

# VORTIOXETINA

▼BRINTELLIX® PARA DEPRESIÓN MAYOR

## Placebo y yo

### Indicaciones

Depresión mayor en adultos.

### Mecanismo de acción y farmacocinética

Inhibe el transportador de serotonina y modula la activación del receptor serotoninérgico actuando como antagonista/agonista (antagonista 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>7</sub> y agonista 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub>). Incrementa la serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina e histamina.

Se absorbe vía oral sin que los alimentos interfieran. Alcanza el estado estacionario en 2 semanas. El 99% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza por oxidación hepática por CYP2D6.

### Posología y forma de administración:

En adultos <65 años, iniciar con 10 mg una vez al día (según respuesta 5-20 mg). En >65 años, la dosis de inicio es de 5 mg/día. Debe mantenerse al menos 6 meses tras resolver el episodio para consolidar la respuesta.

### Eficacia clínica

En 10 ensayos fase II/III a corto plazo de 6-8 semanas controlados con placebo se compararon dosis de 2,5 a 20 mg. Un estudio incluyó un brazo activo con venlafaxina (225 mg/ día) y cuatro con duloxetina (60 mg/ día). Ninguno de estos últimos ensayos se diseñó para comparar antidepresivos.

Incluyeron pacientes con edad media de 44 años (doble número de mujeres que hombres), con depresión moderada-grave (MADRS  $\geq$  22-26) y ansiedad moderada. La variable principal fue la mejora sintomática en base a la reducción de las puntuaciones respecto a la situación basal en dos escalas: MADRS y HAMILTON. Escala MADRS: rango = 0-60; si <10 puntos, ausencia de trastorno depresivo. La reducción de un 50% es aceptada como clínicamente relevante). Escala Hamilton de 24 ítems: rango: 0-52; la puntuación  $\geq$ 18 es indicativa de depresión moderada-severa.

El análisis global mostró la superioridad de vortioxetina con respecto a placebo en la reducción de MADRS con 5 mg [-2,27 puntos (IC95% -0,63; -3,92)], 10 mg [-3,57 puntos (-2,17; -4,97)] y 20 mg [-4,57 puntos (-2,57; -6,57)], pero no con 15 mg. En varios estudios individuales no hubo diferencias estadísticamente significativas entre vortioxetina y placebo.

Se midió la tasa de respondedores (variable secundaria) definida como porcentaje de pacientes que redujeron un 50% la puntuación MADRS. Se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo (OR=

1,5-2,0) para las dosis de 5, 10 y 20 mg. En tres de los estudios también se detectaron diferencias significativas en las tasas de remisión (puntuación MADRS  $\leq$  10). En los datos de brazos activos los grupos de venlafaxina y duloxetina obtuvieron una reducción numéricamente mayor que vortioxetina en escala MADRS.

*Antidepresivo con evidencia limitada, sin beneficio demostrado sobre otros y de coste superior*

En no respondedores o parcialmente respondedores a ISRS o ISRSN se comparó vortioxetina (10 o 20 mg/d) con agomelatina (25 o 50 mg/d). Tras 12 semanas, la vortioxetina redujo más la puntuación MADRS (diferencia -2,16 [IC95% -3,5 a -0,81]). Sin embargo, no se midió el estado inicial de depresión inicial, ni el cumplimiento, por lo que no se puede considerar que los pacientes fueran realmente no respondedores. Además, la selección retrospectiva de pacientes y el comparador elegido, no permiten apoyar la eficacia de vortioxetina en estos pacientes.

En pacientes que respondieron a vortioxetina durante 12 semanas, se realizó otro estudio durante otras 24 semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, donde se vio que el riesgo de recaídas fue mayor con placebo que con vortioxetina (5 ó 10 mg).

### Seguridad

#### Reacciones adversas

**Frecuentes:** náuseas (31%), cefalea, mareo, diarrea, vómitos y estreñimiento. **Otras ( $\geq$  2%):** sueños anormales, disminución del apetito, prurito generalizado y gripe. Tras el tratamiento durante un 1 año se describieron náuseas (17,5%), cefalea (13,2%) y nasofaringitis (10,5%).

Con respecto a la incidencia de riesgos de antidepresivos:

- Los trastornos del sueño fueron similares a placebo.



### FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es  
@BITNavarra

### RESUMEN

Sin comparación directa frente a antidepresivos de elección.

Sin evidencia de igual o mayor eficacia que otros antidepresivos.

En estudios indirectos parece sugerir que la eficacia es algo menor que duloxetina y venlafaxina.

El perfil de seguridad, a excepción de las náuseas, es similar a ISRS e ISRSN pero faltan datos a largo plazo.

No siempre ha resultado más eficaz que el placebo.

Los ISRS son los antidepresivos con mayor evidencia y mejor balance riesgo/beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento.

### CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. Esta información es susceptible de modificaciones en función de la evolución del conocimiento científico. Notifique las sospechas de reacciones adversas en [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

COSTE TRATAMIENTO / DÍA (€)

Agomelatina 25 mg		2,15
Vortioxetina 10 mg		1,22
Duloxetina 60 mg		1,06
Venlafaxina 225 mg		0,96
Devenlafaxina 50 mg		0,83
Venlafaxina 150 mg		0,64
Venlafaxina 75 mg		0,32
Escitalopram 10 mg		0,31
Citalopram 20 mg		0,18
Fluoxetina 20 mg		0,09

- Se comunicaron acontecimientos relacionados con la función sexual en el 38% de los tratados con vortioxetina, 48% con duloxetina y 32% con placebo. La incidencia para dosis de 15 mg (43%) y 20 mg (46%) de vortioxetina fueron similares a duloxetina.
- No se observó incremento de acatisia o discinesia respecto a placebo

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a excipientes incluidos.  
Uso concomitante con IMAOs o inhibidores selectivos de la MAO-A.

#### Advertencias y precauciones

Suspender el tratamiento si hay evidencia de ideación suicida, signos o síntomas de síndrome serotoninérgico o neuroléptico maligno, convulsiones o epilepsia inestable y fases maníacas.

Precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o tratamiento anticoagulante o antiagregante y en pacientes en riesgo de hiponatremia (edad avanzada, cirrosis hepática o tratados simultáneamente con medicamentos que causan hiponatremia) y considerar interrumpir el tratamiento en hiponatremia sintomática.

No observó efecto clínicamente significativo de incremento del intervalo QT pero a dosis de 40 mg /día de vortioxetina mostró tendencia a incrementarlo.

Se requiere precaución especialmente al iniciar el tratamiento o cambiar de dosis.

#### Utilización en situaciones especiales

**Pediatría:** no recomendado. **Mayores de 65 años:** iniciar con 5 mg y precaución en más de 10 mg/d. **Insuficiencia renal o hepática leve-moderada:** no precisa ajuste. Si son graves, precaución. **Embarazo:** datos limitados (no utilizar). **Lactancia:** no se excluye riesgo en lactantes.

#### Interacciones

Contraindicado con IMAO irreversibles y no selectivos por riesgo de síndrome serotoninérgico.

Estrechar la monitorización si fuera necesario combinar vortioxetina con fármacos: IMAO-A reversible y selectivo (moclobemida), IMAO reversible y no selectivo (linezolid), IMAO-B irreversibles y selectivos (selegilina, rasagilina).

Administrar con medicamentos con efecto serotoninérgico (tramadol, triptanos antidepressivos, neurolépticos, mefloquina y bupropion) puede provocar síndrome serotoninérgico y disminuir el umbral convulsivo. Precaución por falta de experiencia con terapia electroconvulsiva comitante.

En metabolizadores lentos del CYP2D6 o con la administración de un inhibidor potente de este citocromo no administrar más de 10 mg/ día. Según la respuesta, puede ajustarse la dosis de vortioxetina cuando se administre un inductor del citocromo P450. Se desaconseja ingerir alcohol durante el tratamiento antidepressivo.

Precaución al combinar anticoagulantes o antiagregantes orales con serotoninér-

gicos por el potencial riesgo hemorrágico aumentado.

Se ha notificado potenciación de los efectos al administrar antidepressivos serotoninérgicos con litio o triptófano; precaución en tratamientos concomitantes de vortioxetina con estos medicamentos.

#### Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>11</sup>

Dependencia al fármaco.

Seguridad y tolerancia en  $\geq 65$  años a dosis de 15 y 20 mg/día.

Mejorar la calidad del análisis de informes de eventos adversos.

#### Lugar en la terapéutica

Los ISRS son los antidepressivos con mayor evidencia y con mejor balance riesgo/beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento. En depresión mayor moderada o grave, se aconseja iniciar con un ISRS o con un ISRSN<sup>1,6,12-13</sup>.

La vortioxetina sólo ha demostrado eficacia en el tratamiento de depresión con respecto a placebo, aunque en varios estudios tampoco fue superior a este último. No hay estudios que comparen vortioxetina con otros antidepressivos, pero en un metanálisis que incluía brazos activos, parece sugerir que la mejoría de los síntomas con vortioxetina es inferior frente a venlafaxina y duloxetina en comparaciones indirectas<sup>17</sup>.

En no respondedores a tratamientos previos, la vortioxetina mostró respuestas superiores a agomelatina aunque la selección retrospectiva de pacientes y el comparador elegido no permiten apoyar la eficacia de vortioxetina en estos pacientes.

La compañía ha tratado de identificar una acción sobre el deterioro cognitivo en depresión, pero los resultados no se atribuyen a un efecto distinto al propio antidepressivo.

Su diferente mecanismo de acción no parece tener un impacto claro en el beneficio clínico. Su perfil de seguridad es similar a ISRS e ISRSN, aunque no hay estudios comparativos directos. Podría retirarse sin reducción gradual. Para documentar efectos infrecuentes pero graves es preciso un seguimiento postcomercialización.

#### Presentaciones

Brintellix® (Lundbeck) 5 mg 28 comp (17,05 €), 10 mg 28 comp (34,09 €), 20 mg 28 comp (54,54 €)

#### Bibliografía

Ficha basada en el [Informe de posicionamiento terapéutico](#).