

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du bromhydrate de vortioxétine équivalent à 5 mg de vortioxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme la posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Brintellix chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Brintellix doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Brintellix n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression chez les patients âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de la vortioxétine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition, colère) par rapport à ceux traités par placebo.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue

d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions

La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (voir rubrique 4.5). Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes associés au Syndrome Sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie

Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie

Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire [par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS)] (voir rubrique 4.5) et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels

que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose du foie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie. L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9 (voir rubrique 5.2).

Effets d'autres médicaments sur la vortioxétine

IMAO non sélectifs irréversibles

En raison du risque de Syndrome Sérotoninergique, la vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par vortioxétine ne doit pas être instauré pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. La vortioxétine doit être arrêtée au moins 14 jours avant le début d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide)

L'association de la vortioxétine avec un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, comme le moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

IMAO non sélectif réversible (linézolide)

L'association de la vortioxétine avec un IMAO réversible et non sélectif, tel que l'antibiotique linézolide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Inhibiteur sélectif irréversible de la MAO-B (sélégiline, rasagiline)

Bien que le risque de Syndrome Sérotoninergique attendu avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B soit plus faible qu'avec les inhibiteurs de la MAO-A, il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de vortioxétine avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, comme la sélégiline ou la rasagiline. En cas d'association, l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques

L'association de médicaments ayant un effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

L'utilisation simultanée d'antidépresseurs à effet sérotoninergique et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment du syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple, antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), mifloquine, bupropion, tramadol] (voir rubrique 4.4).

ECT (électroconvulsivothérapie)

En raison de l'absence d'expérience clinique sur l'administration de vortioxétine simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.

Inhibiteurs du CYP2D6

Lorsque la 10 mg/jour a été coadministrée avec le bupropion (un inhibiteur puissant du CYP2D6) 150 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des sujets sains l'Aire Sous la Courbe (ASC) a été multipliée par 2,3. La coadministration a conduit à une incidence supérieure des effets indésirables lorsque le bupropion était ajouté à la vortioxétine comparativement à la situation où la vortioxétine était ajoutée au bupropion. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée en cas d'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) à la vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C9

Lorsque la vortioxétine a été coadministrée après 6 jours de traitement par kétoconazole 400 mg/jour (un inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P) ou après 6 jours de traitement par fluconazole 200 mg/jour (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5) chez des sujets sains, l'ASC de la vortioxétine a été augmentée d'un facteur 1,3 et 1,5 respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la telitromycine, la nefazodone, le conivaptan et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le fluconazole et l'amiodarone) chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 5.2.) n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il est prévisible qu'elle conduise à une augmentation plus importante de l'exposition à la vortioxétine chez ces patients, en comparaison avec les effets modérés décrits ci-dessus.

Il n'a pas été observé d'effet inhibiteur d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) sur la pharmacocinétique à doses multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Inducteurs du cytochrome P450

Lorsqu'une dose unique de 20 mg de vortioxétine a été coadministrée après 10 jours de rifampicine 600 mg/jour (un inducteur à large spectre des isoenzymes CYP) chez des sujets sains, une baisse de 72 % de l'ASC de la vortioxétine a été observée. En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Alcool

Lorsqu'une dose unique de vortioxétine de 20 mg ou 40 mg était co-administrée avec une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg) chez des sujets sains, il n'a pas été observé d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol et il n'a pas été observé d'altération significative, par rapport au placebo, de la fonction cognitive. Toutefois, la prise d'alcool n'est pas recommandée pendant un traitement antidépresseur.

Acide acétylsalicylique

Il n'a pas été observé d'effet lors de prises multiples d'acide acétylsalicylique 150 mg/jour sur la pharmacocinétique lors de prises multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Effets de la vortioxétine sur d'autres médicaments

Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires

Il n'a pas été observé d'effets significatifs par rapport au placebo sur les valeurs d'INR, de taux de prothrombine ou de R-/S-warfarine plasmatique après la coadministration en prises multiples de vortioxétine avec des doses stables de warfarine chez des sujets sains. Il n'a pas non plus été observé d'effet inhibiteur significatif par rapport au placebo sur l'agrégation plaquettaire ou la pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique, lorsque l'acide acétylsalicylique 150 mg/jour a été coadministré après des prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Substrats du cytochrome P450

In vitro, la vortioxétine n'a pas montré de potentiel notable d'inhibition ou d'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2).

Après des prises multiples de vortioxétine, il n'a pas été observé d'effet inhibiteur chez des sujets sains des isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C19 (oméprazole, diazépam), CYP3A4/5 (éthynyl estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (caféine) ou CYP2D6 (dextrométhorphan).

Aucune interaction pharmacodynamique ni d'altération significative de la fonction cognitive n'a été observé par rapport au placebo, avec la vortioxétine après la co-administration d'une dose unique de 10 mg de diazépam. Il n'a pas été observé d'effets significatifs, par rapport au placebo, sur les taux d'hormones sexuelles après la co-administration de vortioxétine avec un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthynyl estradiol/150 µg de levonorgestrel).

Lithium, tryptophane

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif lors d'une exposition au lithium à l'état d'équilibre après co-administration avec des doses multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, une potentialisation des effets a été rapportée lorsque des antidépresseurs à effet sérotoninergique ont été administrés conjointement avec le lithium ou le tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de vortioxétine et de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la vortioxétine chez des femmes enceintes sont limitées.

Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après la prise maternelle d'un médicament sérotoninergique en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à l'arrêt du traitement ou à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications ont débuté immédiatement ou très rapidement (<24 heures) après la naissance.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né. Bien que l'association entre l'HTAP persistante du nouveau-né et le traitement par vortioxétine n'ait pas été étudiée, ce risque potentiel ne peut pas être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement à base de vortioxétine.

Allaitement

Les données disponibles obtenues chez des animaux ont montré l'excrétion de la vortioxétine/des métabolites de la vortioxétine dans le lait. Il est probable que la vortioxétine soit excrétée dans le lait maternel humain (voir rubrique 5.3).

L'existence d'un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de fertilité conduites chez des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effet de la vortioxétine sur la fertilité, la qualité du sperme ou la capacité d'accouplement (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme avec des médicaments issus de la classe pharmacologique des ISRS ont montré un effet sur la qualité du sperme qui est réversible. Aucun effet sur la fertilité humaine n'a été observé à ce jour.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dangereuses, en particulier lors du démarrage d'un traitement par vortioxétine ou lors d'un changement de dose.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Peu fréquent	Bruxisme
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit généralisé
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes

Description d'une sélection d'effets indésirables

Patients âgés

Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42% et 15% respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27% et 4% respectivement)(voir rubrique 4.4).

Dysfonction sexuelle

Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (treatment emergent sexual dysfunction : TESD) (voir rubrique 5.1).

Effet de classe

Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience sur le surdosage de vortioxétine est limitée.

L'ingestion de vortioxétine dans l'intervalle posologique de 40 à 75 mg a causé une aggravation des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, états vertigineux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées de chaleur.

La prise en charge des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, Autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX26

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, deux études de tomographie par émission de positons (TEP) ont été conduites en utilisant des ligands des transporteurs de la 5-HT (¹¹C-MADAM ou ¹¹C-DASB) pour quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du raphé était d'environ 50 % à 5 mg/jour, 65 % à 10 mg/jour et atteignait plus de 80 % à 20 mg/jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la vortioxétine ont été étudiées dans le cadre d'un programme clinique ayant porté sur plus de 6 700 patients, parmi lesquels plus de 3 700 ont été traités par vortioxétine dans des études à court terme (\leq 12 semaines) dans le trouble dépressif majeur (TDM). Douze études à dose fixe en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur 6/8 semaines, ont été conduites pour explorer l'efficacité à court terme de la vortioxétine dans le TDM chez l'adulte (dont le sujet âgé). L'efficacité de la vortioxétine a été démontrée pour au moins une posologie, à travers 9 des 12 études, avec au moins 2 points de différence sur le score total des échelles MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ou HAM-D₂₄ (Hamilton Depression Rating Scale à 24 items) *versus* placebo. Elle a été confirmée par la pertinence clinique, démontrée par les proportions de patients répondeurs et présentant une rémission, ainsi que par l'amélioration du score CGI-I (Clinical Global Impression – Global Improvement).

L'efficacité de la vortioxétine a augmenté avec la dose.

L'effet dans les différentes études a été confirmé par une méta-analyse (MMRM) étudiant la variation moyenne par rapport à l'état initial du score total MADRS à la semaine 6/8 dans les études court terme, contrôlées *versus* placebo. Dans cette méta-analyse, la différence *versus* placebo à travers les études était statistiquement significative : -2,3 point (p=0,007), -3,6 points (p<0,001), et -4,6 points (p<0,001) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20mg/jour. Les résultats à la posologie de 15 mg/jour n'étaient pas différents du placebo dans la méta-analyse, mais la différence moyenne était de -2,6 points. L'efficacité de la vortioxétine est confirmée par l'analyse poolée des répondeurs, dans laquelle la proportion de répondeurs était de 46% à 49% pour la vortioxétine *versus* 34% pour le placebo (P<0 01, analyse NRI).

