

Ref.: RF1026969/18 Reg. I.S.P. N° F-24923/19
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Cada comprimido recubierto de 10 mg contiene:

Vilazodona Clorhidrato : 10 mg

Excipientes : **(Colocar listado cualitativo de excipiente según fórmula autorizada vigente)**

VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Vilazodona Clorhidrato : 20 mg

Excipientes : **(Colocar listado cualitativo de excipiente según fórmula autorizada vigente)**

VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Cada comprimido recubierto de 40 mg contiene:

Vilazodona Clorhidrato : 40 mg

Excipientes : **(Colocar listado cualitativo de excipiente según fórmula autorizada vigente)**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos

4. ADVERTENCIAS ESPECIALES

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser estrechamente vigilados, especialmente al inicio de la terapia al realizar ajustes de dosis, debido a que pueden experimentar empeoramiento del cuadro clínico, cambios en la conducta y surgimiento de ideas suicidas. Se debe controlar al paciente todas las semanas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego semana por medio durante las siguientes 4 semanas y posteriormente a las 12 semanas o cuando sea clínicamente necesario. Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen posológico o incluso discontinuar la medicación si el paciente presenta un empeoramiento de su condición o en quienes la ideación suicida es severa, abrupta en aparición o no fue parte de los síntomas iniciales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Se debe instruir a los familiares o quienes estén a cargo de los pacientes de reportar inmediatamente al médico tratante si el paciente desarrolla en forma abrupta o severa los siguientes síntomas: agitación, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía o manía, así como el surgimiento de ideas suicidas.

5. INDICACIONES

VIPLUX está indicado para el tratamiento de trastorno depresivo grave

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**6.1. Mecanismo de acción**

El mecanismo del efecto antidepresivo de la Vilazodona no se comprende totalmente, pero se cree que está relacionado con el hecho de que realiza la actividad serotoninérgica en el SNC mediante la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina. La Vilazodona también es un agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}; sin embargo, se desconocen el resultado neto de esta acción en la transmisión serotoninérgica y su función en el efecto antidepresivo de la Vilazodona.

6.2. Farmacodinámica

Vilazodona se une con alta afinidad al sitio de recaptación de serotonina ($K_i = 0,1$ nM), pero no a los sitios de recaptación de norepinefrina ($K_i = 56$ nM) o dopamina ($K_i = 37$ nM). Vilazodona inhibe de manera potente y selectiva la recaptación de serotonina ($IC_{50} = 1,6$ nM). Vilazodona también se une selectivamente con alta afinidad a los receptores de 5-HT_{1A} ($IC_{50} = 2,1$ nM) y es un agonista parcial de los receptores de 5-HT_{1A}.

6.3. Farmacocinética

La actividad de Vilazodona se debe principalmente al fármaco original. La farmacocinética de Vilazodona (5 mg - 80 mg) es proporcional a la dosis. La acumulación de Vilazodona luego de la administración de dosis únicas de VILAZID no varió con la dosis, y se logró el estado estable en alrededor de 3 días. Vilazodona se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático, con una vida media terminal de aproximadamente 25 horas. En estado estable, luego de la ingesta de una dosis diaria de 40 mg de VIPLUX en condiciones postprandiales, el valor medio de $C_{máx}$ fue de 156 ng/mL, y el valor medio de AUC (0-24 horas) fue de 1645 ng h/mL.

Absorción:

Las concentraciones de Vilazodona alcanzaron un peak a una mediana de 4-5 horas ($T_{máx}$) después de la administración de VIPLUX y disminuyeron con una vida media terminal de aproximadamente 25 horas. La biodisponibilidad absoluta de Vilazodona fue del 72% con comida. El AUC y $C_{máx}$ de Vilazodona en ayunas se pueden disminuir en aproximadamente un 50% y 60% respectivamente, en comparación con el estado postprandial. La administración en ayunas puede resultar en concentraciones inadecuadas del fármaco, y podría reducir la efectividad.

Ref.: RF1026969/18 Reg. I.S.P. N° F-24923/19
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

La administración concomitante de VIPLUX con etanol o con un inhibidor de la bomba de protones (pantoprazol) no afectó el ritmo o el nivel de absorción de Vilazodona. Además, ni el Tmax ni el ritmo de eliminación terminal de Vilazodona se vieron alterados por la administración concomitante con pantoprazol o etanol.

