

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brintellix 20 mg/ml gotas orais, solução

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém lactato de vortioxetina (D,L) equivalente a 20 mg de vortioxetina.

Cada gota contém lactato de vortioxetina (D,L) equivalente a 1 mg de vortioxetina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada gota contém 4,25 mg de etanol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gotas orais, solução.

Solução límpida quase incolor a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brintellix é indicado para o tratamento de episódios depressivos *major* em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de Brintellix é de 10 mg de vortioxetina uma vez por dia em adultos com idade inferior a 65 anos.

Dependendo da resposta individual do doente, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg de vortioxetina uma vez por dia, ou diminuída até um mínimo de 5 mg de vortioxetina uma vez por dia.

5 mg equivalente a 5 gotas.

10 mg equivalente a 10 gotas.

15 mg equivalente a 15 gotas.

20 mg equivalente a 20 gotas.

Após o desaparecimento dos sintomas depressivos, é recomendado tratamento durante, pelo menos 6 meses, para consolidação da resposta antidepressiva.

Interrupção do tratamento

Os doentes tratados com vortioxetina podem parar de tomar o medicamento subitamente sem necessidade de uma redução gradual na dose (ver secção 5.1).

Populações especiais

Doentes idosos

A dose mínima eficaz de 5 mg de vortioxetina uma vez por dia deve ser sempre utilizada como a dose inicial em doentes com idade ≥ 65 anos. É recomendada precaução ao tratar doentes com idade ≥ 65 anos com

doses superiores a 10 mg de vortioxetina uma vez por dia, para os quais os dados são ainda limitados (ver secção 4.4).

Inibidores do citocromo P450

Dependendo da resposta individual do doente, pode considerar-se uma dose mais baixa de vortioxetina se um inibidor forte do CYP2D6 (por exemplo, bupropiom, quinidina, fluoxetina, paroxetina) for adicionado ao tratamento com vortioxetina (ver secção 4.5).

Indutores do citocromo P450

Dependendo da resposta individual do doente, pode considerar-se um ajuste da dose de vortioxetina se for adicionado um indutor extenso do citocromo P450 (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) ao tratamento com vortioxetina (ver secção 4.5).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Brintellix em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.4).

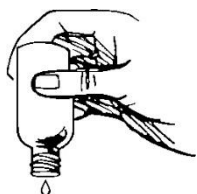
Modo de administração

Brintellix é para administração oral.

As gotas orais podem ser tomadas com ou sem alimentos.

As gotas podem ser misturadas com água, sumo ou outras bebidas não alcoólicas.

Vire completamente o frasco com a abertura para baixo. Se não caírem gotas, bata ligeiramente no frasco para iniciar o fluxo.



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) não-seletivos ou inibidores seletivos da MAO-A (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização na população pediátrica

Brintellix não é recomendado para o tratamento da depressão em doentes com idade inferior a 18 anos uma vez que a segurança e eficácia de vortioxetina não foram estabelecidas neste grupo etário (ver secção 4.2). Em ensaios clínicos com crianças e adolescentes tratados com outros antidepressivos, foram mais frequentemente observados comportamentos relacionados com o- suicídio (tentativa de suicídio e ideação suicida) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e fúria) do que naqueles tratados com placebo.

Suicídio/ ideação suicida ou agravamento clínico

A depressão está associada a um aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (acontecimentos relacionados com o suicídio). Este risco prevalece até que ocorra remissão significativa.

Como pode não ocorrer melhoria durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes deverão ser monitorizados de perto até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Os doentes com história de acontecimentos relacionados com o suicídio ou aqueles que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, são conhecidos por apresentarem um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo de antidepressivos em doentes adultos com perturbações psiquiátricas, demonstrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos comparativamente ao placebo, em doentes com idade inferior a 25 anos.

O tratamento deve ser acompanhado por uma monitorização rigorosa dos doentes, em particular daqueles que apresentem maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento e após alterações posológicas. Os doentes (e aqueles que lhes prestam cuidados) devem ser alertados para a necessidade de monitorizar qualquer agravamento clínico, comportamento ou ideação suicida e alterações pouco habituais no comportamento e para procurar assistência médica imediatamente caso estes sintomas ocorram.

Convulsões

Existe um potencial risco de convulsões com antidepressivos. Deste modo, a vortioxetina deve ser iniciada com precaução em doentes com história de convulsões ou em doentes com epilepsia instável (ver secção 4.5).

O tratamento deve ser descontinuado em qualquer doente que desenvolva convulsões ou em doentes nos quais se verifique um aumento da frequência de convulsões.