En outre, la vortioxétine, dans l'intervalle posologique compris entre 5 et 20 mg/jour, a montré une efficacité sur un large éventail de symptômes dépressifs (évalués par l'amélioration de tous les scores des items de l'échelle MADRS pris un par un).

L'efficacité de la vortioxétine 10 ou 20 mg/jour a été démontrée plus largement dans une étude comparative de 12 semaines, en double aveugle, à posologie variable *versus* agomélatine 25 ou 50 mg/jour chez des patients souffrant de TDM. La vortioxétine a été statistiquement significativement supérieure à l'agomélatine mesuré sur l'amélioration du score total MADRS et ces résultats ont été confirmés par la pertinence clinique démontrée par la proportion de patients répondeurs et de patients présentant une rémission ainsi que par l'amélioration du score CGI-I.

Entretien

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans une étude de prévention des rechutes. Les patients en rémission après une période de traitement initiale de 12 semaines en ouvert par la vortioxétine ont été randomisés pour recevoir la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour ou un placebo et l'apparition de rechutes a été surveillée durant une période en double aveugle d'au moins 24 semaines (24 à 64 semaines). La vortioxétine a été supérieure ($p = 0,004$) au placebo sur le critère principal, le délai avant rechute de TDM, avec un risque relatif de 2,0 ; autrement dit, le risque de rechute était deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe vortioxétine.

Personnes âgées

Dans l'étude à 8 semaines, à dose fixe en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de plus de 65 ans, $n=452$, dont 156 sous vortioxétine), la vortioxétine 5 mg/jour a été supérieure au placebo, sur l'amélioration des scores totaux MADRS et HAM-D₂₄. Il a été observé une différence de 4,7 points du score total MADRS avec la vortioxétine *versus* placebo à la semaine 8 (analyse MMRM).

Patients présentant une dépression sévère ou une dépression et des niveaux élevés de symptômes d'anxiété

Chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité sévère (score total MADRS à l'inclusion ≥ 30) et chez des patients déprimés présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (score total HAM-A à l'inclusion ≥ 20) la vortioxétine a aussi démontré, dans les études à court terme, une efficacité chez les adultes (la différence moyenne du score total MADRS à la semaine 6/8 *versus* placebo était de 2,8 à 7,3 points et de 3,6 à 7,3 points, respectivement (analyse MMRM)). Dans l'étude menée dans la population âgée, la vortioxétine a également été efficace chez ces patients.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a aussi été démontré chez cette population de patients dans l'étude à long terme de prévention des rechutes.

Tolérance et sécurité

La sécurité et la tolérance de la vortioxétine ont été établies dans des études à court et long terme avec des intervalles posologiques allant de 5 à 20 mg/jour. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir rubrique 4.8.

La vortioxétine n'a pas augmenté l'incidence de l'insomnie ou de la somnolence par rapport au placebo.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo à court et long terme, le risque de symptômes potentiels lié à l'arrêt du traitement a été systématiquement évalué après l'arrêt brutal du traitement par vortioxétine. Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence ou la nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement après des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ou à long terme (24 à 64 semaines) par vortioxétine.

L'incidence des effets indésirables sexuels rapportés par les patients était faible et similaire à celle observée sous placebo dans les études cliniques à court et à long terme sur la vortioxétine. Dans les études utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), l'incidence de la dysfonction

sexuelle survenant au cours du traitement (TESD) et le score total ASEX n'ont pas présenté de différence cliniquement pertinente par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes de dysfonction sexuelle aux doses de 5 à 15 mg/jour de vortioxétine. Pour la dose de 20 mg/jour, une augmentation de la TSED a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95% [1,4 ; 27,0]).

Par rapport au placebo, la vortioxétine n'a pas eu d'effet sur le poids corporel, la fréquence cardiaque ou la pression sanguine dans les études cliniques à court et à long terme.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions hépatiques ou rénales dans les études cliniques.

La vortioxétine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres ECG, notamment les intervalles QT, QTc, PR et QRS, chez les patients présentant un TDM. Dans une étude dédiée au QTc chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, il n'a pas été observé d'effet d'allongement de l'intervalle QTc avec la vortioxétine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants âgés de moins de 7 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants et des adolescents âgés de 7 à 18 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vortioxétine est lentement mais correctement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_{ss}) est de 2 600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.

Biotransformation

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5). La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la P-gp.

Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.

Élimination

La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3

dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour).

Conformément à la demi-vie, l'indice d'accumulation est compris entre 5 et 6 sur la base de l'ASC_{0-24h} après l'administration de doses multiples de 5 à 20 mg/jour.

Populations spéciales

Personnes âgées

Chez les sujets âgés sains (âgés de ≥ 65 ans ; n = 20), l'exposition à la vortioxétine a augmenté de 27 % (C_{\max} et ASC) par rapport aux sujets témoins, jeunes et sains (âgés de ≤ 45 ans), après des prises multiples de 10 mg/jour. La dose minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée pour débiter le traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus. (voir rubrique 4.2). Toutefois, la prudence est de mise lors de la prescription chez les personnes âgées, à des doses supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, l'insuffisance rénale, selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée ou sévère ; n = 8 par groupe) a entraîné des augmentations modestes de l'exposition (jusqu'à 30 %) comparativement aux témoins appariés sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, seule une petite fraction de la vortioxétine a été perdue durant la dialyse (l'ASC et la C_{\max} étaient plus basses de 13 % et de 27 % ; respectivement, n=8) après une prise unique de 10 mg de vortioxétine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, il n'a pas été observé d'impact d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A ou B de Child-Pugh ; n = 8 par groupe) sur la pharmacocinétique de la vortioxétine (les modifications de l'ASC étaient inférieures à 10 %). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). La vortioxétine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.4).

Polymorphisme génétique du CYP2D6

La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/2C9 à des métaboliseurs lents du CYP2D6 pourrait potentiellement résulter en une exposition supérieure au médicament (voir rubrique 4.5).

Chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, la concentration plasmatique de la vortioxétine 10 mg/jour était comparable à celle obtenue chez les métaboliseurs rapides aux posologies comprises entre 5 mg/jour et 10 mg/jour.

Comme chez tous les patients, une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de vortioxétine dans les études de toxicité générale chez des souris, des rats et des chiens a été essentiellement associée à des signes cliniques touchant le SNC. Ceux-ci incluaient une salivation (rat et chien), une dilatation des pupilles (chien) et deux épisodes de convulsions chez les chiens. Concernant les convulsions, une dose sans effet a été établie avec une marge de sécurité de 5, en avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. En ce qui concerne la toxicité, les organes cibles étaient limités aux reins (rats) et au foie (souris et rats). Les modifications des reins chez les rats (glomérulonéphrite, obstruction des tubules rénaux, substances cristallines dans le tubule

rénal) et des foies chez les souris et les rats (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose des hépatocytes, hyperplasie des canaux biliaires, substances cristallines dans les canaux biliaires) ont été observées à des expositions plus de 10 fois (souris) et 2 fois (rats) supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des substances cristallines liées à la vortioxétine, spécifiques aux rongeurs ; elle est considérée comme à faible risque pour l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Sur la base des résultats des études conventionnelles de cancérogénèse de 2 ans conduites chez des souris ou des rats, la vortioxétine n'est pas considérée comme présentant un risque cancérogène dans l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la motilité du sperme chez les rats. La vortioxétine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ou les lapins. Une toxicité sur la reproduction en termes d'effets sur le poids fœtal et de retard de l'ossification a été observée chez le rat à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Des effets similaires ont été observés chez le lapin à des expositions sous-thérapeutiques.

Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, la vortioxétine a été associée à une augmentation de la mortalité des nouveau-nés, une réduction de la prise de poids et un retard du développement des nouveau-nés, à des doses n'ayant pas conduit à une toxicité maternelle et avec des expositions similaires à celles atteintes dans l'espèce humaine après l'administration de vortioxétine à la dose de 20 mg/jour (voir rubrique 4.6).

Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, tous les résultats liés au traitement par vortioxétine étaient cohérents avec ceux observés chez des animaux adultes.

La substance active, le bromhydrate de vortioxétine, est actuellement considérée comme dangereuse pour l'environnement (persistante, bioaccumulable et toxique ; dangereuse pour les poissons). Pour les précautions particulières d'élimination, voir rubrique 6.6.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée : Transparente ; PVC/PVdC/aluminium.

Présentations : 14, 28 et 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées unitaires perforées : PVC/PVdC/aluminium.

Présentations : 56x1 et 98x1 comprimés pelliculés.

Multi-emballage comprenant 126 (9x14) et 490 (5 x (98x1) comprimés pelliculés.

Flacon en polyéthylène de haute densité (HDPE).

Présentations : 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/001
EU/1/13/891/002
EU/1/13/891/003
EU/1/13/891/004
EU/1/13/891/005
EU/1/13/891/006
EU/1/13/891/007
EU/1/13/891/037
EU/1/13/891/038

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du bromhydrate de vortioxétine équivalent à 10 mg de vortioxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans..

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise de ce médicament, sans réduction progressive de la dose (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de vortioxétine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Brintellix doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Brintellix n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression chez les patients âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de la vortioxétine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition, colère) par rapport à ceux traités par placebo.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue

d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions

La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (voir rubrique 4.5). Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes associés au Syndrome Sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie

Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie

Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire [par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS)] (voir rubrique 4.5) et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels

que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose du foie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie. L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, (voir rubrique 5.2).

Effets d'autres médicaments sur la vortioxétine

IMAO non sélectifs irréversibles

En raison du risque de Syndrome Sérotoninergique, la vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par vortioxétine ne doit pas être instauré pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. La vortioxétine doit être arrêtée au moins 14 jours avant le début d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide)

L'association de la vortioxétine avec un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, comme le moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

IMAO non sélectif réversible (linézolide)

L'association de la vortioxétine avec un IMAO réversible et non sélectif, tel que l'antibiotique linézolide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Inhibiteur sélectif irréversible de la MAO-B (sélégiline, rasagiline)

Bien que le risque de Syndrome Sérotoninergique attendu avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B soit plus faible qu'avec les inhibiteurs de la MAO-A, il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de vortioxétine avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, comme la sélégiline ou la rasagiline. En cas d'association, l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques

L'association de médicaments ayant un effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

L'utilisation simultanée d'antidépresseurs à effet sérotoninergique et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment du syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple, antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), mifloquine, bupropion, tramadol] (voir rubrique 4.4).

ECT (électroconvulsivothérapie)

En raison de l'absence d'expérience clinique sur l'administration de vortioxétine simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.

Inhibiteurs du CYP2D6

Lorsque la vortioxétine 10 mg/jour a été coadministrée avec le bupropion (un inhibiteur puissant du CYP2D6) 150 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des sujets sains, l'ASC (Aire Sous la Courbe) a été multipliée par 2,3. La coadministration a conduit à une incidence supérieure des effets indésirables lorsque le bupropion était ajouté à la vortioxétine comparativement à la situation où la vortioxétine était ajoutée au bupropion. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée en cas d'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) à la vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C9

Lorsque la vortioxétine a été coadministrée après 6 jours de traitement par kétoconazole 400 mg/jour (un inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P) ou après 6 jours de traitement par fluconazole 200 mg/jour (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5) chez des sujets sains, l'ASC de la vortioxétine a été augmentée d'un facteur 1,3 et 1,5 respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la telitromycine, la nefazodone, le conivaptan et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le fluconazole et l'amiodarone) chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 5.2.) n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il est prévisible qu'elle conduise à une augmentation plus importante de l'exposition à la vortioxétine chez ces patients, en comparaison avec les effets modérés décrits ci-dessus.

Il n'a pas été observé d'effet inhibiteur d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) sur la pharmacocinétique à doses multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Inducteurs du cytochrome P450

Lorsqu'une dose unique de 20 mg de vortioxétine a été coadministrée après 10 jours de rifampicine 600 mg/jour (un inducteur à large spectre des isoenzymes CYP) chez des sujets sains, une baisse de 72 % de l'ASC de la vortioxétine a été observée. En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Alcool

Lorsqu'une dose unique de vortioxétine de 20 mg ou 40 mg était co-administrée avec une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg) chez des sujets sains, il n'a pas été observé d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol et il n'a pas été observé d'altération significative, par rapport au placebo, de la fonction cognitive. Toutefois, la prise d'alcool n'est pas recommandée pendant un traitement antidépresseur.

Acide acétylsalicylique

Il n'a pas été observé d'effet lors de prises multiples d'aspirine 150 mg/jour sur la pharmacocinétique lors de prises multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Effets de la vortioxétine sur d'autres médicaments

Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires

Il n'a pas été observé d'effets significatifs par rapport au placebo sur les valeurs d'INR, de taux de prothrombine ou de R-/S-warfarine plasmatique après la coadministration en prises multiples de vortioxétine avec des doses stables de warfarine chez des sujets sains. Il n'a pas non plus été observé d'effet inhibiteur significatif par rapport au placebo sur l'agrégation plaquettaire ou la pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique, lorsque l'acide acétylsalicylique 150 mg/jour a été coadministré après des prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Substrats du cytochrome P450

In vitro, la vortioxétine n'a pas montré de potentiel notable d'inhibition ou d'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2).

Après des prises multiples de vortioxétine, il n'a pas été observé d'effet inhibiteur chez des sujets sains des isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C19 (oméprazole, diazépam), CYP3A4/5 (éthynyl estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), le CYP1A2 (caféine) ou CYP2D6 (dextrométhorphan).

Aucune interaction pharmacodynamique ni d'altération significative de la fonction cognitive n'a été observé par rapport au placebo, avec la vortioxétine après la co-administration d'une dose unique de 10 mg de diazépam. Il n'a pas été observé d'effets significatifs, par rapport au placebo, sur les taux d'hormones sexuelles après la co-administration de vortioxétine avec un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthynyl estradiol/150 µg de levonorgestrel).

Lithium, tryptophane

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif lors d'une exposition au lithium à l'état d'équilibre après co-administration avec des doses multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, une potentialisation des effets a été rapportée lorsque des antidépresseurs à effet sérotoninergique ont été administrés conjointement avec le lithium ou le tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de vortioxétine et de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la vortioxétine chez des femmes enceintes sont limitées.

Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après la prise maternelle d'un médicament sérotoninergique en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à l'arrêt du traitement ou à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications ont débuté immédiatement ou très rapidement (<24 heures) après la naissance.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né. Bien que l'association entre l'HTAP persistante du nouveau-né et le traitement par vortioxétine n'ait pas été étudiée, ce risque potentiel ne peut pas être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement à base de vortioxétine.

Allaitement

Les données disponibles obtenues chez des animaux ont montré l'excrétion de la vortioxétine/des métabolites de la vortioxétine dans le lait. Il est probable que la vortioxétine soit excrétée dans le lait maternel humain (voir rubrique 5.3).

L'existence d'un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de fertilité conduites chez des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effet de la vortioxétine sur la fertilité, la qualité du sperme ou la capacité d'accouplement (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme avec des médicaments issus de la classe pharmacologique des ISRS ont montré un effet sur la qualité du sperme qui est réversible. Aucun effet sur la fertilité humaine n'a été observé à ce jour.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dangereuses, en particulier lors du démarrage d'un traitement par vortioxétine ou lors d'un changement de dose.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Peu fréquent	Bruxisme
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit généralisé
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes

Description d'une sélection d'effets indésirables

Patients âgés

Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42% et 15% respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27% et 4% respectivement)(voir rubrique 4.4).

Dysfonction sexuelle

Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (treatment emergent sexual dysfunction : TESD) (voir rubrique 5.1).

Effet de classe

Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

L'expérience sur le surdosage de vortioxétine est limitée.

L'ingestion de vortioxétine dans l'intervalle posologique de 40 à 75 mg a causé une aggravation des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, états vertigineux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées de chaleur.

La prise en charge des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, Autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX26

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, deux études de tomographie par émission de positons (TEP) ont été conduites en utilisant des ligands des transporteurs de la 5-HT (¹¹C-MADAM ou ¹¹C-DASB) pour quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du raphé était d'environ 50 % à 5 mg/jour, 65 % à 10 mg/jour et atteignait plus de 80 % à 20 mg/jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la vortioxétine ont été étudiées dans le cadre d'un programme clinique ayant porté sur plus de 6 700 patients, parmi lesquels plus de 3 700 ont été traités par vortioxétine dans des études à court terme (\leq 12 semaines) dans le trouble dépressif majeur (TDM). Douze études à dose fixe en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur 6/8 semaines, ont été conduites pour explorer l'efficacité à court terme de la vortioxétine dans le TDM chez l'adulte (dont le sujet âgé). L'efficacité de la vortioxétine a été démontrée pour au moins une posologie à travers 9 des 12 études, avec au moins 2 points de différence sur le score total des échelles MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ou HAM-D₂₄ (Hamilton Depression Rating Scale à 24 items) *versus* placebo. Elle a été confirmée par la pertinence clinique, démontrée par les proportions de patients répondeurs et présentant une rémission, ainsi que par l'amélioration du score CGI-I (Clinical Global Impression – Global Improvement).

L'efficacité de la vortioxétine a augmenté avec la dose.

L'effet dans les différentes études a été confirmé par une méta-analyse (MMRM) étudiant la variation moyenne par rapport à l'état initial du score total MADRS à la semaine 6/8 dans les études court terme, contrôlées *versus* placebo. Dans cette méta-analyse, la différence *versus* placebo à travers les études était statistiquement significative : -2,3 point (p=0,007), -3,6 points (p<0,001), et -4,6 points (p<0,001) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20mg/jour. Les résultats à la posologie de 15 mg/jour n'étaient pas différents du placebo dans la méta-analyse, mais la différence moyenne était de -2,6 points. L'efficacité de la vortioxétine est confirmée par l'analyse poolée des répondeurs, dans

laquelle la proportion de répondeurs était de 46% à 49% pour la vortioxétine *versus* 34% pour le placebo ($p < 0,01$, analyse NRI).

En outre, la vortioxétine, dans l'intervalle posologique compris entre 5 et 20 mg/jour, a montré une efficacité sur un large éventail de symptômes dépressifs (évalués par l'amélioration de tous les scores des items de l'échelle MADRS pris un par un).