La absorción disminuye en aproximadamente un 25% si ocurren vómitos dentro de las 7 horas siguientes a la ingesta; no se necesita una dosis de reemplazo.

Distribución:

Vilazodona se distribuye ampliamente y está unida a proteínas en aproximadamente un 96-99%. La administración de VIPLUX a un paciente que está tomando otro medicamento altamente unido a las proteínas puede causar un aumento en las concentraciones libres del otro fármaco, dado que Vilazodona está altamente unida a las proteínas plasmáticas. No se ha evaluado la interacción entre Vilazodona y otros fármacos altamente unidos a las proteínas.

Metabolismo y eliminación:

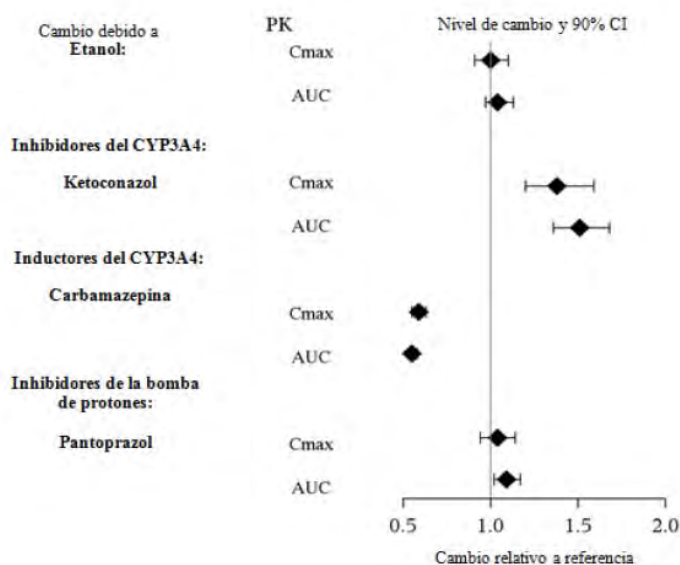
VIPLUX se metaboliza en gran medida mediante las vías de CYP y no CYP (posiblemente mediante carboxilesterasa), con solamente un 1% de la dosis recuperada en la orina y un 2% recuperada en las heces como Vilazodona sin cambios. El CYP3A4 es principalmente responsable de su metabolismo entre las vías de CYP, con aportes menores del CYP2C19 y el CYP2D6.

Estudios de interacciones medicamentosas

La Figura 1 que aparece a continuación incluye el efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Vilazodona [Ver Interacciones Medicamentosas].

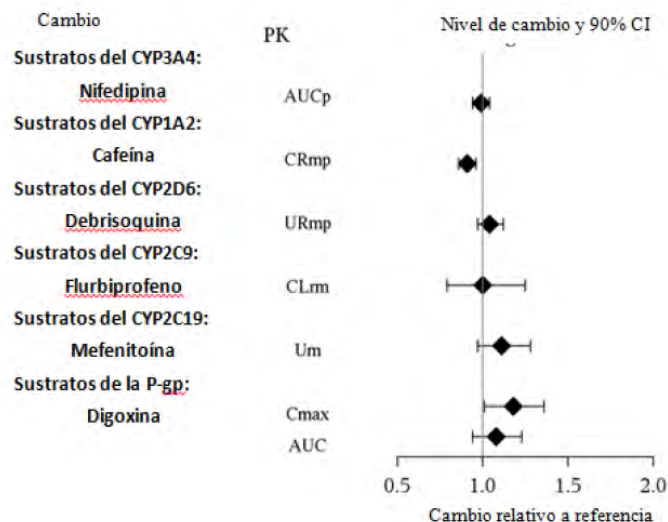
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Figura 1. Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Vilazodona



Los estudios realizados *in vitro* indican que es poco probable que la vilazodona inhiba o induzca el metabolismo de sustrato para el CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 o 3A5, excepto por el CYP2C8. No se ha probado el efecto de la vilazodona sobre la actividad del CYP2C8 *in vivo*. La Figura 2 que aparece a continuación incluye el efecto de la vilazodona sobre la farmacocinética otros fármacos *in vivo*.