Síndrome Serotoninérgica (SS) ou Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A Síndrome Serotoninérgica (SS) ou a Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN), condições potencialmente fatais, poderão ocorrer com a vortioxetina. O risco de SS ou SMN aumenta com o uso concomitante de substâncias ativas serotoninérgicas (incluindo triptanos), medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs), antipsicóticos, e outros antagonistas da dopamina. Os doentes devem ser monitorizados relativamente ao aparecimento de sinais e sintomas de SS e SMN (ver secção 4.3 e 4.5).

Os sintomas da Síndrome Serotoninérgica incluem mudanças do estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, tensão arterial lábil, hipertermia), anomalias neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, descoordenação) e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia). Se isto ocorrer, o tratamento com vortioxetina deve ser descontinuado imediatamente e deve ser iniciado tratamento sintomático.

Mania/Hipomania

A vortioxetina deve ser utilizada com precaução em doentes com história de mania/hipomania e deve ser descontinuada em qualquer doente que entre numa fase maníaca.

Hemorragia

Perturbações hemorrágicas, tais como equimoses, púrpura e outros acontecimentos hemorrágicos, tais como hemorragia gastrintestinal ou ginecológica, foram raramente notificados com o uso de antidepressivos com efeito serotoninérgico inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRNs). É recomendada precaução em doentes a tomar anticoagulantes e/ou medicamentos conhecidos por afetarem a função plaquetária [por exemplo, antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS)] (ver secção 4.5), bem como em doentes com tendências/perturbações hemorrágicas conhecidas.

Hiponatremia

A hiponatremia, provavelmente devida à secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH), tem sido raramente notificada com o uso de antidepressivos com efeito serotoninérgico (ISRSs, ISRNs). Deve ser tida precaução em doentes de risco, tais como idosos, doentes com cirrose hepática ou doentes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos por causarem hiponatremia.

A descontinuação do tratamento com vortioxetina deve ser considerada em doentes com hiponatremia sintomática e deve ser instituída intervenção médica apropriada.

Idosos

Os dados relativos ao uso de Brintellix em doentes idosos com episódios depressivos major são limitados. Deste modo, deve ser tida precaução no tratamento de doentes com idade ≥ 65 anos com doses superiores a 10 mg de vortioxetina uma vez por dia (ver secção 4.2, 4.8 e 5.2).

Compromisso renal

Estão disponíveis dados limitados para doentes com compromisso renal. Por isso deve ser tida precaução (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A vortioxetina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e deve ser tida precaução ao tratar estes doentes (ver secção 5.2).

Etanol

Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol, menos de 100 mg por dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A vortioxetina é extensamente metabolizada no fígado, principalmente por oxidação catalisada pelo CYP2D6, e numa menor extensão pelo CYP3A4/5 e CYP2C9 (ver secção 5.2).

Potencial de outros medicamentos para afetar a vortioxetina

IMAOs irreversíveis não-seletivos

Devido ao risco de Síndrome Serotoninérgica, a vortioxetina está contraindicada em qualquer combinação com IMAOs irreversíveis não-seletivos. A vortioxetina não deve ser iniciada no período de pelo menos 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo. A vortioxetina deve ser descontinuada no período de pelo menos 14 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo (ver secção 4.3).

Inibidor reversível seletivo da MAO-A (moclobemida)

A combinação de vortioxetina com um inibidor reversível seletivo da MAO-A, como a moclobemida, é contraindicada (ver secção 4.3). Se a combinação se provar necessária, o medicamento adicionado deve ser administrado na dosagem mínima e sob monitorização clínica apertada relativamente à Síndrome Serotoninérgica (ver secção 4.4).

IMAO reversível não-seletivo (linezolida)

A combinação de vortioxetina com um IMAO reversível não-seletivo fraco, como o antibiótico linezolida, é contraindicada (ver secção 4.3). Se a combinação se provar necessária, o medicamento adicionado deve ser administrado na dosagem mínima e sob monitorização apertada relativamente à Síndrome Serotoninérgica (ver secção 4.4).

Inibidor irreversível seletivo da MAO-B (selegilina, rasagilina)

Apesar de ser esperado um risco mais baixo de Síndrome Serotoninérgica com inibidores da MAO-B seletivos do que com inibidores da MAO-A, a combinação de vortioxetina com inibidores irreversíveis da MAO-B, como a selegilina ou a rasagilina deve ser administrada com precaução. Se forem usados concomitantemente, é necessária uma monitorização apertada relativamente à Síndrome Serotoninérgica (ver secção 4.4).

Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de medicamentos com efeito serotoninérgico (por exemplo, tramadol, sumatriptano e outros triptanos) pode levar a Síndrome Serotoninérgica. (ver secção 4.4).

Erva de S. João

A utilização concomitante de antidepressivos com efeito serotoninérgico e medicamentos à base de plantas contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas, incluindo Síndrome Serotoninérgica (ver secção 4.4).