L'efficacité de la vortioxétine 10 ou 20 mg/jour a été démontrée plus largement dans une étude comparative de 12 semaines, en double aveugle, à posologie variable *versus* agomelatine 25 ou 50 mg/jour chez des patients souffrant de TDM. La vortioxétine a été statistiquement significativement supérieure à l'agomelatine sur l'amélioration du score total MADRS et ces résultats ont été confirmés par la pertinence clinique démontrée par la proportion de patients répondeurs et de patients présentant une rémission ainsi que par l'amélioration du score CGI-I.

Entretien

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans une étude de prévention des rechutes. Les patients en rémission après une période de traitement initiale de 12 semaines en ouvert par la vortioxétine ont été randomisés pour recevoir la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour ou un placebo et l'apparition de rechutes a été surveillée durant une période en double aveugle d'au moins 24 semaines (24 à 64 semaines). La vortioxétine a été supérieure ($p = 0,004$) au placebo sur le critère principal, le délai avant rechute de TDM, avec un risque relatif de 2,0 ; autrement dit, le risque de rechute était deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe vortioxétine.

Personnes âgées

Dans l'étude à 8 semaines à dose fixe en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de plus de 65 ans, $n=452$, dont 156 sous vortioxétine), la vortioxétine 5 mg/jour a été supérieure au placebo, sur l'amélioration des scores totaux MADRS et HAM-D₂₄. Il a été observé une différence de 4,7 points du score total MADRS avec la vortioxétine *versus* placebo à la semaine 8 (analyse MMRM).

Patients présentant une dépression sévère ou une dépression et des niveaux élevés de symptômes d'anxiété

Chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité sévère (score total MADRS à l'inclusion ≥ 30) et chez des patients déprimés présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (score total HAM-A à l'inclusion ≥ 20) la vortioxétine a aussi démontré, dans les études à court terme, une efficacité chez les adultes ((la différence moyenne du score total MADRS à la semaine 6/8 *versus* placebo était de 2,8 à 7,3 points et de 3,6 à 7,3 points, respectivement, (analyse MMRM)). Dans l'étude menée dans la population âgée la vortioxétine a également été efficace chez ces patients.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a aussi été démontré chez cette population de patients dans l'étude à long terme de prévention des rechutes.

Tolérance et sécurité

La sécurité et la tolérance de la vortioxétine ont été établies dans des études à court et long terme avec des intervalles posologiques allant de 5 à 20 mg/jour. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir rubrique 4.8.

La vortioxétine n'a pas augmenté l'incidence de l'insomnie ou de la somnolence par rapport au placebo.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo à court et à long terme, le risque de symptômes potentiels liés à l'arrêt du traitement a été systématiquement évalué après l'arrêt brutal du traitement par vortioxétine. Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence ou la nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement après des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ou à long terme (24 à 64 semaines) par vortioxétine.

L'incidence des effets indésirables sexuels rapportés par les patients était faible et similaire à celle observée sous placebo dans les études cliniques à court et à long terme sur la vortioxétine. Dans les études utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), l'incidence de la dysfonction sexuelle survenant au cours du traitement (TESD) et le score total ASEX n'ont pas présenté de différence cliniquement pertinente par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes de dysfonction sexuelle aux doses de 5 à 15 mg/jour de vortioxétine. Pour la dose de 20 mg/jour, une augmentation de la TSED a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95% [1,4 ; 27,0]).

Par rapport au placebo, la vortioxétine n'a pas d'effet sur le poids corporel, la fréquence cardiaque ou la pression sanguine dans les études cliniques à court et à long terme.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions hépatiques ou rénales dans les études cliniques.

La vortioxétine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres ECG, notamment les intervalles QT, QTc, PR et QRS, chez les patients présentant un TDM. Dans une étude dédiée au QTc chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, il n'a pas été observé d'effet d'allongement de l'intervalle QTc avec la vortioxétine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants âgés de moins de 7 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants et des adolescents âgés de 7 à 18 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vortioxétine est lentement mais correctement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_{ss}) est de 2 600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.

Biotransformation

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.

In vitro, les isoenzymes du cytochrome P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 et CYP2B6 interviennent dans le métabolisme de la vortioxétine.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5.). La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la P-gp.

Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.

Élimination

La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour).

Conformément à la demi-vie, l'indice d'accumulation est compris entre 5 et 6 sur la base de l'ASC_{0-24h} après l'administration de doses multiples de 5 à 20 mg/jour.

Populations spéciales

Personnes âgées

Chez les sujets âgés sains (âgés de ≥ 65 ans ; n = 20), l'exposition à la vortioxétine a augmenté de 27 % (C_{\max} et ASC) par rapport aux sujets témoins, jeunes et sains (âgés de ≤ 45 ans), après des prises multiples de 10 mg/jour. La dose minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée pour débiter le traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.2). Toutefois, la prudence est de mise lors de la prescription chez les personnes âgées, à des doses supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, l'insuffisance rénale, selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée ou sévère ; n = 8 par groupe) a entraîné des augmentations modestes de l'exposition (jusqu'à 30 %) comparativement aux témoins appariés sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, seule une petite fraction de la vortioxétine a été perdue durant la dialyse (l'ASC et la C_{\max} étaient plus basses de 13 % et de 27 % ; respectivement, n = 8) après une prise unique de 10 mg de vortioxétine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, il n'a pas été observé d'impact d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A ou B de Child-Pugh ; n = 8 par groupe) sur la pharmacocinétique de la vortioxétine (les modifications de l'ASC étaient inférieures à 10 %). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). La vortioxétine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.4).

Polymorphisme génétique du CYP2D6

La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/2C9, à des métaboliseurs lents du CYP2D6 pourrait potentiellement résulter en une exposition supérieure au médicament (voir rubrique 4.5).

Chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, la concentration plasmatique de la vortioxétine 10 mg/jour était comparable à celle obtenue chez les métaboliseurs rapides aux posologies comprises entre 5 mg/jour et 10 mg/jour.

Comme chez tous les patients, une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de vortioxétine dans les études de toxicité générale chez des souris, des rats et des chiens a été essentiellement associée à des signes cliniques touchant le SNC. Ceux-ci incluaient une salivation (rat et chien), une dilatation des pupilles (chien) et deux épisodes de convulsions chez les chiens. Concernant les convulsions, une dose sans effet a été établie avec une marge de sécurité de 5, en rapport avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. En ce qui concerne la toxicité, les organes cibles étaient limités aux reins (rats) et au foie (souris et rats). Les modifications des reins chez les rats (glomérulonéphrite, obstruction des tubules rénaux, substances cristallines dans le tubule rénal) et des foies chez les souris et les rats (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose des hépatocytes, hyperplasie des canaux biliaires, substances cristallines dans les canaux biliaires) ont été observées à des expositions plus de 10 fois (souris) et 2 fois (rats) supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des substances cristallines liées à la vortioxétine, spécifiques aux rongeurs ; elle est considérée comme à faible risque pour l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Sur la base des résultats des études conventionnelles de cancérogénèse de 2 ans conduites chez des souris ou des rats, la vortioxétine n'est pas considérée comme présentant un risque cancérogène dans l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la motilité du sperme chez les rats. La vortioxétine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ou les lapins. Une toxicité sur la reproduction en termes d'effets sur le poids fœtal et de retard de l'ossification a été observée chez le rat à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Des effets similaires ont été observés chez le lapin à des expositions sous-thérapeutiques.

Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, la vortioxétine a été associée à une augmentation de la mortalité des nouveau-nés, une réduction de la prise de poids et un retard du développement des nouveau-nés, à des doses n'ayant pas conduit à une toxicité maternelle et avec des expositions similaires à celles atteintes dans l'espèce humaine après l'administration de vortioxétine à la dose de 20 mg/jour (voir rubrique 4.6).

Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, tous les résultats liés au traitement par vortioxétine étaient cohérents avec ceux observés chez des animaux adultes.

La substance active, le bromhydrate de vortioxétine, est actuellement considérée comme dangereuse pour l'environnement (persistante, bioaccumulable et toxique ; dangereuse pour les poissons). Pour les précautions particulières d'élimination, voir rubrique 6.6.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée : Transparente ; PVC/PVdC/aluminium.
Présentations : 7, 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées unitaires perforées PVC/PVdC/aluminium.
Présentations : 56 x 1 et 98 x 1 comprimés pelliculés.
Multi-emballage comprenant 126 (9x14) et 490 (5 x (98x1)) comprimés pelliculés.

Flacon en polyéthylène de haute densité (HDPE).
Présentations : 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/008
EU/1/13/891/009
EU/1/13/891/010
EU/1/13/891/011

EU/1/13/891/012
EU/1/13/891/013
EU/1/13/891/014
EU/1/13/891/015
EU/1/13/891/016
EU/1/13/891/017
EU/1/13/891/039

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 15 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du bromhydrate de vortioxétine équivalent à 15 mg de vortioxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé orange, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 15 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme la posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Brintellix chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Brintellix doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Brintellix n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression chez les patients âgés de moins de 18 ans, car sa sécurité et l'efficacité de la vortioxétine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition, colère) par rapport à ceux traités par placebo.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue

d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions

La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (voir rubrique 4.5). Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes associés au Syndrome Sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie

Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie

Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire [par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS)] (voir rubrique 4.5) et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels

que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie. L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9(voir rubrique 5.2).