Figura 2. Impacto de Vilazodona sobre la farmacocinética de otros fármacos

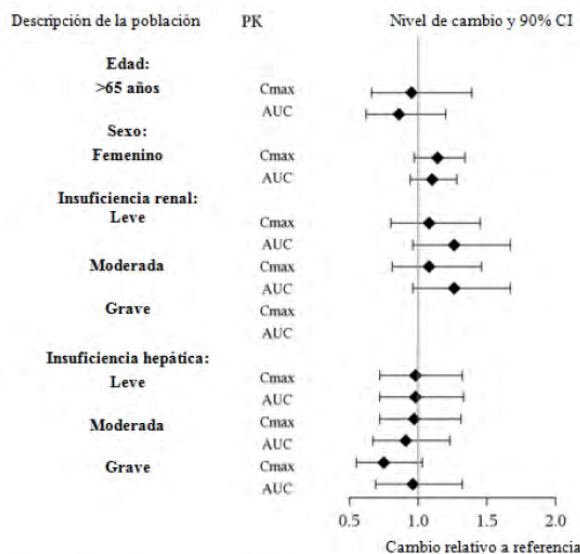


AUCp = área debajo de la curva de concentración plasmática – tiempo de la nifedipina; CRmp = proporción de concentración plasmática de paraxantina en comparación con la cafeína a las 8 horas; URmp = índice de recuperación urinaria de la 4-OH-debrisoquina en comparación con la debrisoquina; CLrm = eliminación renal del 4-OH-flurbiprofeno; Um = recuperación urinaria de la 4-OH-mefenitoína; Cmax = concentración plasmática máxima de la digoxina; AUC = área debajo de la curva de concentración-tiempo de la digoxina; P-gp = glicoproteína P.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Estudios en poblaciones específicas:

La presencia de insuficiencia renal entre leve y grave o de insuficiencia hepática entre leve y grave no afectó la eliminación aparente de Vilazodona (consultar la Figura 3). No se observaron diferencias farmacocinéticas de Vilazodona en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes, o entre hombres y mujeres (consultar la Figura 3).



Los datos que se muestran para sujetos de edad avanzada (>65 años) son en relación con sujetos más jóvenes (24–55 años).
Los datos que se muestran para sujetos femeninos son en relación con sujetos masculinos.
Los datos que se muestran para insuficiencia renal y hepática son en relación con sujetos con función renal y hepática normal, respectivamente.

7. POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

7.1. Dosis para el tratamiento del trastorno depresivo grave

La dosis objetivo recomendada para VIPLUX es de 20 mg a 40 mg por vía oral una vez al día con las comidas [Ver Características Farmacológicas].

Para lograr la dosis objetivo, valore VIPLUX de la siguiente manera:

- Comience con una dosis inicial de 10 mg una vez al día con las comidas durante 7 días,
- Luego, aumentela a 20 mg una vez al día con las comidas.
- La dosis puede aumentar hasta 40 mg una vez al día con las comidas después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de la dosis.

Si el paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomarla en cuanto se acuerde. Si es casi la hora de la siguiente dosis, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis a la hora regular. No se deben tomar dos dosis al mismo tiempo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

7.2. Examine al paciente para detectar trastorno bipolar antes de iniciar el tratamiento con Viplux

Antes de iniciar el tratamiento con VIPLUX u otro antidepresivo, examine a los pacientes para detectar antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía [Ver Advertencias y Precauciones].

7.3. Pasar de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa

Deben pasar, al menos, 14 días entre la discontinuación de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa y el inicio del tratamiento con VIPLUX. Además, deben pasar, al menos, 14 días después de suspender el tratamiento con VIPLUX antes de comenzar el tratamiento con un antidepresivo IMAO [Ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones].

7.4. Ajuste de dosis con inhibidores o inductores del CYP3A4

Pacientes que reciben **concomitantemente** inhibidores del CYP3A4 ~~concomitantes~~:

Durante el uso concomitante de un inhibidor fuerte del CYP3A4 (Ejemplo: Itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de VIPLUX no debería exceder los 20 mg una vez al día. El nivel de dosis original de VIPLUX puede retomarse cuando se discontinúe el inhibidor del CYP3A4 [Ver Interacciones Medicamentosas].

Pacientes que reciben **concomitantemente** inductores del CYP3A4 ~~concomitantes~~:

En función de la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de VIPLUX al doble, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 o 2 semanas en pacientes que tomen inductores fuertes del CYP3A4 (Ejemplo: carbamazepina, fenitoína, rifampicina) durante más de 14 días. Si los inductores del CYP3A4 se discontinúan, reduzca la dosis de VIPLUX a su nivel original durante 1 o 2 semanas [Ver Interacciones Medicamentosas].

7.5. Discontinuación del tratamiento con VIPLUX

Pueden producirse reacciones adversas tras la discontinuación de VIPLUX [Ver Advertencias y Precauciones]. Siempre que sea posible, se recomienda reducir en forma gradual la dosis en lugar de suspenderla abruptamente. Se debería disminuir la dosis de VIPLUX de manera gradual de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que tomen 20 mg de VIPLUX una vez al día deben reducir gradualmente la dosis a 10 mg una vez al día durante 7 días.

8. CONTRAINDICACIONES

VIPLUX está contraindicado para:

Pacientes que toman, o dejaron hace menos de 14 días de tomar, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos los IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

a un mayor riesgo de sufrir síndrome serotoninérgico [Ver Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas].

9. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

9.1. **Pensamientos y comportamiento suicidas en niños, adolescentes y jóvenes adultos**

En los análisis combinados de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron, aproximadamente, 77.000 pacientes adultos y más de 4.400 pacientes pediátricos, la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes de 24 años o menos fue mayor en pacientes tratados con antidepresivos que en pacientes tratados con placebo. Las diferencias entre el fármaco y el placebo en la cantidad de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por cada 1000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 1.

No ocurrió ningún suicidio en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero la cantidad no fue suficiente como para llegar a una conclusión sobre el efecto del fármaco antidepresivo sobre el suicidio.

Tabla 1: Diferencias de riesgo de la cantidad de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en las pruebas combinadas de antidepresivos en pacientes pediátricos y adultos controladas con un placebo

Rango de edad (años)	Diferencia de fármaco-placebo en la cantidad de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por cada 1000
	Aumentos en comparación con placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Disminuciones en comparación con placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende a un uso a más largo plazo, es decir, más allá de cuatro meses. Sin embargo, hay pruebas sustanciales provenientes de estudios de mantenimiento controlados con un placebo en adultos con MDD de que los antidepresivos retrasan la reaparición de la depresión.

Monitoree a todos los pacientes tratados con antidepresivos para observar si se produce un empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los meses iniciales de la terapia con fármacos y en los momentos de cambio de dosis. Asesore a los miembros de la familia o a los cuidadores de los pacientes para que observen si se producen cambios en el comportamiento y alerten al médico. Considere cambiar el régimen terapéutico, incluso discontinuar posiblemente el tratamiento con VIPLUX, en pacientes cuya depresión sea persistentemente peor o que estén experimentando pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

9.2. Síndrome serotoninérgico

Los IRSN y los ISRS, incluido el VIPLUX, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una afección que representa potencialmente una amenaza para la vida. El riesgo se incrementa con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO [Ver Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas]. El síndrome serotoninérgico también puede producirse cuando estos fármacos se utilizan solos. Se observaron síntomas del síndrome serotoninérgico en el 0,1% de los pacientes con MDD tratados con VILAZID en los estudios clínicos previos a la comercialización.

Los signos y síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, ruborización, hipertermia), síntomas neuromusculares (por ejemplo, temblores, rigidez, mioclono, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).

El uso concomitante de VIPLUX con IMAO está contraindicado. Además, no inicie el tratamiento con VIPLUX en un paciente que está siendo tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso. Ningún informe involucró la administración de azul de metileno por otras vías (como comprimidos orales o una inyección en tejido local). Si se necesita iniciar el tratamiento con un IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso en un paciente que toma VIPLUX, discontinúe el tratamiento con VIPLUX antes de iniciar el tratamiento con el IMAO [Ver Contraindicaciones, Interacciones Medicamentosas].

Monitoree a todos los pacientes que toman VIPLUX para observar si aparece síndrome serotoninérgico. Discontinúe el tratamiento con VIPLUX y cualquier agente serotoninérgico concomitante de inmediato si se producen los síntomas anteriores e inicie un tratamiento sintomático de apoyo. Si el uso concomitante de VIPLUX con otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, informe a los pacientes del mayor riesgo que tienen de sufrir síndrome serotoninérgico y monitoree para observar si aparecen los síntomas.

9.3. Aumento del riesgo de hemorragia

Los fármacos que interfieren con la inhibición de la recaptación de serotonina, incluido el VIPLUX, aumentan el riesgo de sufrir eventos de hemorragia. El uso concomitante de aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, warfarina y otros anticoagulantes pueden contribuir a este riesgo. Los informes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohortes) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y la aparición de sangrado gastrointestinal. Los eventos de hemorragia relacionados con fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina han oscilado entre equimosis, hematoma, epistaxis, petequias y hemorragias potencialmente mortales.

Informe a los pacientes sobre el riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de VIPLUX y agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. Respecto de los pacientes que toman warfarina,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

monitoree cuidadosamente los índices de coagulación al iniciar, valorar o discontinuar el tratamiento con VIPLUX.

9.4. Activación de manía/hipomanía

En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con VIPLUX u otro antidepresivo puede precipitar un episodio mixto/maníaco. En los estudios clínicos controlados, se excluyeron los pacientes con trastorno bipolar; sin embargo, se informaron síntomas de manía o hipomanía en el 0,1% de los pacientes no diagnosticados tratados con VIPLUX. Antes de iniciar el tratamiento con VIPLUX, examine a los pacientes para detectar antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía [Ver Posología y Forma de Administración].

9.5. Síndrome de discontinuación

Las reacciones adversas después de la discontinuación de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la discontinuación abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (p. ej., parestesia, como sensaciones de descargas eléctricas), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones. Siempre que sea posible, se recomienda reducir en forma gradual la dosis en lugar de suspenderla abruptamente [Ver Posología y Forma de Administración].

9.6. Convulsiones

VIPLUX debería recetarse con cuidado en pacientes con trastorno convulsivo.

9.7. Glaucoma de ángulo cerrado

La dilatación de las pupilas que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos, incluido el VIPLUX, puede desencadenar un ataque de cierre angular en un paciente con ángulos anatómicamente estrechos sin una iridectomía evidente. Evite el uso de antidepresivos, incluido el VIPLUX, en pacientes con ángulos anatómicamente estrechos no tratados.

9.8. Hiponatremia

Puede ocurrir hiponatremia como resultado del tratamiento con IRSN e ISRS, incluido el VIPLUX. Se han informado casos de sodio sérico inferior a 110 mmol/l. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con casos más graves o agudos han incluido alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En muchos casos, esta hiponatremia parece ser consecuencia del síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

En pacientes con hiponatremia sintomática, discontinúe VIPLUX e inicie la intervención médica adecuada. Los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman diuréticos y aquellos que no tengan volumen pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN [Ver Uso en Poblaciones Específicas].

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Ref.: RF1026969/18 Reg. I.S.P. N° F-24923/19
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

10.1. Medicamentos que tienen interacciones clínicamente importantes con VIPLUX

Tabla 2: Interacciones medicamentosas clínicamente importantes con VIPLUX

Nombre o clase del fármaco concomitante	Justificación clínica	Recomendación clínica
Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)	El uso concomitante de IMAO y fármacos serotoninérgicos que incluyan VILAZID, aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.	VILAZID está contraindicado en pacientes que toman IMAO, incluidos IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso [Ver <i>Contraindicaciones, Posología y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones</i>].
Otros fármacos serotoninérgicos	El uso concomitante de fármacos serotoninérgicos que incluyan VILAZID y otros fármacos serotoninérgicos aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico.	Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas del síndrome serotoninérgico, particularmente durante la iniciación de VILAZID. Si se produce síndrome serotoninérgico, considere discontinuar el uso de VILAZID o fármacos serotoninérgicos concomitantes [Ver <i>Advertencias y Precauciones</i>].
Agentes antiplaquetarios y anticoagulantes	La liberación de serotonina por plaquetas juega un papel importante en la homeostasia. El uso concomitante de un agente antiplaquetario o anticoagulante con VILAZID puede potenciar el riesgo de sangrado.	Informe a los pacientes sobre el mayor riesgo de hemorragia asociado con el uso concomitante de VILAZID y agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. Respecto de pacientes que toman warfarina, monitoree cuidadosamente la relación normalizada internacional (INR) al iniciar o discontinuar el VILAZID [Ver <i>Advertencias y Precauciones</i>].
Inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol)	El uso concomitante de VILAZID e inhibidores fuertes del CYP3A4 aumentó la exposición de vilazodona, en comparación con el uso de VILAZID solo [Ver <i>Características Farmacológicas</i>]	La dosis de VILAZID no debe exceder los 20 mg una vez al día con el uso concomitante de un inhibidor fuerte del CYP3A4 [Ver <i>Posología y Forma de Administración, Características Farmacológicas</i>]
Inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina)	El uso concomitante de VILAZID e inductores fuertes del CYP3A4 disminuyeron la exposición a la vilazodona, en comparación con el uso únicamente de VILAZID [Ver <i>Características Farmacológicas</i>]	En función de la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de VILAZID, durante 1 o 2 semanas en pacientes que tomen inductores fuertes del CYP3A4 durante más de 14 días [Ver <i>Posología y Forma de Administración, Características Farmacológicas</i>].
Digoxina	La digoxina es un fármaco de índice terapéutico estrecho. El uso concomitante de VILAZID aumentó las concentraciones de digoxina [Ver <i>Características Farmacológicas</i>]	Mida las concentraciones de digoxina en suero antes de iniciar el uso concomitante de VILAZID. Continúe controlado y reduzca la dosis de digoxina según sea necesario.