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo

Os antidepressivos com efeito serotoninérgico podem diminuir o limiar convulsivo. É recomendada precaução quando se utilizam concomitantemente outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo [por exemplo, antidepressivos (tricíclicos, ISRSs, ISRNs), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiom, tramadol] (ver secção 4.4).

TEC (terapia electroconvulsiva)

Não existe experiência clínica com a administração concomitante de vortioxetina e TEC, pelo que se recomenda precaução.

Inibidores do CYP2D6

A exposição à vortioxetina aumentou 2,3 vezes a área sob a curva (AUC) quando a vortioxetina 10 mg/dia foi coadministrada com o bupropiom (um inibidor forte do CYP2D6 150 mg duas vezes por dia) durante 14 dias em indivíduos saudáveis. A coadministração resultou numa maior incidência de reações adversas quando o bupropiom foi adicionado à vortioxetina do que quando a vortioxetina foi adicionada ao bupropiom. Dependendo da resposta individual do doente, pode considerar-se uma dose mais baixa de vortioxetina se um inibidor forte do CYP2D6 (por exemplo, bupropiom, quinidina, fluoxetina, paroxetina) for adicionado ao tratamento com vortioxetina (ver secção 4.2).

Inibidores do CYP3A4 e inibidores do CYP2C9 e CYP2C19

Quando a vortioxetina foi coadministrada em indivíduos saudáveis após 6 dias de cetoconazol 400 mg/dia (um inibidor do CYP3A4/5 e da glicoproteína-P) ou após 6 dias de fluconazol 200 mg/dia (um inibidor do CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5), foi observado um aumento de 1,3 vezes e 1,5 vezes, respetivamente na AUC da vortioxetina. Não é necessário nenhum ajuste de dose.

Não foi observado nenhum efeito inibitório de uma dose única de 40 mg de omeprazol (inibidor do CYP2C19) na farmacocinética de dose múltipla da vortioxetina em indivíduos saudáveis.

Interações em metabolizadores fracos do CYP2D6

A coadministração de inibidores fortes do CYP3A4 (tais como itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, conivaptan e muitos dos inibidores da protease do VIH) e inibidores do CYP2C9 (tais como o fluconazol e amiodarona) a metabolizadores fracos do CYP2D6 (ver secção 5.2) não foi investigada especificamente, mas antecipa-se que levará a uma exposição aumentada da vortioxetina mais evidente nestes doentes em comparação com o efeito moderado acima descrito. Dependendo da resposta individual do doente, pode considerar-se uma dose mais baixa de vortioxetina se um inibidor forte do CYP3A4 ou do CYP2C9 for coadministrado em metabolizadores fracos do CYP2D6.

Indutores do citocromo P450

Quando uma dose única de 20 mg de vortioxetina foi coadministrada em indivíduos saudáveis após 10 dias de tratamento com rifampicina 600 mg/dia (um indutor extenso das isoenzimas CYP), foi observado um decréscimo de 72% na AUC da vortioxetina. Dependendo da resposta individual do doente, pode considerar-se um ajuste da dose se um indutor extenso do citocromo P450 (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) for adicionado ao tratamento com vortioxetina (ver secção 4.2).

Álcool

Não foi observado nenhum efeito na farmacocinética da vortioxetina ou do etanol, nem nenhum compromisso significativo da função cognitiva, em comparação com o placebo, quando uma dose única de vortioxetina 20 mg e 40 mg foi coadministrada com uma dose única de etanol (0,6 g/Kg) em doentes saudáveis. No entanto, o consumo de álcool não é recomendado durante o tratamento com antidepressivos.

Ácido acetilsalicílico

Não foi observado nenhum efeito de doses múltiplas de ácido acetilsalicílico 150 mg/dia na farmacocinética de dose múltipla da vortioxetina em indivíduos saudáveis.

Potencial da vortioxetina para afetar outros medicamentos

Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários

Não foram observados efeitos significativos, comparativamente ao placebo, nos valores de INR, protrombina ou varfarina R/S plasmática após coadministração de doses múltiplas de vortioxetina com doses estáveis de varfarina em indivíduos saudáveis. Adicionalmente, não foi observado nenhum efeito inibitório significativo, comparativamente ao placebo, na agregação plaquetária ou farmacocinética do ácido acetilsalicílico ou ácido salicílico quando o ácido acetilsalicílico 150 mg/ml foi coadministrado após administração de doses múltiplas de vortioxetina em indivíduos saudáveis. No entanto, deve ser tida precaução quando a vortioxetina é utilizada em combinação com anticoagulantes orais ou medicamentos antiplaquetários, devido a um potencial aumento do risco de hemorragia atribuído a uma interação farmacodinâmica (ver secção 4.4).

Substratos do citocromo P450

In vitro, a vortioxetina não demonstrou nenhum potencial relevante de inibição ou indução das isoenzimas do citocromo P450 (ver secção 5.2).