Effets d'autres médicaments sur la vortioxétine

IMAO non sélectifs irréversibles

En raison du risque de Syndrome Sérotoninergique, la vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par vortioxétine ne doit pas être instauré pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. La vortioxétine doit être arrêtée au moins 14 jours avant le début d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide)

L'association de la vortioxétine avec un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, comme le moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).. Si l'association, s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

IMAO non sélectif réversible (linézolide)

L'association de la vortioxétine avec un IMAO réversible et non sélectif, tel que l'antibiotique linézolide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Inhibiteur sélectif irréversible de la MAO-B (sélégiline, rasagiline)

Bien que le risque de Syndrome Sérotoninergique attendu avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B soit plus faible qu'avec les inhibiteurs de la MAO-A, il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de vortioxétine avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, comme la sélégiline ou la rasagiline. En cas d'association, l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques

L'association de médicaments ayant un effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

L'utilisation simultanée d'antidépresseurs à effet sérotoninergique et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment du syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple, antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion, tramadol] (voir rubrique 4.4).

ECT (électroconvulsivothérapie)

En raison de l'absence d'expérience clinique sur l'administration de vortioxétine simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.

Inhibiteurs du CYP2D6

Lorsque la vortioxétine 10 mg/jour a été coadministrée avec le bupropion (un inhibiteur puissant du CYP2D6) 150 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des sujets sains l'Aire Sous la Courbe (ASC) a été multipliée par 2,3. La coadministration a conduit à une incidence supérieure des effets indésirables lorsque le bupropion était ajouté à la vortioxétine comparativement à la situation où la vortioxétine était ajoutée au bupropion. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée en cas d'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) à la vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C9

Lorsque la vortioxétine a été coadministrée après 6 jours de traitement par kétoconazole 400 mg/jour (un inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P) ou après 6 jours de traitement par fluconazole 200 mg/jour (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5) chez des sujets sains, l'ASC de la vortioxétine a été augmentée d'un facteur 1,3 et 1,5, respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la telitromycine, la nefazodone, le conivaptan et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le fluconazole et l'amiodarone) chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 5.2.) n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il est prévisible qu'elle conduise à une augmentation plus importante de l'exposition à la vortioxétine chez ces patients, en comparaison avec les effets modérés décrits ci-dessus.

Il n'a pas été observé d'effet inhibiteur d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) sur la pharmacocinétique à doses multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Inducteurs du cytochrome P450

Lorsqu'une dose unique de 20 mg de vortioxétine a été coadministrée après 10 jours de rifampicine 600 mg/jour (un inducteur à large spectre des isoenzymes CYP) chez des sujets sains, une baisse de 72 % de l'ASC de la vortioxétine a été observée. En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Alcool

Lorsqu'une dose unique de vortioxétine de 20 mg ou 40 mg était co-administrée avec une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg) chez des sujets sains, il n'a pas été observé d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol et il n'a pas été observé d'altération significative, par rapport au placebo, de la fonction cognitive. Toutefois, la prise d'alcool n'est pas recommandée pendant un traitement antidépresseur.

Acide acétylsalicylique Aspirine

Il n'a pas été observé d'effet lors de prises multiples d'acide acétylsalicylique 150 mg/jour sur la pharmacocinétique lors de prises multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Effets de la vortioxétine sur d'autres médicaments

Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires

Il n'a pas été observé d'effets significatifs par rapport au placebo sur les valeurs d'INR, de taux de prothrombine ou de R-/S-warfarine plasmatique après la coadministration en prises multiples de vortioxétine avec des doses stables de warfarine chez des sujets sains. Il n'a pas non plus été observé d'effet inhibiteur significatif par rapport au placebo sur l'agrégation plaquettaire ou la pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique, lorsque l'acide acétylsalicylique 150 mg/jour a été coadministré après de prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Substrats du cytochrome P450

In vitro, la vortioxétine n'a pas montré de potentiel notable d'inhibition ou d'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2).

Après des prises multiples de vortioxétine, il n'a pas été observé d'effet inhibiteur chez des sujets sains des isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C19 (oméprazole, diazépam), CYP3A4/5 (éthinyll estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (caféine), ou CYP2D6 (dextrométhorphan).

Aucune interaction pharmacodynamique ni d'altération significative de la fonction cognitive n'a été observée, par rapport au placebo, avec la vortioxétine après la co-administration d'une dose unique de 10 mg de diazépam. Il n'a pas été observé d'effets significatifs, par rapport au placebo, sur les taux d'hormones sexuelles après la co-administration de vortioxétine avec un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthinyll estradiol/150 µg de levonorgestrel).

Lithium, tryptophane

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif lors d'une exposition au lithium à l'état d'équilibre après co-administration avec des doses multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, une potentialisation des effets a été rapportée lorsque des antidépresseurs à effet sérotoninergique ont été administrés conjointement avec le lithium ou le tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de vortioxétine et de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la vortioxétine chez des femmes enceintes sont limitées.

Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après la prise maternelle d'un médicament sérotoninergique en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à l'arrêt du traitement ou à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications ont débuté immédiatement ou très rapidement (<24 heures) après la naissance.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né. Bien que l'association entre l'HTAP persistante du nouveau-né et le traitement par vortioxétine n'ait pas été étudiée, ce risque potentiel ne peut pas être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement à base de vortioxétine.

Allaitement

Les données disponibles obtenues chez des animaux ont montré l'excrétion de la vortioxétine/ des métabolites de la vortioxétine dans le lait. Il est probable que la vortioxétine soit excrétée dans le lait maternel humain (voir rubrique 5.3).

L'existence d'un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de fertilité conduites chez des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effet de la vortioxétine sur la fertilité, la qualité du sperme ou la capacité d'accouplement (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme avec des médicaments issus de la classe pharmacologique des ISRS ont montré un effet sur la qualité du sperme qui est réversible. Aucun effet sur la fertilité humaine n'a été observé à ce jour.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dangereuses, en particulier lors du démarrage d'un traitement par vortioxétine ou lors d'un changement de dose.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ;

très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Peu fréquent	Bruxisme
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit généralisé

Description d'une sélection d'effets indésirables

Patients âgés

Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42% et 15% respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27% et 4% respectivement)(voir rubrique 4.4).

Dysfonction sexuelle

Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (treatment emergent sexual dysfunction : TESD) (voir rubrique 5.1).

Effet de classe

Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience sur le surdosage de vortioxétine est limitée.

L'ingestion de vortioxétine dans l'intervalle posologique de 40 à 75 mg a causé une aggravation des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, états vertigineux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées de chaleur.

La prise en charge des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, Autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX26

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, deux études de tomographie par émission de positons (TEP) ont été conduites en utilisant des ligands des transporteurs de la 5-HT (¹¹C-MADAM ou ¹¹C-DASB) pour quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du raphé était d'environ 50 % à 5 mg/jour, 65 % à 10 mg/jour et atteignait plus de 80 % à 20 mg/jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la vortioxétine ont été étudiées dans le cadre d'un programme clinique ayant porté sur plus de 6 700 patients, parmi lesquels plus de 3 700 ont été traités par vortioxétine dans des études à court terme (\leq 12 semaines) dans le trouble dépressif majeur (TDM). Douze études à dose fixe en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur 6/8 semaines, ont été conduites pour explorer l'efficacité à court terme de la vortioxétine dans le TDM chez l'adulte (dont le sujet âgé). L'efficacité de la vortioxétine a été démontrée pour au moins une posologie, à travers 9 des 12 études, avec au moins 2 points de différence sur le score total des échelles MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ou HAM-D₂₄ (Hamilton Depression Rating Scale à 24 items) *versus* placebo. Elle a été confirmée par la pertinence clinique, démontrée par les proportions de patients répondeurs et présentant une rémission, ainsi que par l'amélioration du score CGI-I (Clinical Global Impression – Global Improvement).

L'efficacité de la vortioxétine a augmenté avec la dose.

L'effet dans les différentes études a été confirmé par une méta-analyse (MMRM) étudiant la variation moyenne par rapport à l'état initial du score total MADRS à la semaine 6/8 dans les études court terme, contrôlées *versus* placebo. Dans cette méta-analyse, la différence *versus* placebo à travers les études était statistiquement significative : -2,3 point (p=0,007), -3,6 points (p<0,001), et -4,6 points (p<0,001) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20mg/jour. Les résultats à la posologie de 15 mg/jour n'étaient pas différents du placebo dans la méta-analyse, mais la différence moyenne était de -2,6 points. L'efficacité de la vortioxétine est confirmée par l'analyse poolée des répondeurs, dans laquelle la proportion de répondeurs était de 46% à 49% pour la vortioxétine *versus* 34% pour le placebo (p<0 01, analyse NRI).

En outre, la vortioxétine, dans l'intervalle posologique compris entre 5 et 20 mg/jour, a montré une efficacité sur un large éventail de symptômes dépressifs (évalués par l'amélioration de tous les scores des items de l'échelle MADRS pris un par un).

