bromidrato de vortioxetina

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica

Comprimidos revestidos

5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg

bromidrato de vortioxetina

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bromidrato de vortioxetina
Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 10 mg: embalagem com 30 ou 60 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 15 mg: embalagem com 30 ou 60 comprimidos
Comprimidos revestidos de 20 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:

bromidrato de vortioxetina.	6,36 mg*
Excipientes** q.s.p	1 comprimido

* Cada 6,36 mg de bromidrato de vortioxetina equivalem à 5 mg de vortioxetina.
**Excipientes: manitol, celulose microcristalina, amido, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho.

bromidrato de vortioxetina	12,71 mg*
Excipientes** q.s.p	1 comprimido

* Cada 12,71 mg de bromidrato de vortioxetina equivalem à 10 mg de vortioxetina.
**Excipientes: manitol, celulose microcristalina, amido, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro amarelo.

bromidrato de vortioxetina	19,07 mg*
Excipientes** q.s.p	1 comprimido

* Cada 19,07 mg de bromidrato de vortioxetina equivalem à 15 mg de vortioxetina.
**Excipientes: manitol, celulose microcristalina, amido, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

bromidrato de vortioxetina	25,42 mg*
Excipientes** q.s.p	1 comprimido

* Cada 25,420 mg de bromidrato de vortioxetina equivalem à 20 mg de vortioxetina.
**Excipientes: manitol, celulose microcristalina, amido, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol e óxido de ferro vermelho.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS EM HUMANOS

EFICÁCIA E SEGURANÇA CLÍNICA

A eficácia e a segurança da vortioxetina foram estudadas em um programa clínico no transtorno depressivo maior (TDM) que incluiu aproximadamente 10.000 pacientes no total, dos quais mais de 6.200 foram tratados com a vortioxetina. O programa incluiu 12 estudos de curto prazo placebo-controlados, 3 estudos de curto-prazo com comparadores ativos (agomelatina, escitalopram e venlafaxina XR), 1 estudo de longo prazo de prevenção de recaída e 5 estudos abertos de longo prazo.

Eficácia no TDM em estudos de curto-prazo, placebo-controlados

A eficácia da vortioxetina foi demonstrada em pelo menos um grupo de dose em 9 dos 12 estudos de curto-prazo placebo-controlados, mensurada pela melhora da pontuação total na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery e Åsberg (MADRS) ou na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 24-itens (HAM-D24), e apoiada pela relevância clínica, demonstrada pelas proporções de respondedores, de remitentes e pela melhora na pontuação da Impressão Clínica Global – Melhora (CGI-I).

Eficácia e tolerabilidade no TDM em estudos de curto-prazo, com comparadores ativos

A vortioxetina demonstrou vantagens em relação a antidepressivos em 3 estudos com comparadores ativos.

Pacientes com resposta inadequada ao tratamento com ISRS/IRSN

Em um estudo comparativo de 12 semanas duplo-cego, de doses flexíveis, em pacientes com depressão moderada a grave que trocaram o tratamento antidepressivo após uma resposta inadequada no episódio atual a um ISRS/IRSN, a vortioxetina 10-20 mg/dia foi significativamente melhor que a agomelatina 25-50 mg/dia, conforme avaliado pela melhora da pontuação total na MADRS. A relevância clínica foi apoiada pela proporção de remitentes e pela melhora das pontuações na CGI-I e na Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS).

Estudo comparativo versus venlafaxina XR

Em um estudo comparativo de 8 semanas, duplo-cego, dose-fixa, em pacientes com depressão moderada a grave, a vortioxetina 10 mg/dia foi pelo menos tão efetiva quanto à venlafaxina XR 150 mg/dia, conforme avaliado pela melhora da pontuação total na MADRS. A relevância clínica foi apoiada pela proporção de remitentes e melhora das pontuações nas escalas CGI-I e SDS.

Pacientes com disfunção sexual emergente do tratamento na depressão

Em um estudo comparativo de 8 semanas, duplo-cego, de doses-flexíveis, em pacientes com baixos níveis de sintomas depressivos (pontuação na Escala de Impressão Clínica Global – Gravidade [CGI-S] < 3 ao início) e com disfunção sexual emergente do tratamento (TESD) e induzida por ISRS, a vortioxetina 10-20 mg/dia foi significativamente melhor do que o escitalopram 10-20 mg/dia na melhora da TESD induzida por ISRS, conforme mensurado pela mudança na pontuação total do Questionário de Mudanças no Funcionamento Sexual – Versão Breve (CSFQ-14). Os pacientes em ambos os grupos de tratamento tiveram uma manutenção similar do efeito antidepressivo.

Manutenção

A manutenção da eficácia antidepressiva foi demonstrada em um estudo de prevenção de recaída. Pacientes em remissão após um período inicial de tratamento aberto de 12 semanas com a vortioxetina foram randomizados para vortioxetina 5 ou 10 mg/dia ou placebo e observados quanto à recaída durante um período duplo-cego de pelo menos 24 semanas (24 a 64 semanas). A vortioxetina foi superior (p=0,004) ao placebo na medida primária de eficácia, o tempo para recaída no TDM, com uma proporção de risco de 2, ou seja, o risco de recaída foi duas vezes maior no grupo do placebo do que no grupo da vortioxetina.

Idosos

No estudo duplo-cego, controlado por placebo, de 8 semanas, de doses fixas dedicado a pacientes idosos (idade ≥ 65 anos) deprimidos, a vortioxetina 5 mg/dia foi superior ao placebo conforme medido pela melhora das pontuações totais na MADRS e na HAM-D 24.

No intervalo de dose de 5 a 20 mg/dia da vortioxetina, a eficácia e a tolerabilidade nos idosos esteve de acordo com os resultados na população adulta.

Pacientes com depressão grave ou altos níveis de sintomas de ansiedade

A eficácia antidepressiva também foi demonstrada em pacientes gravemente deprimidos (pontuação total na MADRS ≥ 30 ao início) e em pacientes deprimidos com altos níveis de sintomas ansiosos (pontuação total HAMA ≥ 20 ao início) nos estudos de curto prazo, o que incluiu o estudo em idosos, e no estudo de prevenção de recaída de longo prazo.

Disfunção cognitiva na depressão

Em um estudo de curto prazo no TDM dedicado a idosos (≥ 65 anos de idade), a vortioxetina (5 mg/dia) demonstrou efeitos positivos em relação ao placebo tanto em um teste neuropsicológico de função executiva, velocidade de processamento e atenção, o Teste de Substituição de Símbolos por Dígitos (DSST) como em um teste de aprendizado e memória, o Teste de Aprendizado Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), enquanto a referência ativa, a duloxetina, se diferenciou do placebo somente no RAVLT.

Além disso, a vortioxetina foi superior ao placebo em uma variedade de testes neuropsicológicos que envolvem os processos cognitivos mencionados acima em um estudo desenhado para avaliar a disfunção cognitiva no TDM em adultos (≤ 65 anos de idade). A vortioxetina (10 e 20 mg/dia) foi superior ao placebo em uma medida de resultado primária, uma pontuação composta de cognição que compreende dois testes neuropsicológicos, o DSST e o RAVLT. Uma melhora no desempenho foi observada em todas as medidas secundárias de desempenho cognitivo e em um desfecho de função cognitiva reportado pelo paciente.

Em ambos os estudos, o efeito da vortioxetina no desempenho cognitivo foi principalmente um efeito independente ao invés de um efeito indireto em função da melhora dos sintomas depressivos.

Qualidade de vida relacionada à saúde e funcionamento geral

A vortioxetina foi superior ao placebo na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme avaliado usando-se o Resumo de Componentes Mentais de 36 Itens (SF-36) e as Pontuações Total e de Satisfação de Vida do Questionário de Bem-Estar, Satisfação e Qualidade de Vida. Isso foi embasado pelas melhoras clinicamente relevantes na classificação de saúde geral conforme mensurado usando-se o EQ-5D (índice EuroQol) e no funcionamento geral conforme avaliado pela pontuação total na Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS) nas áreas de trabalho, vida social e vida familiar versus placebo ou comparador ativo (agomelatina). Além disso, os efeitos superiores em relação ao placebo sobre a qualidade de vida relacionada à saúde foram mantidos no estudo de longa-duração de prevenção de recaída.

Tolerabilidade e segurança

A segurança e a tolerabilidade da vortioxetina foram estabelecidas em estudos de curto e longo prazos ao longo do intervalo de dose de 5 a 20 mg/dia[1-5]. Vide a seção "REAÇÕES ADVERSAS" quanto a informações sobre efeitos indesejáveis.

A vortioxetina não aumentou a incidência de insônia ou sonolência em relação ao placebo.

Em estudos clínicos de curto e longo prazo controlados por placebo, os potenciais sintomas de descontinuação foram sistematicamente avaliados após a interrupção abrupta do tratamento com a vortioxetina. Não houve diferenças clinicamente relevantes ao placebo na incidência ou natureza dos sintomas de descontinuação após o tratamento de curto prazo (6-12 semanas) ou de longo prazo (24-64 semanas) com a vortioxetina.

A incidência de reações sexuais adversas relatadas pelos pacientes foi baixa e semelhante a do placebo em estudos clínicos de curto e longo prazo com a vortioxetina. Em estudos que usaram a Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX), a incidência de disfunção sexual emergente do tratamento (TESD) e a classificação total do ASEX não demonstraram diferenças significativas com relação ao placebo em sintomas de disfunção sexual para doses de 5-20 mg/dia, entretanto doses mais elevadas foram associadas com um aumento numérico na TESD.

A vortioxetina não teve efeitos, em relação ao placebo, sobre o peso corporal, frequência cardíaca e pressão arterial em estudos clínicos de curto e longo prazo.

Nenhuma alteração clinicamente significativa foi observada em avaliações hepáticas e renais em estudos clínicos.

A vortioxetina não demonstrou nenhum efeito clinicamente significativo sobre parâmetros de ECG, incluindo os intervalos de QT, QTc, PR e QRS, em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). Em um estudo dedicado à avaliação do intervalo QTc em indivíduos saudáveis, em doses de até 40 mg/dia, nenhum potencial para o prolongamento do intervalo de QTc foi observado.

População pediátrica

Foram conduzidos dois estudos de eficácia e segurança de curto prazo, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de dose fixa (vortioxetina 10 mg/dia e 20 mg/dia), com referência ativa (fluoxetina); um em crianças de 7 a 11 anos com TDM e um em adolescentes de 12 a 17 anos com TDM. Os estudos incluíram um período de introdução de placebo simples-cego de 4 semanas com intervenção psicossocial padronizada (estudo em crianças de 7 anos N=677, estudo em adolescentes de 12 a 17 anos N=777) e apenas os não respondedores do período de introdução foram randomizados (estudo em crianças de 7 a 11 anos N=540, estudo em adolescentes de 12 a 17 anos N=616).