Após doses múltiplas de vortioxetina, não foi observado nenhum efeito inibitório em indivíduos saudáveis relativamente às isoenzimas do citocromo P450, CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropiom), CYP2C9 (tolbutamida, varfarina S-), CYP1A2 (cafeína) ou CYP2D6 (dextrometorfano).

Não foram observadas interações farmacodinâmicas. Não foi observado nenhum compromisso significativo da função cognitiva, comparativamente ao placebo, após coadministração de vortioxetina com uma dose única de 10 mg de diazepam. Não foram observados efeitos significativos, comparativamente ao placebo, nos níveis de hormonas sexuais após coadministração da vortioxetina com um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol 30 µg / levonorgestrel 150 µg).

Lítio, triptofano

Não foi observado nenhum efeito clinicamente relevante durante a exposição ao lítio no estado de equilíbrio, após coadministração com doses múltiplas de vortioxetina em indivíduos saudáveis. No entanto, ocorreram notificações de potenciação de efeitos quando antidepressivos com efeito serotoninérgico foram administrados juntamente com lítio ou triptofano; deste modo, o uso concomitante de vortioxetina com estes medicamentos deve ser feito com precaução.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados relativos à utilização de vortioxetina em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Os seguintes sintomas podem ocorrer em recém-nascidos após a utilização materna de um medicamento serotoninérgico nas fases tardias da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldade na alimentação, vômitos, hipoglicémia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em dormir. Estes sintomas podem ser devidos quer a efeitos de descontinuação ou a atividade serotoninérgica excessiva. Na maioria dos casos, estas complicações começaram imediatamente ou pouco (<24 horas) depois do parto.

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de ISRSs na gravidez, particularmente na fase final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN). Apesar dos estudos não terem investigado a associação de HPPRN ao tratamento com vortioxetina, este risco potencial não pode ser excluído, tendo em conta o mecanismo de ação associado (aumento das concentrações de serotonina).

Brintellix deve apenas ser administrado a mulheres grávidas se os benefícios superarem os riscos potenciais para o feto.

Amamentação

Os dados disponíveis em animais mostraram excreção de vortioxetina/ metabolitos da vortioxetina no leite. É expectável que a vortioxetina seja excretada no leite humano (ver secção 5.3).

O risco para o lactente não pode ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão quanto a interromper a amamentação ou interromper/ abster-se da terapêutica com Brintellix, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas não mostraram qualquer efeito da vortioxetina na fertilidade, qualidade do esperma ou desempenho de acasalamento (ver secção 5.3).

Notificações de casos em humanos com medicamentos da classe farmacológica relacionada de antidepressivos (ISRSs) demonstraram um efeito na qualidade do esperma que é reversível. Até agora não foi observado impacto na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Brintellix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, atendendo a que foram relatadas reações adversas como tontura, os doentes devem tomar precaução ao conduzir ou operar maquinaria perigosa, especialmente quando iniciarem o tratamento com vortioxetina ou quando alterarem a dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram náuseas.

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas abaixo usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros

(<1/10.000), ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). A lista baseia-se em informações obtidas de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

CLASSE DE SISTEMA DE ÓRGÃOS	FREQUÊNCIA	REAÇÃO ADVERSA
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida*	Hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Sonhos anormais
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
	Desconhecida*	Síndrome Serotoninérgica
Vasculopatias	Pouco frequentes	Afrontamento
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Diarreia, Obstipação, Vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Prurido, incluindo prurido generalizado
	Pouco frequentes	Suores noturnos
	Desconhecida*	Angioedema, Urticária

* Com base em casos após introdução no mercado

Descrição das reações adversas selecionadas

Náuseas

As reações adversas foram geralmente ligeiras ou moderadas e ocorreram durante as duas primeiras semanas de tratamento. As reações foram em geral passageiras e não levaram à interrupção do tratamento. Reações adversas gastrointestinais, tais como náuseas, ocorreram mais frequentemente em mulheres do que em homens.

Doentes idosos

Para doses ≥ 10 mg de vortioxetina uma vez por dia, a taxa de descontinuação dos estudos foi superior em doentes com idade ≥ 65 anos.

Para doses ≥ 20 mg de vortioxetina uma vez por dia, a incidência de náuseas e obstipação foi superior em doentes com idade ≥ 65 anos (42% e 15%, respetivamente) do que em doentes com idade < 65 anos (27% e 4%, respetivamente) (ver secção 4.4).

Disfunção sexual

A disfunção sexual foi avaliada em estudos clínicos utilizando a Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX). Doses de 5 a 15 mg não demonstraram diferença comparativamente ao placebo. No entanto, a dose de 20 mg de vortioxetina foi associada a um aumento de disfunção sexual (TESD) (ver secção 5.1).