L'efficacité de la vortioxétine 10 ou 20 mg/jour a été démontrée plus largement dans une étude comparative de 12 semaines, en double aveugle, à posologie variable *versus* agomélatine 25 ou 50 mg/jour chez des patients souffrant de TDM. La vortioxétine a été statistiquement significativement supérieure à l'agomélatine sur l'amélioration du score total MADRS et ces résultats ont été confirmés par la pertinence clinique démontrée par la proportion de patients répondeurs et de patients présentant une rémission ainsi que par l'amélioration du score CGI-I.

Entretien

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans une étude de prévention des rechutes. Les patients en rémission après une période de traitement initiale de 12 semaines en ouvert par la vortioxétine ont été randomisés pour recevoir la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour ou un placebo et l'apparition de rechutes a été surveillée durant une période en double aveugle d'au moins 24 semaines (24 à 64 semaines). La vortioxétine a été supérieure ($p = 0,004$) au placebo sur le critère principal, le délai avant rechute de TDM, avec un risque relatif de 2,0 ; autrement dit, le risque de rechute était deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe vortioxétine.

Personnes âgées

Dans l'étude à 8 semaines, à dose fixe en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de plus de 65 ans, $n=452$, dont 156 sous vortioxétine), la vortioxétine 5 mg/jour a été supérieure au placebo sur l'amélioration des scores totaux MADRS et HAM-D₂₄. Il a été observé une différence de 4,7 points du score total MADRS avec la vortioxétine *versus* placebo à la semaine 8 (analyse MMRM).

Patients présentant une dépression sévère ou une dépression des niveaux élevés de symptômes d'anxiété

Chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité sévère (score total MADRS à l'inclusion ≥ 30) et chez des patients déprimés présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (score total HAM-A à l'inclusion ≥ 20) la vortioxétine a aussi démontré, dans les études à court terme, une efficacité chez les adultes (la différence moyenne du score total MADRS à la semaine 6/8 *versus* placebo était de 2,8 à 7,3 points et de 3,6 à 7,3 points, respectivement (analyse MMRM)). Dans l'étude menée dans la population âgée la vortioxétine a également été efficace chez ces patients..

Le maintien de l'efficacité antidépressive a aussi été démontré chez cette population de patients dans l'étude à long terme de prévention des rechutes.

Tolérance et sécurité

La sécurité et la tolérance de la vortioxétine ont été établies dans des études à court et long terme avec des intervalles posologiques allant de 5 à 20 mg/jour. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir rubrique 4.8.

La vortioxétine n'a pas augmenté l'incidence de l'insomnie ou de la somnolence par rapport au placebo.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo à court et long terme, le risque de symptômes potentiels liés à l'arrêt du traitement a été systématiquement évalué après l'arrêt brutal du traitement par vortioxétine. Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence ou la nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement après des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ou à long terme (24 à 64 semaines) par vortioxétine.

L'incidence des effets indésirables sexuels rapportés par les patients était faible et similaire à celle observée sous placebo dans les études cliniques à court et à long terme sur la vortioxétine. Dans les études utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), l'incidence de la dysfonction

sexuelle survenant au cours du traitement (TESD) et le score total ASEX n'ont pas présenté de différence cliniquement pertinent par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes de dysfonction sexuelle aux doses de 5 à 15 mg/jour de vortioxétine. Pour la dose de 20 mg/jour, une augmentation de la TSED a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95% [1,4 ; 27,0]).

Par rapport au placebo, la vortioxétine n'a pas eu d'effet sur le poids corporel, la fréquence cardiaque ou la pression sanguine dans les études cliniques à court et à long terme.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions hépatiques et rénales dans les études cliniques.

La vortioxétine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres ECG, notamment les intervalles QT, QTc, PR et QRS, chez les patients présentant un TDM. Dans une étude dédiée au QTc chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, il n'a pas été observé d'effet d'allongement de l'intervalle QTc.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants âgés de moins de 7 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants et des adolescents âgés de 7 à 18 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vortioxétine est lentement mais correctement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_{ss}) est de 2 600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.

Biotransformation

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5.). La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la P-gp.

Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.

Élimination

La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3

dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour).

Conformément à la demi-vie, l'indice d'accumulation est compris entre 5 et 6 sur la base de l'ASC_{0-24h} après l'administration de doses multiples de 5 à 20 mg/jour.

Populations spéciales

Personnes âgées

Chez les sujets âgés sains (âgés de ≥ 65 ans ; n = 20), l'exposition à la vortioxétine a augmenté de 27 % (C_{\max} et ASC) par rapport aux sujets témoins, jeunes et sains (âgés de ≤ 45 ans), après des prises multiples de 10 mg/jour. La dose minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée pour débiter le traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus. (voir rubrique 4.2). Toutefois, la prudence est de mise lors de la prescription chez les personnes âgées, à des doses supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, l'insuffisance rénale, selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée ou sévère ; n = 8 par groupe) a entraîné des augmentations modestes de l'exposition (jusqu'à 30 %) comparativement aux témoins appariés sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, seule une petite fraction de la vortioxétine a été perdue durant la dialyse (l'ASC et la C_{\max} étaient plus basses de 13 % et de 27 % ; respectivement, n = 8) après une prise unique de 10 mg de vortioxétine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, il n'a pas été observé d'impact d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A ou B de Child-Pugh ; n = 8 par groupe) sur la pharmacocinétique de la vortioxétine (les modifications de l'ASC étaient inférieures à 10 %). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). La vortioxétine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.2).

Polymorphisme génétique du CYP2D6

La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/2C9 à des métaboliseurs lents du CYP2D6 pourrait potentiellement résulter en une exposition supérieure au médicament (voir rubrique 4.5).

Comme chez tous les patients, une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de vortioxétine dans les études de toxicité générale chez des souris, des rats et des chiens a été essentiellement associée à des signes cliniques touchant le SNC. Ceux-ci incluaient une salivation (rat et chien), une dilatation des pupilles (chien) et deux épisodes de convulsions chez les deux chiens. Concernant les convulsions, une dose sans effet a été établie avec une marge de sécurité de 5, en rapport avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. En ce qui concerne la toxicité, les organes cibles étaient limités aux reins (rats) et au foie (souris et rats). Les modifications des reins chez les rats (glomérulonéphrite, obstruction des tubules rénaux, substances cristallines dans le tubule rénal) et des foies chez les souris et les rats (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose des hépatocytes, hyperplasie des canaux biliaires, substances cristallines dans les canaux

biliaires) ont été observées à des expositions plus de 10 fois (souris) et 2 fois (rats) supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des substances cristallines liées à la vortioxétine, spécifiques aux rongeurs, elle est considérée comme à faible risque pour l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Sur la base des résultats des études conventionnelles de cancérogénèse de 2 ans conduites chez des souris ou des rats, la vortioxétine n'est pas considérée comme présentant un risque cancérogène dans l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la motilité du sperme chez les rats. La vortioxétine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ou les lapins. Une toxicité sur la reproduction en termes d'effets sur le poids fœtal et de retard de l'ossification a été observée chez le rat à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Des effets similaires ont été observés chez le lapin à des expositions sous-thérapeutiques.

Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, la vortioxétine a été associée à une augmentation de la mortalité des nouveau-nés, une réduction de la prise de poids et un retard du développement des nouveau-nés, à des doses n'ayant pas conduit à une toxicité maternelle et avec des expositions similaires à celles atteintes dans l'espèce humaine après l'administration de vortioxétine à la dose de 20 mg/jour (voir rubrique 4.6).

Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, tous les résultats liés au traitement par vortioxétine étaient cohérents avec ceux observés chez des animaux adultes.

La substance active, le bromhydrate de vortioxétine, est actuellement considérée comme dangereuse pour l'environnement (persistante, bioaccumulable et toxique ; dangereuse pour les poissons). Pour les précautions particulières d'élimination, voir rubrique 6.6.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée : Transparente ; PVC/PVdC/aluminium.

Présentations : 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées unitaires perforées : PVC/PVdC/aluminium.

Présentations : 56 x 1 et 98 x 1 comprimés pelliculés.

Multi-emballage comprenant 490 (5 x (98x1)) comprimés pelliculés.

Flacon en polyéthylène de haute densité (HDPE).

Présentations : 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/018
EU/1/13/891/019
EU/1/13/891/020
EU/1/13/891/021
EU/1/13/891/022
EU/1/13/891/023
EU/1/13/891/024
EU/1/13/891/025
EU/1/13/891/026

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du bromhydrate de vortioxétine équivalent à 20 mg de vortioxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rouge, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise de ce médicament, sans réduction progressive de la dose (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme la posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de vortioxétine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Brintellix doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Brintellix n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression chez les patients âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de la vortioxétine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition, colère) par rapport à ceux traités par placebo.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation

d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions

La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (voir rubrique 4.5). Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes associés au Syndrome Sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie

Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie

Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire [par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS)] (voir rubrique 4.5) et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose du foie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9 (voir rubrique 5.2).