10.2. Medicamentos que no tienen interacciones clínicamente importantes con VIPLUX

Basado en estudios farmacocinéticos, no se requiere realizar un ajuste de dosis para fármacos que son sustrato del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 o de la glicoproteína P (excepto por fármacos con un índice terapéutico estrecho, por ejemplo, digoxina), cuando VILAZID se administra de manera concomitante. [Ver *Interacciones Medicamentosas y Características Farmacológicas*].

11. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

11.1. Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en los que se administraron dosis orales de Vilazodona a ratones B6C3F1 y a ratas Wistar de hasta 135 y 150 mg/kg/día, respectivamente, durante 2 años. Estas dosis son aproximadamente 16,5 y 36 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 40 mg, respectivamente, en una base de mg/m².

En ratones, la incidencia de carcinomas hepatocelulares aumentó en machos a 16,5 veces la MRHD; este hallazgo no se observó a 5,5 veces la MRHD. La incidencia de tumores malignos de la glándula mamaria aumentó numéricamente en hembras a 5,5 y 16,5 veces la MRHD, con importancia estadística a 16,5 veces la MRHD; este hallazgo no se observó a 1,8 veces la MRHD. Se observaron niveles elevados de prolactina en un estudio de 2 semanas de administración de Vilazodona a 5,5 y 33 veces la MRHD. Se conoce que un aumento en los niveles de prolactina causa tumores de mama en roedores.

En el estudio realizado en ratas, Vilazodona no fue carcinogénica en ninguno de los sexos en dosis de hasta 36 veces la MRHD

Mutagénesis

Vilazodona no fue mutagénica en ensayos de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). Vilazodona arrojó resultados negativos en ensayos *in vitro* de mutación directa de células mamíferas V79/HGRPT. Vilazodona resultó clastogénica en dos estudios de aberraciones cromosómicas en células mamíferas *in vitro*. Sin embargo, Vilazodona arrojó resultados negativos de actividad clastogénica en un estudio de aberraciones cromosómicas *in vivo* realizado con médula ósea de ratas y en una prueba de micronúcleo. Vilazodona también arrojó resultados negativos en un ensayo no programado de síntesis de ADN realizado *in vivo/in vitro* en ratas.

Alteraciones de la fertilidad

El tratamiento de ratas con Vilazodona a una dosis de 125 mg/kg, que es 30 veces la MRHD de 40 mg sobre una base de mg/m², causó una deficiencia de la fertilidad de los machos, y no tuvo efecto sobre la fertilidad de las hembras. No se observó una deficiencia de la fertilidad en machos a 6 veces la MRHD.

12. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

12.1. Embarazo

Resumen de riesgos

Se desconoce el riesgo de fondo de importantes defectos de nacimiento y aborto natural para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de Estados Unidos de importantes defectos de nacimiento es de 2-4% y el de aborto natural es de 15-20% de los embarazos clínicamente reconocidos. En estudios de reproducción en animales, la administración por vía oral de Vilazodona durante el período de organogénesis a dosis de hasta 48 y 17 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) en ratas y conejos, respectivamente, resultó en una disminución del aumento de peso corporal fetal y un retraso en la osificación esquelética, pero no se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

observaron efectos teratogénicos. No se observó disminución del aumento de peso corporal fetal ni retraso en la osificación esquelética en dosis de hasta 10 y 4 veces la MRHD en ratas y conejos, respectivamente [Ver Datos].