Efeito de classe

Estudos epidemiológicos conduzidos principalmente em doentes com 50 anos de idade ou mais, demonstram um risco aumentado de fraturas ósseas em doentes a receber um medicamento de classes farmacológicas relacionadas de antidepressivos (ISRSs ou ADT). O mecanismo por detrás do risco é desconhecido, e não é sabido se o risco também é relevante para a vortioxetina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A ingestão de vortioxetina em ensaios clínicos no intervalo de doses de 40 mg a 75 mg causou um agravamento das seguintes reações adversas: náuseas, tonturas posturais, diarreia, desconforto abdominal, prurido generalizado, sonolência e afrontamento.

A experiência pós-comercialização refere-se essencialmente a sobredosagens de até 80 mg. Na maioria dos casos, não foram notificados quaisquer sintomas ou sintomas ligeiros. Os sintomas mais frequentemente notificados foram náuseas e vômitos.

A experiência com a sobredosagem de vortioxetina acima de 80 mg é limitada. Foram notificados acontecimentos convulsivos e síndrome serotoninérgica após dosagens várias vezes superiores ao intervalo de doses terapêuticas.

A gestão da sobredosagem deverá consistir no tratamento dos sintomas clínicos e na monitorização necessária. É recomendado acompanhamento médico num ambiente especializado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanaléticos; Outros antidepressivos, código ATC: N06AX26

Mecanismo de ação

Pensa-se que o mecanismo de ação da vortioxetina esteja relacionado com a sua modulação direta da atividade do recetor serotoninérgico e inibição do transportador da serotonina (5-HT). Os dados não-clínicos indicam que a vortioxetina é um antagonista dos recetores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, um agonista parcial do recetor 5-HT_{1B}, um agonista do recetor 5-HT_{1A} e um inibidor do transportador 5-HT, levando à modulação da neurotransmissão em vários sistemas, incluindo predominantemente o sistema da serotonina, mas provavelmente também os sistemas da norepinefrina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA e glutamato. Esta atividade multimodal é considerada responsável pelos efeitos antidepressivos e de tipo ansiolítico e pela melhoria da função cognitiva, aprendizagem e memória observados com a vortioxetina em estudos em animais. No entanto, a contribuição exata dos alvos individuais para o perfil farmacodinâmico observado permanece por esclarecer e deve ser tida precaução ao extrapolar dados animais diretamente para o homem.

Em humanos, foram conduzidos dois estudos de tomografia de emissão de positrões (PET) usando ligandos do transportador 5-HT (¹¹C-MADAM ou ¹¹C-DASB) para quantificar a ocupação do transportador 5-HT no cérebro ao longo de diferentes níveis de dose. A ocupação média do transportador 5-HT nos núcleos de rafe foi de aproximadamente 50% com 5 mg/dia, 65% com 10 mg/dia e aumentou para mais de 80% com 20 mg/dia.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da vortioxetina foram estudadas num programa clínico que incluiu mais de 6700 doentes, dos quais mais de 3700 foram tratados com vortioxetina em estudos de curta duração (≤ 12 semanas) na perturbação depressiva major (PDM). Foram realizados doze estudos com dupla ocultação, controlados por placebo, de 6/8 semanas, com doses fixas, para investigar a eficácia de curta duração da vortioxetina na PDM em adultos (incluindo os idosos). A eficácia da vortioxetina foi demonstrada com pelo menos um grupo posológico em 9 dos 12 estudos, mostrando pelo menos uma diferença de 2 pontos em relação ao placebo na pontuação total da Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery & Åsberg (MADRS) ou da Escala de Avaliação para Depressão de 24 itens de Hamilton (HAM-D₂₄). Isto foi fundamentado pela relevância clínica tal como demonstrado pela proporção de doentes que responderam ao tratamento e de doentes em remissão e pela melhoria na pontuação de Impressão Clínica Global – Melhoria Global (CGI-I). A eficácia da vortioxetina aumentou com o aumento da dose.

O efeito nos estudos individuais foi suportado pela meta-análise (MMRM) da variação média desde a linha de base, da pontuação total da MADRS na Semana 6/8, nos estudos de curta duração controlados por placebo em adultos. Na meta-análise, a diferença média global em relação ao placebo entre os estudos foi estatisticamente significativa: -2,3 pontos ($p = 0,007$), -3,6 pontos ($p < 0,001$), e -4,6 pontos ($p < 0,001$) para as doses de 5, 10 e 20 mg/dia, respetivamente; a dose de 15 mg/dia não se afastou do placebo na meta-análise, mas a diferença média em relação ao placebo foi de -2,6 pontos. A eficácia da vortioxetina é suportada pela análise agrupada de respondedores, onde a proporção de respondedores variou de 46% a 49% para a vortioxetina versus 34% para o placebo ($p < 0,01$; análise NRI).