Effets d'autres médicaments sur la vortioxétine

IMAO non sélectifs irréversibles

En raison du risque de Syndrome Sérotoninergique, la vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par vortioxétine ne doit pas être instauré pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. La vortioxétine doit être arrêtée au moins 14 jours avant le début d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide)

L'association de la vortioxétine avec un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, comme le moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

IMAO non sélectif réversible (linézolide)

L'association de la vortioxétine avec un IMAO réversible et non sélectif, tel que l'antibiotique linézolide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Inhibiteur sélectif irréversible de la MAO-B (sélégiline, rasagiline)

Bien que le risque de Syndrome Sérotoninergique attendu avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B soit plus faible qu'avec les inhibiteurs de la MAO-A, il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de vortioxétine avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, comme la sélégiline ou la rasagiline. En cas d'association, l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques

L'association de médicaments ayant un effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

L'utilisation simultanée d'antidépresseurs à effet sérotoninergique et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment du syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple, antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), méfloquine, bupropion, tramadol] (voir rubrique 4.4).

ECT (électroconvulsivothérapie)

En raison de l'absence d'expérience clinique sur l'administration de vortioxétine simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.

Inhibiteurs du CYP2D6

Lorsque la vortioxétine 10 mg/jour a été coadministrée avec le bupropion (un inhibiteur puissant du CYP2D6) 150 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des sujets sains, l'Aire Sous la Courbe (ASC) a été multipliée par 2,3. La coadministration a conduit à une incidence supérieure des effets indésirables lorsque le bupropion était ajouté à la vortioxétine comparativement à la situation où la vortioxétine était ajoutée au bupropion. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée en cas d'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) à la vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C9

Lorsque la vortioxétine a été coadministrée après 6 jours de traitement par kétoconazole 400 mg/jour (un inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P) ou après 6 jours de traitement par fluconazole 200 mg/jour (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5) chez des sujets sains, l'ASC de la vortioxétine a été augmentée d'un facteur 1,3 et 1,5, respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la telitromycine, la nefazodone, le conivaptan et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le fluconazole et l'amiodarone) chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 5.2.) n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il est prévisible qu'elle conduise à une augmentation plus importante de l'exposition à la vortioxétine chez ces patients, en comparaison avec les effets modérés décrits ci-dessus.

Il n'a pas été observé d'effet inhibiteur d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) sur la pharmacocinétique à doses multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Inducteurs du cytochrome P450

Lorsqu'une dose unique de 20 mg de vortioxétine a été coadministrée après 10 jours de rifampicine 600 mg/jour (un inducteur à large spectre des isoenzymes CYP) chez des sujets sains, une baisse de 72 % de l'ASC de la vortioxétine a été observée. En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Alcool

Lorsqu'une dose unique de vortioxétine de 20 mg ou 40 mg était co-administrée avec une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg) chez des sujets sains, il n'a pas été observé d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol et il n'a pas été observé d'altération significative, par rapport au placebo, de la fonction cognitive. Toutefois, la prise d'alcool n'est pas recommandée pendant un traitement antidépresseur.

Acide acétylsalicylique

Il n'a pas été observé d'effet lors de prises multiples d'aspirine 150 mg/jour sur la pharmacocinétique lors de prises multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Effets de la vortioxétine sur d'autres médicaments

Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires

Il n'a pas été observé d'effets significatifs par rapport au placebo sur les valeurs d'INR, de taux de prothrombine ou de R-/S-warfarine plasmatique après la coadministration de prises multiples de vortioxétine avec des doses stables de warfarine chez des sujets sains. Il n'a pas non plus été observé d'effet inhibiteur significatif par rapport au placebo sur l'agrégation plaquettaire ou la pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique, lorsque l'acide acétylsalicylique 150 mg/jour a été coadministré après des prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Substrats du cytochrome P450

In vitro, la vortioxétine n'a pas montré de potentiel notable d'inhibition ou d'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2).

Après des prises multiples de vortioxétine, il n'a pas été observé d'effet inhibiteur chez des sujets sains des isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C19 (oméprazole, diazépam), CYP3A4/5 (éthinyll estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (caféine) ou CYP2D6 (dextrométhorphan).

Aucune interaction pharmacodynamique ni d'altération significative de la fonction cognitive n'a été observé par rapport au placebo, avec la vortioxétine après la co-administration d'une dose unique de 10 mg de diazépam. Il n'a pas été observé d'effets significatifs, par rapport au placebo, sur les taux d'hormones sexuelles après la co-administration de vortioxétine avec un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthinyll estradiol/150 µg de levonorgestrel).

Lithium, tryptophane

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif lors d'une exposition au lithium à l'état d'équilibre après co-administration avec des doses multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, une potentialisation des effets a été rapportée lorsque des antidépresseurs à effet sérotoninergique ont été administrés conjointement avec le lithium ou le tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de vortioxétine et de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la vortioxétine chez des femmes enceintes sont limitées.

Les études menées chez ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après la prise maternelle d'un médicament sérotoninergique en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à l'arrêt du traitement ou à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications ont débuté immédiatement ou très rapidement (<24 heures) après la naissance.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né. Bien que l'association entre l'HTAP persistante du nouveau-né et le traitement par vortioxétine n'ait pas été étudiée, ce risque potentiel ne peut pas être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement à base de vortioxétine.

Allaitement

Les données disponibles obtenues chez des animaux ont montré l'excrétion de la vortioxétine/ des métabolites de la vortioxétine dans le lait. Il est probable que la vortioxétine soit excrétée dans le lait maternel humain (voir rubrique 5.3).

L'existence d'un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de fertilité conduites chez des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effet de la vortioxétine sur la fertilité la qualité du sperme ou la capacité d'accouplement (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme avec des médicaments issus de la classe pharmacologique des ISRS ont montré un effet sur la qualité du sperme qui est réversible. Aucun effet sur la fertilité humaine n'a été observé à ce jour.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dangereuses, en particulier lors du démarrage d'un traitement par vortioxétine ou lors d'un changement de dose.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Peu fréquent	Bruxisme
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit généralisé
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes

Description d'une sélection d'effets indésirables

Patients âgés

Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42% et 15% respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27% et 4% respectivement)(voir rubrique 4.4).

Dysfonction sexuelle

Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (treatment emergent sexual dysfunction : TESD) (voir rubrique 5.1).

Effet de classe

Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience sur le surdosage de vortioxétine est limitée.

L'ingestion de vortioxétine dans l'intervalle posologique de 40 à 75 mg a causé une aggravation des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, états vertigineux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées de chaleur.

La prise en charge des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, Autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX26

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que de l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, deux études de tomographie par émission de positons (TEP) ont été conduites en utilisant des ligands des transporteurs de la 5-HT (¹¹C-MADAM ou ¹¹C-DASB) pour quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du raphé était d'environ 50 % à 5 mg/jour, 65 % à 10 mg/jour et atteignait plus de 80 % à 20 mg/jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la vortioxétine ont été étudiées dans le cadre d'un programme clinique ayant porté sur plus de 6 700 patients, parmi lesquels plus de 3 700 ont été traités par vortioxétine dans des études à court terme (≤ 12 semaines) dans le trouble dépressif majeur (TDM). Douze études à dose fixe en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur 6/8 semaines, ont été conduites pour explorer l'efficacité à court terme de la vortioxétine dans le TDM chez l'adulte (dont le sujet âgé). L'efficacité de la vortioxétine a été démontrée pour au moins une posologie, à travers 9 des 12 études, avec au moins 2 points de différence sur le score total des échelles MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ou HAM-D₂₄ (Hamilton Depression Rating Scale à 24 items) *versus* placebo. Elle a été confirmée par la pertinence clinique, démontrée par les proportions de patients répondeurs et présentant une rémission, ainsi que par l'amélioration du score CGI-I (Clinical Global Impression – Global Improvement).

L'efficacité de la vortioxétine a augmenté avec la dose.

L'effet dans les différentes études a été confirmé par une méta-analyse (MMRM) étudiant la variation moyenne par rapport à l'état initial du score total MADRS à la semaine 6/8 dans les études court terme, contrôlées *versus* placebo. Dans cette méta-analyse, la différence *versus* placebo à travers les études était statistiquement significative : -2,3 point (p=0,007), -3,6 points (p<0,001), et -4,6 points (p<0,001) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20mg/jour. Les résultats à la posologie de 15 mg/jour n'étaient pas différents du placebo dans la méta-analyse, mais la différence moyenne était de -2,6 points. L'efficacité de la vortioxétine est confirmée par l'analyse poolée des répondeurs, dans

laquelle la proportion de répondeurs était de 46% à 49% pour la vortioxétine *versus* 34% pour le placebo ($p < 0,01$, analyse NRI).

En outre, la vortioxétine, dans l'intervalle posologique compris entre 5 et 20 mg/jour, a montré une efficacité sur un large éventail de symptômes dépressifs (évalués par l'amélioration de tous les scores des items de l'échelle MADRS pris un par un).

L'efficacité de la vortioxétine 10 ou 20 mg/jour a été démontrée plus largement dans une étude comparative de 12 semaines, en double aveugle, à posologie variable *versus* agomélatine 25 ou 50 mg/jour chez des patients souffrant de TDM. La vortioxétine a été statistiquement significativement supérieure à l'agomélatine sur l'amélioration du score total MADRS et ces résultats ont été confirmés par la pertinence clinique démontrée par la proportion de patients répondeurs et de patients présentant une rémission ainsi que par l'amélioration du score CGI-I.