No estudo em crianças de 7 a 11 anos de idade, a vortioxetina não foi estatisticamente significativamente diferente do placebo com base na pontuação total da Escala de Avaliação de Depressão Infantil Revisada (CDRS-R) na semana 8, nem a referência ativa (fluoxetina 20 mg/ dia). A descontinuação devido a eventos adversos foi de 2,0% em pacientes tratados com vortioxetina 20 mg/dia, 1,3% para vortioxetina 10 mg/dia, 0,7% para placebo e nenhuma descontinuação para fluoxetina. Em geral, o perfil de eventos adversos da vortioxetina em crianças foi semelhante ao observado em adultos. Os eventos adversos mais comumente relatados (com um limite de 5%) nos grupos de tratamento com vortioxetina foram náusea, dor de cabeça, vômito e dor abdominal. A incidência de náusea, vômito e dor abdominal foi maior nos grupos de vortioxetina do que no grupo de placebo. Ideação e comportamento suicida foram relatados como eventos adversos durante o período de introdução simples-cego de 4 semanas (placebo 2/677 [0,3%]) e durante o período de tratamento de 8 semanas (vortioxetina 10 mg/dia 1/151 [0,7%], placebo 1/153 [0,7%]). A ideação e o comportamento suicida medidos pela Escala de Classificação de Gravidade do Suicídio de Columbia (C-SSRS) foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

No estudo em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos, a vortioxetina não foi estatisticamente significativamente superior ao placebo com base na pontuação total do CDRS-R. A referência ativa (fluoxetina 20 mg/dia) separou-se estatisticamente do placebo na pontuação total do CDRS-R. Em geral, o perfil de reações adversas da vortioxetina em adolescentes foi semelhante ao observado em adultos. A descontinuação devido a eventos adversos (principalmente devido a ideação suicida, náuseas e vômitos) foi maior em pacientes tratados com vortioxetina 20 mg/dia (5,6%) em comparação com vortioxetina 10 mg/dia (2,7%), fluoxetina (3,3%), e placebo (1,3%). Os eventos adversos mais comumente relatados nos grupos de tratamento com vortioxetina foram náuseas, vômitos e dor de cabeça. Ideação e comportamento suicida foram relatados como eventos adversos durante o período de introdução simples-cego de 4 semanas (placebo 13/777 [1,7%]) e durante o período de tratamento de 8 semanas (vortioxetina 10 mg/dia 2/147 [1,4%], vortioxetina 20 mg/dia 6/161 [3,7%], fluoxetina 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). A ideação e o comportamento suicida medidos pelo C-SSRS foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Dois estudos de extensão abertos de longo prazo foram realizados com doses de vortioxetina de 5 a 20 mg/dia e com duração de tratamento de 6 meses (N=662) e 18 meses (N=94), respectivamente. No geral, o perfil de segurança e tolerabilidade da vortioxetina em pacientes pediátricos após uso a longo prazo foi comparável ao observado em pacientes pediátricos após uso a curto prazo.

Referências

Alvarez E et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2012 Jun;15(5):589-600.

Henigsberg N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2012 Jul;73(7):953-9.

Boulenger JP et al. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol. 2012 Nov;26(11):1408-16.

Katona C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2012 Jul;27(4):215-23.

McIntyre RS et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol. 2014; 17(10): 1557-1567.

Montgomery SA et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum Psychopharmacol. 2014 Sep;29(5):470-82.Wang G et al. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. Curr Med Res Opin. 2015; 31(4): 785-794.

Bridge JA et al. Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Antidepressants for Pediatric Major Depressive Disorder. Am J Psychiatry 2009 166 42-49

Strawn_JR_et_al. Placebo Response in Pediatric Anxiety Disorders: Results from the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.Aug 2017.501-508.

Coker F et al. Antidepressant-Induced Hyperprolactinaemia. Incidence, Mechanisms and Management. CNS Drugs 2010; 24 (7): 563-574

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

A administração da vortioxetina nos estudos de toxicidade geral em camundongos, ratos e cães foi principalmente associada com sinais clínicos relacionados ao sistema nervoso central (SNC). Estes incluem salivação (ratos e cães), dilatação das pupilas (cães), e um episódio de convulsão em cada um dos dois cães. Um nível sem-efeito para convulsões foi estabelecido com a margem de segurança correspondente de 5, considerando a dose terapêutica máxima recomendada de 20 mg/dia. A toxicidade de órgão-alvo foi restrita aos rins (ratos) e ao fígado (camundongos e ratos). As alterações nos rins dos ratos (glomerulonefrite, obstrução tubular renal, material cristalino no túbulo renal) e no fígado dos camundongos e ratos (hipertrofia hepatobiliar, necrose hepatóxica, hiperplasia do duto biliar, material cristalino nos dutos biliares) foram observados em exposição 10 vezes maior (camundongos) e 2 vezes maior (ratos) que a exposição humana na dose terapêutica máxima recomendada de 20 mg/dia. Estes achados foram principalmente atribuídos à obstrução específica nos roedores, por material cristalino relacionado à vortioxetina, dos túbulos renais e os dutos da bile, respectivamente, e consideradas de baixo risco a humanos.

A vortioxetina não foi genotóxica em uma bateria padrão de testes in vitro e in vivo.

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

A vortioxetina não teve efeito sobre a fertilidade de ratos, desempenho de acasalamento, órgãos reprodutivos ou sobre a morfologia e motilidade do esperma. A vortioxetina não foi teratogênica em ratos ou coelhos, mas foi observada toxicidade reprodutiva em

termos de efeitos sobre o peso fetal e atraso na ossificação em ratos em exposição 10 vezes maior que a exposição humana na dose terapêutica máxima recomendada de 20 mg/dia. Efeitos similares foram observados em coelhos em exposição sub-terapêutica.

Em um estudo pré e pós-natal em ratos, a vortioxetina foi associada com aumento na mortalidade de filhotes, redução no ganho de peso corporal e atraso no desenvolvimento de filhotes em doses que não resultaram em toxicidade materna e com exposições associadas semelhantes às obtidas em humanos após a administração de vortioxetina 20 mg/dia.

Material relacionado à vortioxetina foi distribuído ao leite de ratas lactantes.

Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, todas as descobertas relacionadas ao tratamento com a vortioxetina foram consistentes com as observadas em animais adultos.