Além disso, a vortioxetina, no intervalo de doses de 5-20 mg/dia, demonstrou eficácia num conjunto amplo de sintomas depressivos (avaliado pela melhoria da pontuação em todos os itens individuais da MADRS).

A eficácia da vortioxetina 10 ou 20 mg/dia foi ainda demonstrada num estudo comparativo de 12 semanas, com dupla ocultação e doses flexíveis versus a agomelatina 25 ou 50 mg/dia em doentes com PDM. A vortioxetina foi significativamente melhor em termos estatísticos do que a agomelatina tal como avaliado pela melhoria na pontuação total da MADRS, e fundamentado pela relevância clínica como demonstrado pelas proporções de respondedores e doentes em remissão e melhoria na pontuação CGI-I.

Manutenção

A manutenção da eficácia do antidepressivo foi demonstrada num estudo de prevenção da recaída. Os doentes em remissão após um período de tratamento inicial de 12 semanas sem ocultação com vortioxetina, foram aleatorizados para receber vortioxetina 5 ou 10 mg/dia ou placebo e observados relativamente a recaída durante um período de dupla ocultação de pelo menos 24 semanas (24 a 64 semanas). A vortioxetina foi superior ($p=0,004$) ao placebo no parâmetro de avaliação primário, o tempo até recaída da PDM, com uma taxa de risco de 2,0; isto é, o risco de recaída foi duas vezes superior no grupo do placebo do que no grupo da vortioxetina.

Idosos

No estudo de 8 semanas de dupla ocultação e dose fixa, controlado por placebo, em doentes idosos deprimidos (com idade ≥ 65 anos, $n=452$, 156 dos quais tomavam vortioxetina), a vortioxetina 5mg/dia foi superior ao placebo tal como avaliado através da melhoria nas pontuações totais da MADRS e HAM-D₂₄. O efeito observado com a vortioxetina foi uma diferença de 4,7 pontos em relação ao placebo na pontuação total da MADRS na Semana 8 (análise MMRM).

Doentes com depressão grave ou com depressão e elevados níveis de sintomas de ansiedade

Em doentes com depressão grave (pontuação total da MADRS ≥ 30 na situação basal) e em doentes com depressão com um elevado nível de sintomas de ansiedade (pontuação total da HAM-A ≥ 20 na linha basal) a vortioxetina também demonstrou eficácia nos estudos de curta duração em adultos (a diferença média global comparativamente ao placebo na pontuação total da MADRS na Semana 6/8 variou de 2,8 a 7,3 pontos e de 3,6 a 7,3 pontos, respetivamente, (análise MMRM)). No estudo específico em idosos a vortioxetina foi também eficaz nestes doentes.

A manutenção da eficácia dos antidepressivos foi também demonstrada nesta população de doentes em estudos de longa duração de prevenção de recaída.

Efeitos de vortioxetina nas pontuações de Digit Symbol Substitution Test (DSST), do University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (medidas objetivas) e Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) e Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (medidas subjetivas).

A eficácia da vortioxetina (5-20 mg/dia) em doentes com PDM foi investigada em dois estudos em adultos e num estudo em doentes idosos, estudos estes de curta duração e controlados com placebo.

Vortioxetina teve um efeito estatisticamente significativo em relação ao placebo na Digit Symbol Substitution Test (DSST), variando de $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) a $4,26$ ($p < 0,0001$) nos dois estudos realizados em adultos e $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) no estudo em doentes idosos. Na meta-análise (ANCOVA, LOCF) da diferença média em relação à linha basal na pontuação DSST dos símbolos corretos nos 3 estudos, vortioxetina diferenciou-se do placebo ($p < 0,05$) com um efeito padronizado de $0,35$. Quando ajustada à alteração na MADRS, a pontuação total na meta-análise dos mesmos estudos evidenciou que a vortioxetina se diferencia do placebo ($p < 0,05$) com um efeito padronizado de $0,24$.

Um estudo avaliou o efeito de vortioxetina na capacidade funcional usando a University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetina diferenciou-se estatisticamente do placebo com resultados de 8 pontos para a vortioxetina comparativamente a 5,1 pontos para o placebo ($p = 0,0003$).

Num dos estudos, vortioxetina foi superior ao placebo nas medidas subjetivas, avaliadas usando o Perceived Deficits Questionnaire com resultados de $-14,6$ para vortioxetina e $10,5$ para placebo ($p = 0,002$). Vortioxetina não se diferenciou de placebo nas medidas subjetivas quando avaliadas usando o Cognitive and Physical Functioning Questionnaire com resultados de $-8,1$ para vortioxetina comparativamente a $-6,9$ para placebo ($p = 0,086$).

Tolerabilidade e Segurança

A segurança e tolerabilidade da vortioxetina foram estabelecidas em estudos de curta e longa duração no intervalo de doses de 5 a 20 mg/dia. Para informação sobre os efeitos indesejáveis ver secção 4.8.