Consideraciones clínicasRiesgo materno o embriofetal asociado con enfermedades

Un estudio prospectivo longitudinal realizó un seguimiento a 201 mujeres embarazadas con antecedentes de trastorno depresivo mayor, que estaban eutímicas y tomando antidepresivos al principio del embarazo. Las mujeres que discontinuaron los antidepresivos durante el embarazo tuvieron más probabilidades de experimentar una recaída de depresión mayor que las mujeres que siguieron tomando antidepresivos. Considere los riesgos de la depresión sin tratar al discontinuar o cambiar el tratamiento con medicamentos antidepresivos durante el embarazo y el posparto.

Reacciones adversas fetales/neonatales

La exposición a ISRS y IRSN, incluida Vilazodona, a finales del embarazo podría resultar en un mayor riesgo de complicaciones neonatales que requieren una hospitalización prolongada, soporte respiratorio, alimentación por tubo o hipertensión pulmonar del bebé recién nacido (PPHN). Controle a los recién nacidos que se vieron expuestos a Vilazodona en el tercer trimestre de embarazo por PPHN y síndrome de discontinuación del fármaco [Ver Datos].

DatosDatos en humanosExposición durante el tercer trimestre

Los bebés recién nacidos expuestos a ISRS o a inhibidores de recaptación de serotonina o norepinefrina (IRSN) a fines del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren de hospitalización prolongada, apoyo respiratorio y alimentación por tubo. Estos hallazgos están basados en informes posteriores a la comercialización. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto. Los hallazgos clínicos informados incluyeron problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad de la temperatura, dificultades para la alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, temblores, agitación, irritabilidad y llanto constante. Estas características son consistentes con el efecto tóxico directo de ISRS e IRSN o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. En algunos casos, el cuadro clínico fue consistente con el síndrome serotoninérgico [Ver Advertencias y Precauciones].

La exposición a los ISRS durante la última etapa del embarazo podría tener un mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). La PPHN ocurre en 1-2 de cada 1.000 nacimientos vivos en la población general, y está asociada con una sustancial morbilidad y mortalidad neonatal.

Datos en animales

No se observaron efectos teratogénicos cuando se administró Vilazodona a ratas o conejas embarazadas durante el período de organogénesis a dosis orales de hasta 200 y 36 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son 48 y 17 veces, en ratas y conejos, respectivamente, la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 40 mg sobre una base de mg/m². Se redujo la ganancia de peso corporal del feto, y la osificación esquelética se retrasó tanto en ratas como en conejos a estas dosis; estos efectos no se observaron en dosis de hasta 10 veces la MRHD en ratas o 4 veces la MRHD en conejos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg**

Cuando se administró Vilazodona a ratas preñadas a una dosis oral de 30 veces la MRHD durante el período de organogénesis y durante todo el embarazo y la lactancia, se redujo el número de crías que nacieron vivas. Se observó un aumento en la mortalidad posnatal temprana de las crías, y entre las crías sobrevivientes se observó una disminución en el peso corporal, maduración retrasada y fertilidad disminuida en la adultez. A esta dosis, se observó cierta toxicidad materna. Estos efectos no se observaron a 6 veces el valor de MRHD.

12.2. LactanciaResumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de Vilazodona en la leche materna humana, los efectos de Vilazodona en el bebé lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Sin embargo, Vilazodona se excreta en la leche de rata [Ver Datos]. Se deben tener en cuenta los beneficios de salud y del desarrollo que conlleva la lactancia, junto con la necesidad clínica que tiene la madre de tomar VIPLUX y cualquier posible efecto adverso que VIPLUX pudiera causar en el niño o que pudiera surgir a causa de la condición subyacente de la madre.

DatosDatos en animales

La administración de Vilazodona a ratas lactantes a una dosis oral de 30 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) resultó en una mortalidad posnatal temprana de las crías, y se observó un peso corporal disminuido y maduración retrasada entre las crías sobrevivientes.

12.3. Uso Pediátrico

No se han realizado estudios clínicos sobre el uso de VIPLUX en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se han establecido la seguridad y efectividad de VIPLUX en pacientes pediátricos. Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos [Ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones].

12.4. Uso geriátrico

Basado en un estudio farmacocinético, no se recomienda un ajuste de la dosis de VIPLUX según la edad (consultar Figura 2). La farmacocinética es similar en distintos grupos etarios.