FARMACODINÂMICA

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação da vortioxetina está relacionado à modulação direta da atividade de receptores serotoninérgicos e à inibição do transportador de serotonina (5-HT). Dados pré-clínicos indicam que a vortioxetina é uma antagonista dos receptores 5-HT3, 5-HT7, e 5-HT1D, agonista parcial do receptor 5-HT1B, agonista do receptor 5-HT1A e inibidora do transportador de 5-HT, levando à modulação da neurotransmissão em diversos sistemas, o que inclui os sistemas de serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA e glutamato.

Acredita-se que essa atividade multimodal seja responsável pelos efeitos ansiolítico, antidepressivo e pela melhora da função cognitiva, aprendizado e memória, observados com a vortioxetina nos estudos em animais. Além disso, um estudo comportamental em animais machos indica que a vortioxetina não induz disfunção sexual. Entretanto, a contribuição precisa de cada um dos alvos individuais para o perfil farmacodinâmico final observado permanece obscura e é necessário cautela na extrapolação de dados de estudos em animais diretamente para humanos.

Em humanos, dois estudos de tomografia de emissão de pósitrons (PET) foram conduzidos usando-se ligantes de transportador de 5-HT (^{11}C-MADAM ou ^{11}C-DASB) para quantificar a ocupação dos transportadores 5-HT no cérebro com diferentes doses de vortioxetina. A média da ocupação dos transportadores de 5-HT nas regiões de interesse foi de aproximadamente 50% com 5 mg/dia, 65% com 10 mg/dia e aumentou para mais de 80% com 20 mg/dia. A vortioxetina demonstrou efeitos antidepressivos clínicos em ocupações dos transportadores de 5-HT tão baixas como 50%.

FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO

A vortioxetina é lentamente e bem absorvida após a administração oral e o pico da concentração plasmática é alcançado dentro de 7 a 11 horas. Após múltiplas doses de 5, 10, ou 20 mg/dia, valores médios de Cmax de 9 a 33 ng/mL foram observados. A biodisponibilidade absoluta é de 75%. Nenhum efeito dos alimentos sobre a farmacocinética foi observado.

DISTRIBUIÇÃO

O volume médio de distribuição (Vss) é de 2600 L, o que indica uma extensa distribuição extravascular. A vortioxetina é altamente ligada às proteínas plasmáticas (98 a 99%) e a ligação parece ser independente das suas concentrações plasmáticas.

BIOTRANSFORMAÇÃO

A vortioxetina é amplamente metabolizada no fígado, primariamente através da oxidação, com subsequente conjugação de ácido glucurônico.

In vitro, as isoenzimas do citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 e CYP2B6 estão envolvidas no metabolismo da vortioxetina.

Nenhum efeito inibidor ou indutor da vortioxetina foi observado in vitro quanto às isoenzimas de CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

A vortioxetina é um inibidor e substrato pobre de glicoproteína P (P-gp).

O principal metabólito da vortioxetina é farmacologicamente inativo.

ELIMINAÇÃO

A meia-vida de eliminação média e a depuração oral são de 66 horas e 33 L/h, respectivamente. Aproximadamente 2/3 do metabólito inativo da vortioxetina são excretados na urina e aproximadamente 1/3 nas fezes. Apenas quantidades insignificantes da vortioxetina são excretadas nas fezes. Concentrações plasmáticas de estado de equilíbrio são obtidas em aproximadamente 2 semanas.

LINEARIDADE/NÃO LINEARIDADE

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

Em concordância com a meia-vida, o índice de acúmulo é 5 a 6 baseado na $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 em até 27% (Cmax e AUC) em comparação com indivíduos controle jovens e saudáveis (idade ≤45 anos) após múltiplas doses de 10 mg/dia. Nenhum ajuste na dose é necessário (vide a seção "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Comprometimento renal

Após uma dose única de 10 mg da vortioxetina, o comprometimento renal estimado usando-se a fórmula de Cockcroft-Gault (leve, moderado ou grave; n=8 por grupo), causou aumentos modestos de exposição (até 30%), em comparação com controles saudáveis. Em pacientes com doença renal em estágio final, apenas uma pequena fração da vortioxetina foi perdida durante o processo de diálise (AUC e Cmax foram 13% e 27% menores; n=8) após uma dose única de 10 mg da vortioxetina. Não é necessário um ajuste de dose com base na função renal, no entanto, recomenda-se cautela no tratamento destes pacientes (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Comprometimento hepático

A farmacocinética em indivíduos (N = 6-8) com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Critérios Child-Pugh A, B ou C, respectivamente) foi comparada com voluntários saudáveis. Após doses de 10 ou 5 mg, as alterações na AUC foram menores que 10% nos indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada e 44% maiores nos com insuficiência hepática grave, enquanto a Cmax foi 24% inferior.

Com base na função hepática, nenhum ajuste na dose é necessário, no entanto, recomenda-se cautela (vide a seção "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Metabolizadores pobres de CYP2D6

A concentração plasmática da vortioxetina foi aproximadamente duas vezes maior em metabolizadores pobres de CYP2D6 do que em metabolizadores extensivos. Nesta população (metabolizadores pobres CYP2D6), a presença de inibidores potentes da CY3A4/2C9 pode levar a uma exposição potencialmente maior. (vide seção "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Assim como para todos os pacientes, dependendo da resposta individual, um ajuste da dose deve ser considerado.

(vide a seção "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

População pediátrica

A farmacocinética da vortioxetina em pacientes pediátricos com transtorno depressivo maior após administração oral de 5 a 20 mg uma vez ao dia foi caracterizada usando análises de modelo de população baseadas em dados de um estudo farmacocinético (7-17 anos) e dois estudos de eficácia e segurança (7-17 anos). A farmacocinética da vortioxetina em pacientes pediátricos foi semelhante àquela observada em pacientes adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção “COMPOSIÇÃO” O uso concomitante com inibidores de monoaminoxidase não-seletivos irreversíveis (IMAO) ou inibidores seletivos da MAO-A é contraindicado (vide a seção “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Gravidez

Categoria de Risco C: os estudos em animais revelaram algum risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Os dados disponíveis sobre o uso da vortioxetina em mulheres grávidas são limitados. Este medicamento só deve ser administrado durante a gravidez se o benefício esperado para a paciente superar o risco potencial para o feto.

Os seguintes sintomas podem ocorrer em recém-nascidos após o uso materno de medicamentos serotoninérgicos no estágio final da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade de temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiper-reflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldades para dormir. Esses sintomas podem ser devidos a efeitos de descontinuação ou excesso de atividade serotoninérgica. Na maioria dos casos, essas complicações começam imediatamente ou logo (< 24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugeriram que o uso de ISRS na gravidez, particularmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). Embora nenhum estudo tenha investigado a associação de HPPN com o tratamento com vortioxetina, esse risco potencial não pode ser excluído considerando-se o mecanismo de ação relacionado (aumento das concentrações de serotonina).

Estudos em animais não demonstraram um efeito teratogênico da vortioxetina, mas efeitos no peso fetal e atraso na ossificação foram observados (vide seção “DADOS PRÉ-CLÍNICOS”).

Amamentação

Os dados disponíveis para estudos em animais mostraram a excreção da vortioxetina/ metabólitos da vortioxetina no leite. Espera-se que a vortioxetina seja excretada no leite humano (vide seção “DADOS PRÉ-CLÍNICOS”).

Consequentemente, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

O risco para o lactente não pode ser excluído.

Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar / abster-se do tratamento com bromidrato de vortioxetina comprimidos levando- se em consideração o benefício da amamentação para o bebê e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas não demonstraram efeitos da vortioxetina sobre a fertilidade, à qualidade do esperma ou o desempenho de acasalamento (vide seção “DADOS PRÉ-CLÍNICOS”).

Não usar este medicamento durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e o risco-benefício do uso deste seja avaliado cuidadosamente.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

USO NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Este medicamento não é recomendado para o tratamento da depressão em pacientes pediátricos (com menos de 18 anos de idade), visto que a segurança e a eficácia da vortioxetina não foram estabelecidas nesta faixa etária (vide a seção “2. RESULTADOS DE

EFICÁCIA' e '9. REAÇÕES ADVERSAS"). Em estudos clínicos em crianças e adolescentes tratados com outros antidepressivos, comportamento relacionado ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento opositor, raiva) foram mais frequentemente observados do que nos pacientes tratados com placebo.

SUICÍDIO/PENSAMENTOS SUICIDAS OU PIORA CLÍNICA

A depressão está associada com um aumento no risco de pensamentos suicidas, autolesões e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa. Como pode não haver melhora durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser atentamente monitorados até que haja tal melhora. Faz parte da experiência clínica geral o aumento do risco de suicídio nas primeiras etapas da recuperação.

Pacientes com histórico de eventos relacionados ao suicídio ou aqueles que apresentem um grau significativo de ideias suicidas antes do início do tratamento são conhecidos como portadores de maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio, e devem receber monitoramento cuidadoso durante o tratamento. Uma metanálise de estudos clínicos de antidepressivos, controlados por placebo, em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento no risco de comportamento suicida com antidepressivos, em comparação ao placebo, em pacientes com menos de 25 anos de idade. Há uma tendência à redução do risco de suicídio com o uso de antidepressivos em pacientes com 65 anos ou mais.

A supervisão rigorosa de pacientes, principalmente daqueles com alto risco, deve acompanhar o tratamento, especialmente no início e após alterações na dose. Os pacientes (e cuidadores de pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou pensamentos suicidas e quaisquer alterações incomuns no comportamento, e a procurar auxílio médico imediatamente caso esses sintomas estejam presentes.

CONVULSÕES

As convulsões são um risco em potencial com quaisquer medicamentos antidepressivos. Portanto, assim como com outros antidepressivos, este medicamento deve ser introduzido com cautela em pacientes com histórico de convulsões ou em pacientes com epilepsia instável (vide a seção "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"). O tratamento deve ser descontinuado em qualquer paciente que desenvolva convulsões ou naqueles em que houver um aumento na frequência de convulsões.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA OU SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALÍGNA

A Síndrome Serotoninérgica (SS) e a Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) são condições de risco potencial à vida que podem ocorrer com este medicamento. O risco de SS ou SNM é maior com o uso concomitante de princípios ativos serotoninérgicos (incluindo opióides e triptanos), medicamentos que comprometam o metabolismo da serotonina (o que inclui IMAO), antipsicóticos e outros antagonistas da dopamina. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao surgimento de sinais e sintomas de SS ou SNM (vide as seções "CONTRAINDICAÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Os sintomas da Síndrome Serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (ex.: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (ex.: taquicardia, pressão sanguínea instável, hipertermia), alterações neuromusculares (ex.: hiper-reflexia, descoordenação) e/ou sintomas gastrintestinais (ex.: náusea, vômitos, diarreia). Caso isso ocorra, o tratamento com bromidrato de vortioxetina e o outro agente deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento sintomático deve ser iniciado.

MANIA/ HIPOMANIA

Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com história de mania/ hipomania e deve ser descontinuado em pacientes que apresentem fase maníaca.

AGRESSIVIDADE / AGITAÇÃO

Os pacientes tratados com antidepressivos, o que inclui a vortioxetina, também podem apresentar sentimentos de agressividade, raiva, agitação e irritabilidade. A condição do paciente e da doença devem ser monitorados de perto.