A vortioxetina não aumentou a incidência de insónia ou sonolência, comparativamente ao placebo.

Em estudos clínicos de curta e longa duração controlados por placebo, os potenciais sintomas de descontinuação foram sistematicamente avaliados após interrupção súbita do tratamento com vortioxetina. Não existiu qualquer diferença clinicamente relevante comparativamente ao placebo na incidência ou natureza dos sintomas de descontinuação quer após tratamento de curta duração (6-12 semanas), quer após tratamento de longa duração (24-64 semanas) com vortioxetina.

A incidência de reações adversas do foro sexual notificadas espontaneamente foi baixa e semelhante ao placebo em estudos clínicos de curta e longa duração com vortioxetina. Em estudos utilizando a Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX), a incidência de disfunção sexual emergente do tratamento (TESD) e a pontuação total da ASEX não mostraram diferença clinicamente relevante, comparativamente ao placebo, em sintomas de disfunção sexual, nas doses de vortioxetina de 5 a 15 mg/dia. Para a dose de 20 mg/dia, foi observado um aumento na TESD, comparativamente ao placebo (uma diferença na incidência de $14,2\%$, IC 95% [$1,4$; $27,0$]).

A vortioxetina não teve efeito no peso corporal, frequência cardíaca ou tensão arterial, comparativamente ao placebo, em estudos clínicos de curta e longa duração.

Não foram observadas alterações clinicamente significativas na avaliação hepática ou renal durante os estudos clínicos.

A vortioxetina não demonstrou nenhum efeito clinicamente significativo nos parâmetros ECG, incluindo os intervalos QT, QTc, PR e QRS, em doentes com PDM. Num estudo QTc exaustivo em indivíduos saudáveis, em doses até 40 mg diários, não foi observado potencial de prolongamento do intervalo QTc.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos na perturbação depressiva major com vortioxetina em crianças com idade inferior a 7 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos na perturbação depressiva major com vortioxetina em crianças e adolescentes com idade entre 7 e 18 anos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A vortioxetina é lentamente, mas bem absorvida após administração oral e a concentração plasmática máxima é atingida num período de 7 a 11 horas. Após doses múltiplas de 5, 10, ou 20 mg/dia, foram observados valores médios de C_{max} de 9 a 33 ng/mL. A biodisponibilidade absoluta é de 75%. Não foi observado qualquer efeito dos alimentos na farmacocinética (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume de distribuição médio (V_{ss}) é de 2.600 L, o que indica uma distribuição extravascular extensa. A vortioxetina é fortemente ligada às proteínas plasmáticas (98 a 99%) e a ligação parece ser independente das concentrações plasmáticas de vortioxetina.

Biotransformação

A vortioxetina é extensivamente metabolizada no fígado, principalmente por oxidação catalisada pelo CYP2D6 e numa menor extensão pelo CYP3A4/5 e CYP2C9, e subsequente conjugação com o ácido glucorónico.

Não foi observado nenhum efeito inibitório ou indutor da vortioxetina nos estudos de interações medicamentosas relativamente às isoenzimas CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ou CYP3A4/5 (ver secção 4.5). A vortioxetina é um inibidor e um substrato fraco da gp-P.

O metabolito principal da vortioxetina é farmacologicamente inativo.

Eliminação

A semivida de eliminação e a depuração oral médias são de 66 horas e 33 L/h, respetivamente. Aproximadamente 2/3 dos metabolitos inativos da vortioxetina são excretados na urina e aproximadamente 1/3 nas fezes. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em aproximadamente 2 semanas.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética é linear e independente do tempo no intervalo de dose estudado (2,5 a 60 mg/dia).

De acordo com a semivida, o índice de acumulação é de 5 a 6 com base na AUC_{0-24h} , após doses múltiplas de 5 a 20 mg/dia.

Populações especiais

Idosos

Em indivíduos idosos saudáveis (com idade ≥ 65 anos; $n=20$), a exposição à vortioxetina aumentou até 27% (C_{\max} e AUC) comparativamente aos indivíduos controlo jovens e saudáveis (com idade ≤ 45 anos), após doses múltiplas de 10 mg/dia. A dose mínima eficaz de 5 mg de vortioxetina uma vez por dia deve ser sempre utilizada como a dose inicial em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 4.2). No entanto, é necessária precaução ao prescrever a doentes idosos com doses superiores a 10 mg de vortioxetina uma vez por dia (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Após uma dose única de 10 mg de vortioxetina, o compromisso renal estimado usando a fórmula de Cockcroft-Gault (ligeiro, moderado ou grave; $n=8$ por grupo) causou aumentos modestos na exposição (até 30%), comparativamente aos controlos saudáveis correspondentes. Em doentes com doença renal terminal, apenas uma pequena fração de vortioxetina foi perdida durante a diálise (AUC e C_{\max} foram 13% e 27% mais baixas, respetivamente; $n=8$) após uma dose única de 10 mg de vortioxetina. Não é necessário qualquer ajuste de dose (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Após uma dose única de 10 mg de vortioxetina, não foi observado qualquer impacto do compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classe A ou B de Child-Pugh; $n=8$ por grupo) na farmacocinética da vortioxetina (as alterações na AUC foram menores que 10%). Não é necessário qualquer ajuste de dose (ver secção 4.2). A vortioxetina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e é necessária precaução ao tratar estes doentes (ver secção 4.4).

