comparación con vortioxetina 10 mg/día (2,7%), fluoxetina (3,3%) y placebo (1,3%). Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en los grupos de tratamiento con vortioxetina fueron náuseas, vómitos y cefalea. Se notificaron ideación y comportamiento suicida como acontecimientos adversos tanto durante el periodo de preinclusión simple ciego de 4 semanas (placebo 13/777 [1,7%]) como durante el periodo de tratamiento de 8 semanas (vortioxetina 10 mg/día 2/147 [1,4%], vortioxetina 20 mg/día 6/161 [3,7%], fluoxetina 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). La ideación y el comportamiento suicida medidos por la C-SSRS fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

Vortioxetina no se debe utilizar en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con trastorno depresivo mayor (ver sección 4.2)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
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. 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 inhibidor o inductor de vortioxetina en los estudios de interacción farmaco-farmacosobre las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 (ver sección 4.5). Vortioxetina es un sustrato e inhibidor débil de P- gp.

El principal metabolito de 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 vortioxetina se eliminan por la orina y 1/3 aproximadamente por las heces. Sólo se eliminan por las heces cantidades insignificantes de vortioxetina. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 2 semanas aproximadamente.

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética es lineal e independiente del tiempo en el rango de dosis estudiado (de 2,5 a 60 mg/día).

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

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
En sujetos sanos de edad avanzada (≥ 65 años; n = 20), la exposición a vortioxetina aumentó hasta un 27% (C_{max} y AUC) en comparación con los sujetos control jóvenes y sanos (≤ 45 años de edad) tras dosis múltiples de 10 mg/día. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 4.2). Sin embargo, se recomienda precaución cuando se prescriban dosis mayores de 10 mg de vortioxetina una vez al día a pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, la insuficiencia renal estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (leve, moderada o grave; n = 8 por grupo) causó aumentos moderados de la exposición (hasta el 30%) en comparación con los controles sanos emparejados. En pacientes con enfermedad renal terminal, solo se perdió una pequeña fracción de vortioxetina durante la diálisis (el AUC y la C_{max} fueron un

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

13% y un 27% inferiores, respectivamente; n = 8) tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis sobre la base de la función renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática
La farmacocinética en sujetos (N = 6-8) con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (criterios Child-Pugh A, B o C, respectivamente) se comparó con voluntarios sanos. Los cambios en el AUC fueron menos del 10%inferiores en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, y un 10% superiores en quienes padecen insuficiencia hepática grave. Los cambios en la C_{max} fueron menos del 25% inferiores en todos los grupos. No se requiere un ajuste de la dosis sobre la base de la función renal o hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Genotipos de la CYP2D6
La concentración plasmática de vortioxetina fue aproximadamente dos veces superior en los metabolizadores lentos de la CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4/2C9 a pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6 puede potencialmente producir una exposición mayor (ver sección 4.5).

En metabolizadores ultra rápidos de la CYP2D6 las concentraciones plasmáticas de 10 mg/día de vortioxetina fueron similares a las obtenidas en los metabolizadores extensos en 5 mg/día y 10 mg/día. Se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual de cada paciente (ver sección 4.2).

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de vortioxetina en los estudios de toxicidad general en ratones, ratas y perros se asoció principalmente a signos clínicos relacionados con el SNC; éstos incluyeron salivación (rata y perro), dilatación pupilar (perro) y dos incidentes de convulsiones en perros en el programa general de estudios de toxicidad. Se estableció un nivel sin efecto para las convulsiones con el correspondiente margen de seguridad de 5, considerando la dosis terapéutica máxima recomendada de 20 mg/día. La toxicidad en el órgano diana se 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 obervaron 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 vortioxetina, y se consideró de riesgo bajo en humanos.

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 vortioxetina no supone un riesgo de carcinogenicidad en humanos.

Vortioxetina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la conducta de apareamiento, los órganos reproductivos o la morfología y motilidad del esperma en ratas. 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En un estudio prenatal y posnatal en ratas, 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 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.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que 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 ambienteacuático y terrestre (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Manitol
Carboximetilalmidón sódico (tipo A)
Sílice coloidal anhidra
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro rojo (E172) (para 5 mg, 15 mg y 20 mg)
Óxido de hierro amarillo (E172) (para 10 mg y 15 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Para 5 mg, 10 mg y 20 mg:
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para 15 mg:
Conservar por debajo de 30 ºC.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres transparentes de PVC/PVdC-Alu, acondicionados en una caja de cartón que contiene 28, 56 o 98 comprimidos recubiertos con película, o blísteres unidosis perforados de PVC/PVdC-Alu que contienen 56 × 1 o 98 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de HDPE blanco opaco, con cierre de rosca de polipropileno resistente a los niños, que contiene 100 o 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vivanta Generics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vortioxetina Vivanta 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.723
Vortioxetina Vivanta 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.724
Vortioxetina Vivanta 15 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.725
Vortioxetina Vivanta 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.726

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

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS