



Ebaluazio txosten osoa: \_\_\_\_\_

[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)
OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

## BORTIOXETINA

**Ebidentzia mugatuko antidepresiboa, besteen aurrean onura frogaturik gabekoa eta ez da ez lehenengo ezta bigarren mailakoa**

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

▼ **BRINTELLIX®** (Lundbeck)

5 mg, pelikulaz estalitako 28 pilula (17,05 €)

10 mg, pelikulaz estalitako 28 pilula (34,09 €)

20 mg, pelikulaz estalitako 28 pilula (54,54 €)

Nahitaez aitortu beharreko  
eszipienteak: Manitol (E421) eta  
Karboximetilalmidoi sodikoa

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta

Ebaluazio-data: 2016ko uztaila

Merkaturatze-data: 2015ko martxo

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Bortioxetina helduen depresio nagusiko gertakarien tratamendurako baimendu da.

Ekintza multimodaleko mekanismo bat du: serotonina-garraiatazailea inhibitzen du, eta hartzaile serotonergikoaren aktibazioa modulatu du, antagonista/agonista gisa jardunez. Ez dirudi ekintza-mekanismo horrek bere onura klinikoan eragin argirik duenik.

Ez dago bortioxetina aukerako beste antidepresibo batzuen aurrean konparatzen duen saiakuntzarik. Depresioaren tratamenduan agertu duen eraginkortasun bakarra plazeboarekikoa izan da, nahiz eta hainbat azterketatan azken hori baino hobea ere ez zen izan. Zeharkako azterketetan badirudi eraginkortasuna duloxetina edo benlafaxinarena baino txikiagoa dela. Ezin da nariadura kognitiboan eraginik duenik esan, antidepresiboak berak duenaz beste.

Segurtasun-profila, goragaleak salbu (intzidentzia handiena), ISRS eta IRSNenaren antzekoa da; baina epe luzerako datuak falta dira.

ISRSak ebidentzia gehien duten antidepresiboak dira, arrisku/onura balantze onena dutenak, eta beraz, helduentzako depresioaren tratamenduan lehen aukeratzat hartu beharko dira.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>

Hobekuntza  
terapeutiko  
handia

Hobekuntza  
terapeutiko  
apala

Ona da  
egoera kon-  
kretuetarako

**EZ DAKAR  
HOBEKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-  
etsi: informazio  
urriegia

**Idazkuntza Batzordea:** Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Mújica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

Ebaluazio honetan Aragoi, Katalunia, Gaztela eta Leon, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Emen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIOA, EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA<sup>10</sup>

Helduen depresio nagusiko gertakarien tratamendua.

**Kontraindikaturak** monoaminoxidasaren inhibitzaile ez selektiboekin (IMAO) edo MAO-Aren inhibitzaile selektiboekin batera hartzeko.

Bortioxetina eragin multimodaleko mekanismo bat du: serotonina-garraiatzailea inhibitzen du, eta hartzaile serotoninergikoaren aktibazioa modulatu du, antagonista/agonista gisa jardunez.

**Hasierako dosia eta gomendaturak:** 10 mg, egunean behin (erantzunen arabera, 5-20 mg). 65 urteko gorakoetan, hasierako dosia eguneko 5 mg-koa da, eta arreta, dosia eguneko > 10 mg-koa bada.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Ez dago konparazio zuzenik aukerako antidepresiboen ondoan. Plazeboarekin kontrolatutako epe laburreko 6tik 8ra asteko II/III faseko 10 saiakuntzatan 2,5etik 20 mg-ra bitarteko dosiak konparatu ziren. Azterketa batek benlafaxina zuen (eguneko 225 mg) beso aktibo bat eta lau azterketan duloxetina (eguneko 60 mg) izan zen beso aktiboa. Azken saiakuntzetako bat ere ez zen antidepresiboak modu zuzenean konparatzeko diseinatu. Pazienteak erabil zitezuten (emakumeak 2:1), batez besteko 44 urterekin, % 81 kaukasiarrak, depresio moderatu-larria (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; MADRS  $\geq$  22-26) eta antsietate moderatua zutenak.

Eraginkortasunaren aldagai primarioak hobekuntza sintomatikoa neuritzen du, eta oinarri hartzen ditu oinarizko egoeratik MADRS puntuazioen erredukzioa (tartea: 0-60; non 10 puntu baino gutxiagok depresio-trastornorik eza adierazten duen) edo *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D24, tartea: 0-52; non  $\geq$  18 puntuazioak depresio moderatu-larria adierazten duen). Bi eskaletan, oinarizko puntuazioaren % 50eko erredukzioa klinikoki garrantzitsua den eragintza hartzen da.

Analisi globalak bortioxetina gehiago agertu zuen plazeboarekiko MADRSren 5 mg-rako erredukzioan [-2,27 puntu (% IC95 -0,63; -3,92)], 10 mg-rakoan [-3,57 puntu (-2,17; -4,97)] eta 20 mg-rakoan [-4,57 puntu (-2,57; -6,57)], baina ez 15 mg-rakoan. Dena dela, hainbat azterketa indibidualetan ez zen estatistikoki alde esanguratsurik izan bortioxetinarekin eta plazeboaren artean.

Eraginkortasunaren bigarren aldaera bat erantzuten dutenen tasa da, hau da, tratamenduko 6-8 asteak bukatzean MADRS eskalaren oinarizko puntuazioa % 50 murriztu zuten pazienteen portzentajea. Horrek estatistikoki esanguratsua zen aldea agertu zuen plazeboarekiko, 1,5 eta 2 arteko odds ratio-arekin 5, 10 eta 20 mg-ko dosietan. Azterketetako hirutan, halaber, erremisio-tasetan alde esanguratsua antzeman ziren (MADRS eskalaren puntuazioan  $\leq$  10).

Beso aktiboekin egindako azterketetan benlafaxina- eta duloxetina-taldeen bortioxetina-taldea baino murrizketa handiagoa izan zuen MADRS eskalan.

ISRSei edo IRSNei erantzun ez zieten edo partzialki erantzun zieten pazienteetan bortioxetina konparatu zen (eguneko 10 edo 20 mg) agomelatinarekin (eguneko 25 edo 50 mg); eta 12 asteko tratamenduaren ondoren, bortioxetina gehiago murriztu zuen MADRS puntuazioa (aldea -2,16 (% IC95 -3,5tik -0,81ra)). Hala ere, ez zen hasierako depresioaren hasierako egoera neurtu, ezta hura bete zenekoa ere; beraz, ezin esan daiteke pazienteek, benetan, erantzun ez zutenik. Gainera, pazienteen atzera begirako hautaketak eta aukeratutako konparatzaileak ez du bortioxetina paziente horietan eraginkorra izan zenik sostengatzeko aukera ematen.

Bortioxetinari 12 astetan erantzun zioten pazienteetan beste 24 asteko azterketa bat egin zen, itsu bikoitzekoa, ausazkotua eta plazeboarekin kontrolatua; azterketa horretan ikusi zen plazeboarekin gaixoberritzeko arriskua (% 26) bortioxetinarekin izandakoa (5 edo 10 mg: % 13) baino handiagoa zela.

Bi azterketetako datuek bortioxetina plazeboa baino gorago jartzen dute funtzio kognitiboa hobetzean. Hala ere, ezin da eragin argi bat identifikatu maila horretan, eragin antidepresiboarena berarena ez dena.

## SEGURTASUNA

### Kontrako efektuak<sup>10</sup>

Honakoak izan ziren maizen agertu zirenak: goragaleak (% 31), zefalea (% 20), zorabio (< % 10), beheerakoa, gorakoak eta idorreria. Era berean, loaldi anormalen, jangura gutxiagotzearen, prurito orokorraren eta sindrome pseudogripalaren berri ere eman da ( $\geq$  % 2).

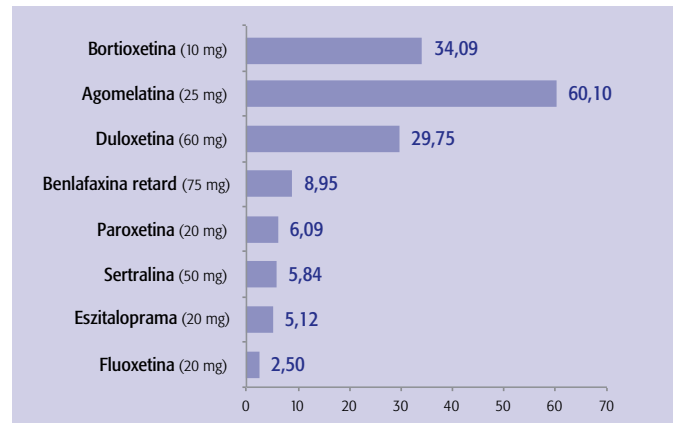
Bortioxetina loaren trastornoengan eta disfuntzio sexualengan izandako eragin orokorra plazeboak izandakoaren antzekoa izan zen. Ez zen akatsiaren edo diszinesiaren gehitza antzeman plazeboarekiko, ezta QT tartearen handitzea; nahiz eta dosi altuetan (eguneko 40 mg) bortioxetina handitzea joera agertu zuen.

Hiponatremia izateko arriskua duten pazienteekin eta hemorragia-nahasmenduak edo nahasmendu antikoagulatua dituzten pazienteekin eta/

edo medikamentu antiagregatzaileak hartzen dituztenekin arreta izatea gomendatzen da.

Ideia gintza edo jarrera suizida izateko arriskua gertaera txarren jakinarazpenaren eta *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* eskalaren bidez ebaluatu zen. Bortioxetinarekin tratatutako pazienteen artean, suizidio baten eta 9 saioen berri eman zen. Ideia gintza suizidaren intzidentzia plazeboarenaren parekoa izan zen (plazeboa % 0,5 vs. bortioxetina % 0,4, epe laburrean; epe luzean azterketetan zer bait handiagoa izan zen: % 0,5). Eskalako emaitzei begira, bortioxetina hartzen zuten % 14,5ek eta plazeboarekin tratatutako % 16k eman zuten ideia gintza suizidaren berri; adinekoetan gutxiagok (bortioxetina % 12 vs. plazeboa % 10).

## KOSTUA (€)/28 EGUN



Bot Plus, 2016ko ekaina.

## TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Depresio nagusi moderatu edo larrian, tratamendua ebidentzia handiagoko ISRS antidepresiboekin eta arrisku/onura balantze hobea dutenekin hastea gomendatzen da<sup>a</sup>.

Bortioxetina depresioaren tratamenduan agertu duen eraginkortasun bakarra plazeboarekiko izan da, nahiz eta hainbat azterketetan azken hori baino hobea ere ez zen izan. Ez dago bortioxetina beste antidepresibo batzuekin konparatzen duen azterketarik, baina beso aktiboekin barne hartzen zituen meta-analisi batean, badirudi sintomen hobekuntza bortioxetinarekin benlafaxinarekin edo duloxetinarekin baino txikiagoa dela, zeharkako konparazioetan.

Aurretiko tratamenduei erantzun ez zieten pazienteetan, bortioxetina agomelatinarekin baino erantzun hobea agertu zituen, nahiz eta pazienteen atzera begirako hautaketak eta aukeratutako konparatzaileak ez duen bortioxetina paziente horietan eraginkorra izan zenik sostengatzeko aukera ematen.

Konpainia depresioaren narriadura kognitiboa eragina identifikatzen saiatu da, baina emaitzak ez dagozkio antidepresiboaren beraren eragina ez den beste bati.

Ez dirudi bere ekintza-mekanismo desberdinak onura klinikoan eragin argirik duenik. Segurtasunari dagokionez, IRSen eta IRSNen antzekoa da kualitatiboki, nahiz eta ez dagoen azterketa konparatzaile zuzenik.

Fitxa teknikoaren arabera, bortioxetina bat-batean kendu daiteke, dosia mailaka murrizteko beharrik gabe. Hala ere, jarrera zuhurrago batetik, Kanadako agentziak<sup>b</sup> mailaka kentzea gomendatzen du.

Posizionamendu Terapeutikoko Txostenaren arabera, bortioxetina eskura dauden antidepresiboaren artean beste aukera bat da, eraginkortasun handiagorik gabe; eta NICE<sup>a</sup> hirugarren mailako aukeratzat gordetzea proposatzen du, depresio-gertakari beraren baitan aurretiko bi antidepresibori erantzun egokia eman ez zaionerako. Horregatik guztiagatik, bortioxetina ez dakar aurrerapen terapeutikorik depresio nagusiaren tratamenduan.

## Bibliografia berria

- Vortioxetine for treating major depressive episodes NICE technology appraisal guidance [TA367] Published date: 25 November 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>
- Drugs and Health Products. Trintellix<sup>®</sup>. Health Canada. <https://www.hc-sc.gc.ca>

Erreferentzia bibliografiko guztiak VORTIOXETINA-PT-VORTIOXETINA/V1/10072015 EBALUAZIO TXOSTENEAN daude eskuragarri, helbide honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo: \_\_\_\_\_

[www.osakidetza.euskadi.eus/cevime](http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime)



## VORTIOXETINA

**Antidepresivo con evidencia limitada, sin beneficio demostrado sobre otros que no es ni de primera ni de segunda línea**

Nombre comercial y presentaciones:

▼ **BRINTELLIX®** (Lundbeck)

5 mg, 28 comprimidos recubiertos con película (17,05 €)

10 mg, 28 comprimidos recubiertos con película (34,09 €)

20 mg, 28 comprimidos recubiertos con película (54,54 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Manitol (E-421) y Carboximetilalmidón sódico

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Julio 2015

Fecha de comercialización: Marzo 2016

Procedimiento de autorización: Centralizado

Vortioxetina se ha autorizado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

Vortioxetina tiene un mecanismo de acción multimodal: inhibe el transportador de serotonina y modula la activación del receptor serotoninérgico actuando como antagonista/agonista. Este mecanismo de acción no parece conllevar un impacto claro en su beneficio clínico.

No hay ensayos de comparación directa de vortioxetina frente a antidepresivos de elección. Solo ha demostrado eficacia en el tratamiento de depresión con respecto a placebo, aunque en varios estudios tampoco fue superior a este último. En estudios indirectos parece sugerir que la eficacia es algo menor que duloxetine o venlafaxina. No puede atribuírsele acción en deterioro cognitivo distinta a la propia anti-depresiva.

El perfil de seguridad, a excepción de las náuseas (incidencia mayor), es similar a ISRS e IRSN, pero faltan datos a largo plazo.

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

*Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>*

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

Aporta en  
situaciones  
concretas

**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

No valorable:  
información  
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

En esta evaluación han participado los CENM de Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIÓN, MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA<sup>10</sup>

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

**Contraindicado** en uso concomitante con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) o inhibidores selectivos de la MAO-A.

Vortioxetina presenta un mecanismo multimodal, inhibiendo el transportador de serotonina y modulando la activación del receptor serotoninérgico actuando como antagonista/agonista.

**Dosis inicial y recomendada:** 10 mg una vez al día (según respuesta 5-20 mg). En mayores de 65 años la dosis de inicio es 5 mg/día y precaución si dosis >10 mg/día.

## EFICACIA CLÍNICA

Sin comparación directa frente a antidepresivos de elección. En 10 ensayos fase II/III a corto plazo de 6 a 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 otros cuatro ensayos con duloxetina (60 mg/ día). Ninguno de estos últimos ensayos se diseñó para comparar antidepresivos de forma directa. Incluyeron pacientes (mujeres 2:1), con edad media de 44 años, el 81% caucásicos, con depresión moderada-grave (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; MADRS  $\geq$  22-26) y ansiedad moderada.

La variable primaria de la eficacia mide la mejora sintomática en base a la reducción de las puntuaciones MADRS desde la situación basal (rango: 0-60; donde menos de 10 puntos indica la ausencia de trastorno depresivo) o *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D24, rango: 0-52; la puntuación  $\geq$  18 es indicativa de depresión moderada-severa). En ambas escalas, la reducción de un 50% de la puntuación basal es aceptada como efecto clínicamente relevante.

El análisis global mostró superioridad de vortioxetina con respecto a placebo en la reducción de MADRS a 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 a 15 mg. Sin embargo, en varios estudios individuales no hubo diferencias estadísticamente significativas entre vortioxetina y placebo.

Una variable secundaria de eficacia es la tasa de respondedores definida como porcentaje de pacientes que al finalizar las 6-8 semanas de tratamiento redujeron un 50% la puntuación basal de la escala MADRS. Esta mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo, con odds ratio entre 1,5 y 2 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 de la escala MADRS  $\leq$  10).

En los estudios con brazos activos los grupos de venlafaxina y duloxetina obtuvieron una reducción numéricamente mayor que vortioxetina en la escala MADRS.

En los pacientes no respondedores o parcialmente respondedores a ISRS o IRSN se comparó vortioxetina (10 o 20 mg/ día) con agomelatina (25 o 50 mg/ día) y, tras 12 semanas de tratamiento, 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 un estudio durante otras 24 semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, donde se observó que el riesgo de recaídas fue mayor con placebo (26%) que con vortioxetina (5 o 10 mg; 13%).

Datos de dos estudios presentan la vortioxetina como superior a placebo en la mejora de la función cognitiva. Sin embargo, no es posible identificar una acción clara a este nivel diferente al propio efecto antidepresivo.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>10</sup>

Las más frecuentes fueron náuseas (31%), cefalea (20%), mareo (<10%), diarrea, vómitos y estreñimiento. Asimismo se han comunicado ( $\geq$  2%) sueños anormales, disminución del apetito, prurito generalizado y síndrome pseudogripal.

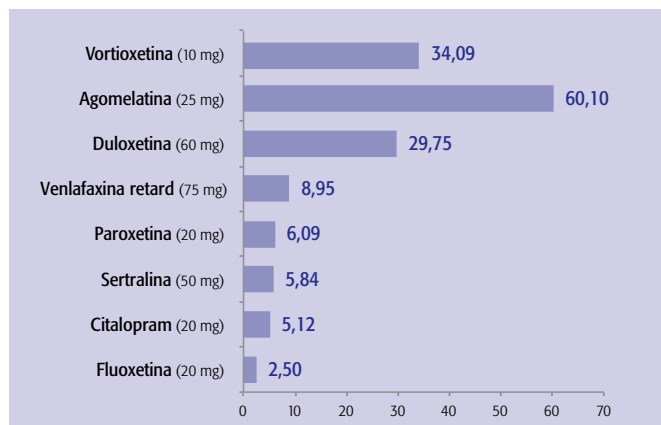
La incidencia global de vortioxetina sobre los trastornos del sueño y la disfunción sexual fue similar a placebo. No se observó incremento de acatisia o discinesia respecto a placebo, ni tampoco un aumento del intervalo QT, aunque a dosis elevadas (40 mg/día) vortioxetina mostró tendencia a incrementarlo.

Se aconseja precaución en pacientes con riesgo de hiponatremia y en aquellos con trastornos hemorrágicos o anticoagulados y/o medicamentos antiagregantes.

El riesgo de ideación o conducta suicida se evaluó mediante la comunicación de acontecimientos adversos y la escala *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*. Se comunicaron 1 suicidio y 9 intentos en pacientes

tratados con vortioxetina. La incidencia de ideación suicida fue equivalente a la de placebo (placebo 0,5% vs. vortioxetina 0,4% a corto plazo; en estudios abiertos a largo plazo fue algo mayor 0,5%). Atendiendo a los resultados de la escala, el 14,5% de los pacientes con vortioxetina y 16% de los tratados con placebo comunicaron ideación suicida; en ancianos menos (vortioxetina 12% vs. placebo 10%).

## COSTE (€)/28 DÍAS



Bot Plus, junio 2016.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En depresión mayor moderada o grave, se aconseja iniciar el tratamiento con los ISRS, antidepresivos con mayor evidencia y con mejor balance riesgo/beneficio<sup>a</sup>.

La vortioxetina solo 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 antidepresivos pero en un metaanálisis que incluía brazos activos parece sugerir que la mejoría de los síntomas con vortioxetina es inferior frente a venlafaxina o duloxetina en comparaciones indirectas.

En pacientes 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 antidepresivo.

Su diferente mecanismo de acción no parece tener un impacto claro en el beneficio clínico. En seguridad es cualitativamente similar a ISRS e IRSN, aunque no hay estudios comparativos directos.

Según ficha técnica vortioxetina puede retirarse de forma repentina sin necesidad de reducir gradualmente la dosis. Sin embargo, desde una postura más prudente, la agencia canadiense<sup>b</sup> recomienda una retirada de manera gradual.

El IPT considera que vortioxetina representa una alternativa más a los antidepresivos disponibles sin ventajas en cuanto a eficacia y el NICE<sup>a</sup> propone reservarlo como alternativa de tercera línea, cuando dentro del mismo episodio depresivo no ha habido respuesta adecuada a 2 antidepresivos previos. Por todo lo anterior, vortioxetina no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la depresión mayor.

## Bibliografía nueva

- Vortioxetine for treating major depressive episodes NICE technology appraisal guidance [TA367] Published date: 25 November 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367>
- Drugs and Health Products. Trintellix®. Health Canada. <https://www.hc-sc.gc.ca>

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE VORTIOXETINA PT-VORTIOXETINA/V1/10072015 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>