Os pacientes (e os cuidadores de pacientes) devem ser alertados para procurar orientação médica, se um comportamento agressivo/agitado aparecer ou se agravar.

HEMORRAGIA

Alterações de sangramento, como equimoses, púrpura e outros eventos hemorrágicos, como sangramentos gastrointestinal ou ginecológico, foram relatadas de forma rara com o uso de antidepressivos com um efeito serotoninérgico (ISRS/IRSN). Antidepressivos com efeitos serotoninérgicos podem aumentar o risco de hemorragias pós-parto. É aconselhado ter cautela nos casos de pacientes que tomem anticoagulantes e/ou medicamentos conhecidos por afetar a função plaquetária (ex.: antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, anti-inflamatórios não-esteroidais [AINE], ácido acetilsalicílico [AAS]) (vide a Seção "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS") e em pacientes com tendências/alterações conhecidas para sangramentos.

HIPONATREMIA

Hiponatremia, provavelmente devida à secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH), foi raramente relatada com o uso de antidepressivos com efeito serotoninérgico (ISRS/IRSN). Deve-se ter cautela com pacientes em risco, como os idosos, pacientes com cirrose do fígado ou pacientes concomitantemente tratados com medicamentos conhecidos por causar hiponatremia. A descontinuação deste medicamento deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e deve ser instituída uma intervenção médica adequada.

GLAUCOMA

Foi relatada midríase associada com o uso de antidepressivos, o que inclui a vortioxetina. Este efeito midriático tem o potencial de estreitar o ângulo ocular, resultando em um aumento da pressão intraocular e glaucoma de ângulo fechado. Recomenda-se cautela ao prescrever a vortioxetina para pacientes com aumento da pressão intraocular ou naqueles com risco de glaucoma agudo de ângulo fechado.

COMPROMETIMENTO RENAL

Os dados farmacocinéticos disponíveis em indivíduos com insuficiência renal estão na seção "FARMACOCINÉTICA". Não é necessário ajuste de dose com base na função renal, no entanto, recomenda-se cautela.

COMPROMETIMENTO HEPÁTICO

Os dados farmacocinéticos em indivíduos com insuficiência hepática estão disponíveis na seção "FARMACOCINÉTICA". Não é necessário ajuste de dose com base na função hepática, no entanto, recomenda-se cautela.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS

Nenhum comprometimento significativo, em relação ao placebo, no desempenho de direção automotiva, função cognitiva ou outras habilidades psicomotoras (usando uma bateria de testes neuropsicológicos) foi observado quando indivíduos saudáveis receberam a administração de doses únicas ou múltiplas de 10 mg/dia da vortioxetina. No entanto, os pacientes devem ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas perigosas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes

5mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

10mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

15mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo e vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

20mg: Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vortioxetina é amplamente metabolizada no fígado primariamente através da oxidação e a subsequente conjugação de ácido glicurônico. In vitro, as isoenzimas do citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 e CYP2B6 estão envolvidas no metabolismo da vortioxetina (vide a seção "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

POTENCIAL PARA OUTROS MEDICAMENTOS AFETAREM A VORTIOXETINA IMAO irreversíveis não-seletivos

Devido ao risco de Síndrome Serotoninérgica, a vortioxetina é contraindicada em qualquer combinação com IMAO irreversíveis não-seletivos.

A vortioxetina não deve ser iniciada por pelo menos 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo.

A vortioxetina deve ser descontinuada por pelo menos 14 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo (vide seção "CONTRAINDICAÇÕES").

Inibidor de MAO-A reversível seletivo (ex. moclobemida)

A combinação da vortioxetina com um inibidor de MAO-A reversível e seletivo, como a moclobemida, é contra indicada (vide seção "CONTRAINDICAÇÕES"). Caso a combinação seja necessária, o medicamento adicional deve ser administrado na dose mínima e sob monitoramento clínico minucioso em função do risco de Síndrome Serotoninérgica (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

IMAO reversível, não seletivo (ex. linezolida)

A combinação da vortioxetina com um IMAO reversível e não-seletivo fraco, como o antibiótico linezolida, é contraindicada (vide seção "CONTRAINDICAÇÕES"). Caso a combinação seja necessária, o medicamento adicional deve ser administrado na dose mínima e sob monitoramento clínico minucioso em função do risco de Síndrome Serotoninérgica (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Inibidores de MAO-B irreversíveis, seletivos (ex. selegilina, rasagilina)

Embora se espere um risco menor de Síndrome Serotoninérgica com inibidores de MAO-B irreversíveis seletivos do que com inibidores de MAO-A, a combinação da vortioxetina com inibidores de MAO-B seletivos, como a selegilina ou a rasagilina deve ser somente exercida com cautela. O monitoramento minucioso para a Síndrome Serotoninérgica é necessário em caso de uso concomitante (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Medicamentos serotoninérgicos

A administração conjunta de vortioxetina com outros medicamentos com efeito serotoninérgico ex.: opioides (incluindo tramadol) e triptanos (incluindo sumatriptano) e outros triptanos pode levar à Síndrome Serotoninérgica (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Erva-de-São-João

O uso concomitante de antidepressivos com efeito serotoninérgico e medicamentos fitoterápicos que contém Erva de-São-João (Hypericum perforatum) pode resultar em maior incidência de reações adversas, o que inclui Síndrome Serotoninérgica (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Medicamentos que reduzem o limiar de convulsão

Os antidepressivos com efeito serotoninérgico podem reduzir o limiar de convulsão. Aconselha-se cuidado ao usar concomitantemente outros medicamentos capazes de reduzir o limiar de convulsão (ex.: antidepressivos [tricíclicos, ISRS, IRSN], neurolépticos [fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas], mefloquina, bupropiona, tramadol) (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

ECT (terapia eletroconvulsiva)

Não há experiência clínica com a administração concomitante da vortioxetina e ECT e, portanto, recomenda-se cautela.

Inibidores do citocromo P450

A exposição à vortioxetina aumentou 2,3-vezes em relação à Área Sob a Curva (AUC) quando a vortioxetina 10 mg/dia foi administrada em conjunto com bupropiona (um inibidor de CYP2D6 potente, na dose de 150 mg duas vezes ao dia) por 14 dias em indivíduos saudáveis. A coadministração resultou em um aumento na incidência de eventos adversos quando a bupropiona foi adicionada à vortioxetina em comparação com quando a vortioxetina foi adicionada à bupropiona. Dependendo da reação individual do paciente, uma dose mais baixa da vortioxetina pode ser considerada se inibidores potentes de CYP2D6 (ex.: bupropiona, quinidina, fluoxetina, paroxetina) forem adicionados ao tratamento com a vortioxetina (vide a seção "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

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

Não foi observado nenhum efeito inibitório de uma dose única de 40 mg de omeprazol (inibidor da CYP2C19) na farmacocinética de múltiplas doses de vortioxetina em indivíduos saudáveis. A coadministração de inibidores fortes das enzimas CYP3A4 e CYP2C9 a metabolizadores pobres da CYP2D6 não foi especificamente investigada, mas prevê-se que levará a um aumento da exposição à vortioxetina nestes pacientes (vide seção "FARMACOCINÉTICA").

Indutores do citocromo P450

Quando uma dose única de 20 mg da vortioxetina foi coadministrada após 10 dias de rifampicina 600 mg/dia (um pan-indutor de isoenzimas CYP) em indivíduos saudáveis, uma redução de 72% na AUC da vortioxetina foi observada. Dependendo da reação individual do paciente, um ajuste na dose pode ser considerado se um pan-indutor do citocromo P450 (ex.: rifampicina, carbamazepina, fenitoína) for adicionado ao tratamento com vortioxetina (vide a seção "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Álcool

Nenhum efeito sobre a farmacocinética da vortioxetina ou do etanol, bem como nenhum comprometimento significativo em relação ao placebo na função cognitiva, foi observado quando doses únicas da vortioxetina de 20 e 40 mg foram coadministradas com uma dose única de etanol a (0,6 g/kg) em indivíduos saudáveis.

Ácido acetil salicílico

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

POTENCIAL DA VORTIOXETINA EM AFETAR OUTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários

Nenhum efeito significativo, em relação ao placebo, foi observado nos valores de INR, protrombina ou R-/S-varfarina plasmática após a administração conjunta de múltiplas doses da vortioxetina com doses estáveis de varfarina em indivíduos saudáveis. Além disso, nenhum efeito inibitório significativo, relacionado ao placebo, sobre a agregação plaquetária ou na farmacocinética do ácido acetil salicílico ou ácido salicílico foi observado quando 150 mg/dia de ácido acetil salicílico foi coadministrado após a administração de múltiplas doses da vortioxetina em indivíduos saudáveis. No entanto, com relação a outros medicamentos serotoninérgicos, deve-se ter cuidado quando a vortioxetina for combinada a medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários orais devido a um aumento em potencial no risco de sangramento, que pode ser atribuído à interação farmacodinâmica (vide a seção "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS POTENCIAIS

Substratos de citocromo P450

In vitro, a vortioxetina não demonstrou nenhum potencial relevante para inibição ou indução e isoenzimas do citocromo P450 (vide a seção "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS").

Após múltiplas doses de vortioxetina nenhum efeito inibidor foi observado em indivíduos saudáveis para as isoenzimas do citocromo P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinil estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropiona) CYP2C9 (tolbutamida, S-varfarina), CYP1A2 (cafeína), ou CYP2D6 (dextrometorfano).

Não foram observadas interações farmacodinâmicas. Nenhum comprometimento significativo, em relação ao placebo, na função cognitiva foi observado para a vortioxetina após a coadministração com dose única de 10 mg de diazepam. Não foram observados efeitos significativos, com relação ao placebo, nos níveis dos hormônios sexuais após a coadministração de vortioxetina com contraceptivo oral combinado (etinilestradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Lítio, triptofano

Nenhum efeito clinicamente relevante foi observado durante a exposição ao lítio em estado de equilíbrio após a administração conjunta com múltiplas doses da vortioxetina em indivíduos saudáveis. No entanto, houve relatos de efeitos aumentados quando antidepressivos com efeito serotoninérgico foram administrados em conjunto com lítio ou triptofano. Portanto, o uso concomitante da vortioxetina com esses medicamentos (lítio e triptofano) deve ser realizado com cautela.

Interferência na triagem de medicamentos na urina

Houve relatos de resultados falso positivos para o imunoensaio por Urinálise da Roche KIMS Metadona II (MDN2) em pacientes que tomaram a vortioxetina. Deve-se ter cuidado na interpretação dos resultados positivos da triagem de medicamentos na urina, e a confirmação por uma técnica analítica alternativa (por exemplo, métodos cromatográficos) deve ser considerada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 ºC a 30 ºC). Proteger da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento:

bromidrato de vortioxetina 5 mg: Comprimido revestido, de cor rosa, circular, biconvexo, liso nas duas faces

bromidrato de vortioxetina 10 mg: Comprimido revestido, de cor amarela, circular, biconvexo, liso nas duas faces

bromidrato de vortioxetina 15 mg: Comprimido revestido, de cor laranja, circular, biconvexo, liso nas duas faces

bromidrato de vortioxetina 20 mg: Comprimido revestido, de cor vermelha, circular, biconvexo, liso nas duas faces

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES DE USO

Os comprimidos de bromidrato de vortioxetina são administrados por via oral. Os comprimidos podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

POSOLOGIA

A dose inicial recomendada de bromidrato de vortioxetina é de 10 mg de vortioxetina uma vez ao dia.

Dependendo da reação individual do paciente, a dose pode ser aumentada até, no máximo, 20 mg/dia de vortioxetina ou reduzida a, no mínimo, 5 mg/dia de vortioxetina.

Após a resolução dos sintomas depressivos, recomenda-se manter o tratamento por pelo menos 6 meses para a consolidação da resposta antidepressiva.

DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes tratados com este medicamento podem parar abruptamente de tomar o medicamento sem a necessidade de reduzir gradualmente a dose (vide a seção “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos apenas com base na idade (vide a seção “CARACTERÍTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Inibidores do citocromo P450

Dependendo da reação individual do paciente, uma dose mais baixa da vortioxetina pode ser considerada se inibidores potentes de CYP2D6 (ex.: bupropiona, quinidina, fluoxetina, paroxetina) forem adicionados ao tratamento com bromidrato de vortioxetina (vide a seção “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Indutores do citocromo P450

Dependendo da reação individual do paciente, um ajuste na dose da vortioxetina pode ser considerado se um panindutor do citocromo P450 (ex.: rifampicina, carbamazepina, fenitoína) for adicionado ao tratamento com este medicamento (vide a seção “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

População pediátrica

vortioxetina não é recomendada em pacientes pediátricos (com menos de 18 anos de idade) com transtorno depressivo maior (TDM) porque a eficácia não foi demonstrada. A segurança da vortioxetina em pacientes pediátricos está descrita nas seções "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA" e '9. REAÇÕES ADVERSAS”.

ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO PARA MENORES DE 18 ANOS

DURAÇÃO DO TRATAMENTO

A duração do tratamento varia de indivíduo para indivíduo, mas geralmente tem duração mínima de aproximadamente 6 meses. Pode ser necessário um tratamento mais prolongado. A doença latente pode persistir por um longo período de tempo. Se o tratamento for interrompido precocemente os sintomas podem voltar.

ESQUECIMENTO DA DOSE

A meia-vida do bromidrato de vortioxetina comprimidos é de aproximadamente 66 horas, fato que, associado à obtenção da concentração de estado de equilíbrio após o período de 5 meias-vidas, permite que o esquecimento da ingestão da dose diária possa ser contornado com a simples supressão daquela dose, retomando no dia seguinte a prescrição usual.

9- REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais comum foi náusea. As reações adversas foram comumente leves ou moderadas e ocorreram dentro das primeiras duas semanas de tratamento. As reações foram geralmente transitórias e, em sua maioria, não levaram à interrupção do tratamento. Reações adversas gastrointestinais, como náusea, ocorreram mais frequentemente em mulheres que em homens.
As frequências foram definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), raro (>1/10.000 e <1/1.000), muito raro (<1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

	Muito comum	**Comum**	**Incomum**	**Raro**	**Desconhecido ***
Distúrbios do sistema imunológico					Reação anafilática
Distúrbios endocrinológicos					hiperprolactinemia
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição		diminuição do apetite			
Distúrbios Psiquiátricos		sonhos anormais	bruxismo		agitação, agressividade (ver seção 5)
Distúrbios do Sistema Nervoso		tontura			Síndrome serotoninérgica, dor de cabeça
Distúrbios oculares				midríase (que pode levar ao glaucoma agudo de ângulo fechado – ver seção 5)	
Distúrbios Vasculares			rubor		Hemorragia (incluindo contusão, equimose, epistaxe, hemorragia vaginal ou gastrointestinal)
Distúrbios Gastrointestinais	náusea	diarreia, constipação, vômito			
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo		prurido, incluindo prurido generalizado	suores noturnos		angioedema, urticária, erupção cutânea, hiperidrose

*** Baseado em casos pós-comercialização**

Um aumento do risco de fraturas ósseas foi observado em pacientes em uso de medicamentos desse tipo (antidepressivos).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE

A ingestão da vortioxetina, em estudos clínicos, no intervalo de dose de 40 a 75 mg causou um agravamento das seguintes reações adversas: náusea, tontura postural, diarreia, desconforto abdominal, prurido generalizado, sonolência e vermelhidão.

Na experiência pós-comercialização, as experiências de sobredose se referem principalmente ao uso de vortioxetina até 80 mg. Na maioria dos casos, nenhum sintoma ou sintomas leves foram relatados. Os sintomas mais frequentemente relatados foram náuseas e vômitos.

A experiência com sobredose de vortioxetina acima de 80 mg é limitada. Nos casos de sobredoses várias vezes superiores ao intervalo de dose recomendado, foram reportados casos de convulsão e de síndrome serotoninérgica.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

O gerenciamento da superdose deve consistir no tratamento dos sintomas clínicos e monitoração relevante.

Recomenda-se o acompanhamento médico em ambiente especializado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Registro: 1.3517.0077

Registrado e produzido por:

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica

Av. Tégula, 888 - Módulos 1, 15, 16, 17, 21

Ponte Alta - Atibaia – SP

CEP 12952-820

CNPJ 48.344.725/0007-19

olá

CONVERSE COM NOSSOS ESPECIALISTAS

0800 772 7172

ola@althaia.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 28/05/2024.

Embalagem Reciclável

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula*				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
10/03/2025	Gerado no momento do protocolo	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	**NA**	NA	NA	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕE III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas descritas no início desta bula.
19/06/2024	0831423242	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2024	0713244241	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/05/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8- POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Todas descritas no início desta bula.
27/03/2024	0385080247	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dados iniciais	VP/VPS	Todas descritas no início desta bula.

Bula Profissional de Saúde

Histórico de Alteração da Bula