Los antidepresivos serotoninérgicos han sido asociados con casos de hiponatremia con importancia clínica en pacientes de edad avanzada, quienes podrían encontrarse en mayor riesgo de esta reacción adversa [Ver Advertencias y Precauciones]. No se observaron otras diferencias en las reacciones adversas entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

12.5. Uso en otras poblaciones de pacientes

No es necesario ajustar la dosis de VIPLUX sobre la base de género, función renal (insuficiencia renal entre leve y grave, índice de filtración glomerular: 15-90 mL/minuto), o función hepática (insuficiencia hepática entre leve y grave, clasificación de Child-Pugh: 5-15 [Ver Características Farmacológicas]).

13. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia $\geq 5\%$ y, al menos, dos veces la tasa de placebo): diarrea, náuseas, vómitos e insomnio.

Ref.: RF1026969/18 Reg. I.S.P. N° F-24923/19
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Las siguientes reacciones adversas se discuten más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y jóvenes adultos [Ver Advertencias y Precauciones].
- Síndrome serotoninérgico [Ver Advertencias y Precauciones].
- Mayor riesgo de hemorragia [Ver Advertencias y Precauciones].
- Activación de manía o hipomanía [Ver Advertencias y Precauciones].
- Síndrome de discontinuación [Ver Advertencias y Precauciones].
- Convulsiones [Ver Advertencias y Precauciones].
- Glaucoma de cierre angular [Ver Advertencias y Precauciones].
- Hiponatremia [Ver Advertencias y Precauciones].

13.1. Experiencia de los estudios clínicos del innovador

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones y con plazos que varían mucho, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes con trastorno depresivo grave (MDD) tratados con el producto innovador en estudios controlados con un placebo (incidencia $\geq 5\%$ y, al menos, dos veces la tasa de placebo) fueron diarrea, náuseas, vómitos e insomnio.

Reacciones adversas informadas como motivos para la discontinuación del tratamiento

En estos estudios, el 7,3% de los pacientes tratados con el producto innovador discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 3,5% de los pacientes tratados con un placebo. La reacción adversa más común que condujo a la discontinuación en, al menos, el 1% de los pacientes tratados con el producto innovador en los estudios controlados con un placebo fueron las náuseas (1,4%).

Reacciones adversas sexuales

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas sexuales más comunes en los estudios de MDD controlados con un placebo.

13.2. Experiencia posterior a la comercialización del producto innovador

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación del producto innovador. Como estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible calcular la frecuencia con que se presentan o establecer una relación casual con la exposición al fármaco.

Ref.: RF1026969/18 Reg. I.S.P. N° F-24923/19
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VIPLUX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 40 mg

Tabla 3: Reacciones adversas sexuales comunes que ocurren en \geq 2% de los pacientes tratados con el producto innovador y mayores que la tasa de pacientes tratados con un placebo

Término preferencial	Masculinos			Femeninos		
	Placebo N=416	Innovador 20 mg/día N=122	Innovador 40 mg/día N=417	Placebo N=551	Innovador 20 mg/día N=166	Innovador 40 mg/día N=561
Orgasmo anormal*	<1%	2%	2%	0%	1%	1%
Disfunción eréctil	1%	0%	3%	-	-	-
Disminución de la libido	<1%	3%	4%	<1%	2%	2%
Trastorno de la eyaculación	0%	1%	2%	-	-	-

- No es aplicable * Incluye orgasmo anormal y anorgasmia.

Los informes de reacciones adversas temporalmente asociadas con el producto innovador que se han recibido desde la introducción en el mercado y que no se indicaron anteriormente incluyen los siguientes:

- Trastornos generales y condiciones del lugar de administración: irritabilidad.
- Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño.
- Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, pensamientos suicidas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sarpullido, sarpullido generalizado, urticaria, erupción por fármacos
- Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda

14. SOBREDOSIS

No se conocen antídotos específicos para Vilazodona. No se ha estudiado la eliminación de Vilazodona mediante diálisis; sin embargo, el alto volumen de distribución de Vilazodona sugiere que la diálisis no será efectiva en la reducción de las concentraciones plasmáticas de Vilazodona.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

15.2. Condiciones de Almacenamiento:

Mantener lejos del alcance de los niños; mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad. No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA.
 NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA
 LABORATORIO CHILE S.A.
 Santiago –Chile
www.laboratoriochile.cl