Genótipos CYP2D6

A concentração plasmática de vortioxetina foi aproximadamente duas vezes superior em metabolizadores fracos CYP2D6 comparativamente a metabolizadores extensivos. A co-administração de fortes inibidores do CYP3A4/2C9, a fracos metabolizadores do CYP2D6 pode potencialmente resultar numa exposição superior (ver secção 4.5).

Em metabolizadores ultra-rápidos do CYP2D6, a concentração plasmática da vortioxetina 10 mg/dia esteve entre aquelas obtidas em metabolizadores extensos a 5 mg/dia e 10 mg/dia.

Dependendo da resposta individual do doente, pode considerar-se um ajuste de dose (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração de vortioxetina nos estudos de toxicidade geral em murganhos, ratos e cães foi principalmente associada a sinais clínicos relacionados com o SNC. Estes incluíram salivação (rato e cão), dilatação pupilar (cão), e dois incidentes de convulsões em cães no programa de estudos de toxicidade geral. Foi estabelecido um nível sem efeito para convulsões com uma margem de segurança correspondente de 5 considerando a dose terapêutica máxima recomendada de 20 mg/dia. A toxicidade nos órgãos alvo foi restrita aos rins (ratos) e fígado (murganhos e ratos). As alterações no rim em ratos (glomerulonefrite, obstrução tubular renal, material cristalino nos túbulos renais) e no fígado de murganhos e ratos (hipertrofia hepatocelular, necrose dos hepatócitos, hiperplasia do ducto biliar, material cristalino nos ductos biliares) foram observadas com exposições 10 vezes superiores (murganhos) e 2 vezes superiores (ratos) à exposição em humanos na dose máxima terapêutica recomendada de 20 mg/dia. Estes acontecimentos foram principalmente atribuídos à obstrução por materiais cristalinos relacionados com a vortioxetina dos túbulos renais e ductos biliares específica de roedores, respetivamente, e foram considerados de baixo risco para os humanos.

A vortioxetina não foi genotóxica numa bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*.

Com base nos resultados de estudos convencionais de carcinogenicidade com duração de 2 anos em murganhos ou ratos, não se considera que a vortioxetina constitua um risco de carcinogenicidade em humanos.

A vortioxetina não teve qualquer efeito na fertilidade dos ratos, desempenho do acasalamento, órgãos reprodutores, ou na morfologia e motilidade do esperma. A vortioxetina não foi teratogénica em ratos ou coelhos mas foi observada no rato toxicidade reprodutiva em termos de efeitos no peso fetal e atraso na ossificação com exposições 10 vezes superiores à exposição em humanos na dose máxima terapêutica recomendada de 20 mg/dia.

Efeitos semelhantes foram observados no coelho a uma exposição sub-terapêutica.

Num estudo pré- e pós-natal em ratos, a vortioxetina foi associada a um aumento da mortalidade das crias, redução do ganho de peso e atraso no desenvolvimento das crias em doses que não resultaram em toxicidade materna e com exposições associadas semelhantes às atingidas em humanos após administração de vortioxetina 20 mg/dia (ver secção 4.6).

Substâncias relacionados com a vortioxetina apresentaram distribuição no leite de ratos lactantes (ver secção 4.6).

Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, todas as observações relacionadas com o tratamento com vortioxetina foram consistentes com as verificadas em animais adultos.

Estudos de avaliação do risco ambiental mostraram que a vortioxetina apresenta potencial para ser persistente, bioacumulativa e tóxica para o ambiente (risco para os peixes). No entanto, tendo em conta as recomendações de utilização dirigidas ao doente, considera-se que a vortioxetina apresenta um risco negligenciável para o ambiente aquático e terrestre (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropilbetadex

Etanol (96 por cento)

Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após abertura as gotas devem ser utilizadas dentro do prazo de 8 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

15 ml num frasco de vidro de cor âmbar (tipo III) e tampa de rosca (polipropileno) com conta-gotas (polietileno de baixa densidade) (fecho resistente à abertura por crianças).

Apresentação de 1 frasco de vidro.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

H. Lundbeck A/S
Otteliavej 9
2500 Valby
Denmark

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/891/036

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de Dezembro de 2013
Data da última renovação: 20 de Novembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.