Entretien

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans une étude de prévention des rechutes. Les patients en rémission après une période de traitement initiale de 12 semaines en ouvert par la vortioxétine ont été randomisés pour recevoir la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour ou un placebo et l'apparition de rechutes a été surveillée durant une période en double aveugle d'au moins 24 semaines (24 à 64 semaines). La vortioxétine a été supérieure ($p = 0,004$) au placebo sur le critère principal, le délai avant rechute de TDM, avec un risque relatif de 2,0 ; autrement dit, le risque de rechute était deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe vortioxétine.

Personnes âgées

Dans l'étude à 8 semaines, à dose fixe en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de plus de 65 ans, $n=452$, dont 156 sous vortioxétine), la vortioxétine 5 mg/jour a été supérieure au placebo, sur l'amélioration des scores totaux MADRS et HAM-D₂₄. Il a été observé une différence de 4,7 points du score total MADRS avec la vortioxétine *versus* placebo à la semaine 8 (analyse MMRM).

Patients présentant une dépression sévère ou une dépression et des niveaux élevés de symptômes d'anxiété

Chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité sévère (score total MADRS à l'inclusion ≥ 30) et chez des patients déprimés présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (score total HAM-A à l'inclusion ≥ 20) la vortioxétine a aussi démontré, dans les études à court terme, une efficacité chez les adultes (la différence moyenne du score total MADRS à la semaine 6/8 *versus* placebo était de 2,8 à 7,3 points et de 3,6 à 7,3 points, respectivement, (analyse MMRM)). Dans l'étude menée dans la population âgée la vortioxétine a également été efficace chez ces patients.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a aussi été démontré chez cette population de patients dans l'étude à long terme de prévention des rechutes.

Tolérance et sécurité

La sécurité et la tolérance de la vortioxétine ont été établies dans des études à court et long terme avec des intervalles posologiques allant de 5 à 20 mg/jour. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir rubrique 4.8.

La vortioxétine n'a pas augmenté l'incidence de l'insomnie ou de la somnolence par rapport au placebo.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo à court et à long terme, le risque de symptômes potentiels liés à l'arrêt du traitement a été systématiquement évalué après l'arrêt brutal du traitement par vortioxétine. Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence ou la nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement après des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ou à long terme (24 à 64 semaines) par vortioxétine.

L'incidence des effets indésirables sexuels rapportés par les patients était faible et similaire à celle observée sous placebo dans les études cliniques à court et à long terme sur la vortioxétine. Dans les études utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), l'incidence de la dysfonction sexuelle survenant au cours du traitement (TESD) et le score total ASEX n'ont pas présenté de différence cliniquement pertinente par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes de dysfonction sexuelle aux doses de 5 à 15 mg/jour de vortioxétine. Pour la dose de 20 mg/jour, une augmentation de la TESS a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95% [1,4 ; 27,0]).

Par rapport au placebo, la vortioxétine n'a pas eu d'effet sur le poids corporel, la fréquence cardiaque ou la pression sanguine dans les études cliniques à court et à long terme.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions hépatiques ou rénales dans les études cliniques.

La vortioxétine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres ECG, notamment les intervalles QT, QTc, PR et QRS, chez les patients présentant un TDM. Dans une étude dédiée au QTc chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, il n'a pas été observé d'effet d'allongement de l'intervalle QTc avec la vortioxétine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants âgés de moins de 7 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants et des adolescents âgés de 7 à 18 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vortioxétine est lentement mais correctement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_{ss}) est de 2 600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.

Biotransformation

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5.). La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la P-gp.

Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.

Élimination

La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 des métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour).

Conformément à la demi-vie, l'indice d'accumulation est compris entre 5 et 6 sur la base de l'ASC_{0-24h} après l'administration de doses multiples de 5 à 20 mg/jour.

Populations spéciales

Personnes âgées

Chez les sujets âgés sains (âgés de ≥ 65 ans ; n = 20), l'exposition à la vortioxétine a augmenté de 27 % (C_{\max} et ASC) par rapport aux sujets témoins, jeunes et sains (âgés de ≤ 45 ans), après des prises multiples de 10 mg/jour. La dose minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée pour débiter le traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.2). Toutefois, la prudence est de mise lors de la prescription chez les personnes âgées, à des doses supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, l'insuffisance rénale, selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée ou sévère ; n = 8 par groupe) a entraîné des augmentations modestes de l'exposition (jusqu'à 30 %) comparativement aux témoins appariés sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, seule une petite fraction de la vortioxétine a été perdue durant la dialyse (l'ASC et la C_{\max} étaient plus basses de 13 % et de 27 % ; respectivement, n = 8) après une prise unique de 10 mg de vortioxétine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, il n'a pas été observé d'impact d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A ou B de Child-Pugh ; n = 8 par groupe) sur la pharmacocinétique de la vortioxétine (les modifications de l'ASC étaient inférieures à 10 %). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). La vortioxétine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.4).

Polymorphisme génétique du CYP2D6

La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/2C9 à des métaboliseurs lents du CYP2D6 pourrait potentiellement résulter en une exposition supérieure au médicament (voir rubrique 4.5).

Chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, la concentration plasmatique de la vortioxétine 10 mg/jour était comparable à celle obtenue chez les métaboliseurs rapides aux posologies comprises entre 5 mg/jour et 10 mg/jour.

Comme chez tous les patients, une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de vortioxétine dans les études de toxicité générale chez des souris, des rats et des chiens a été essentiellement associée à des signes cliniques touchant le SNC. Ceux-ci incluaient une

salivation (rat et chien), une dilatation des pupilles (chien) et deux épisodes de convulsions chez les chiens. Concernant les convulsions, une dose sans effet a été établie avec une marge de sécurité de 5, en rapport avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. En ce qui concerne la toxicité, les organes cibles étaient limités aux reins (rats) et au foie (souris et rats). Les modifications des reins chez les rats (glomérulonéphrite, obstruction des tubules rénaux, substances cristallines dans le tubule rénal) et des foies chez les souris et les rats (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose des hépatocytes, hyperplasie des canaux biliaires, substances cristallines dans les canaux biliaires) ont été observées à des expositions plus de 10 fois (souris) et 2 fois (rats) supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des substances cristallines liées à la vortioxétine, spécifiques aux rongeurs ; elle est considérée comme à faible risque pour l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Sur la base des résultats des études conventionnelles de cancérogénèse de 2 ans conduites chez des souris ou des rats, la vortioxétine n'est pas considérée comme présentant un risque cancérogène dans l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la motilité du sperme chez les rats. La vortioxétine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ou les lapins. Une toxicité sur la reproduction en termes d'effets sur le poids fœtal et de retard de l'ossification a été observée chez le rat à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Des effets similaires ont été observés chez le lapin à des expositions sous-thérapeutiques.).

Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, la vortioxétine a été associée à une augmentation de la mortalité des nouveau-nés, une réduction de la prise de poids et un retard du développement des nouveau-nés, à des doses n'ayant pas conduit à une toxicité maternelle et avec des expositions similaires à celles atteintes dans l'espèce humaine après l'administration de vortioxétine à la dose de 20 mg/jour (voir rubrique 4.6).

Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, tous les résultats liés au traitement par vortioxétine étaient cohérents avec ceux observés chez des animaux adultes.

La substance active, le bromhydrate de vortioxétine, est actuellement considérée comme dangereuse pour l'environnement (persistante, bioaccumulable et toxique ; dangereuse pour les poissons). Pour les précautions particulières d'élimination, voir rubrique 6.6.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée : Transparente ; PVC/PVdC/aluminium.
Présentations : 14, 28, 56 et 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées unitaires perforées PVC/PVdC/aluminium.
Présentations : 56 x 1 et 98 x 1 comprimés pelliculés.
Multi-emballage comprenant 126 (9x14) et 490 (5 x (98x1)) comprimés pelliculés.

Flacon en polyéthylène de haute densité (HDPE).
Présentations : 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/027
EU/1/13/891/028
EU/1/13/891/029
EU/1/13/891/030
EU/1/13/891/031
EU/1/13/891/032
EU/1/13/891/033

EU/1/13/891/034
EU/1/13/891/035
EU/1/13/891/040

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient du (D,L)-lactate équivalent à 20 mg de vortioxétine.

Chaque goutte contient 1 mg de vortioxétine.

Excipients à effet notoire : chaque goutte contient 4,25 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

Solution transparente, presque incolore à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

5 mg correspondant à 5 gouttes.

10 mg correspondant à 10 gouttes.

15 mg correspondant à 15 gouttes.

20 mg correspondant à 20 gouttes.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise de ce médicament, sans réduction progressive de la dose (voir rubrique 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du cytochrome P450

En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique de vortioxétine peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par Brintellix (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de vortioxétine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Brintellix doit être administré par voie orale.

La solution buvable en gouttes peut être prise avec ou sans aliments. Les gouttes peuvent être mélangées avec de l'eau, du jus de fruit ou d'autres boissons non alcoolisées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Brintellix n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression chez les patients âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité de la vortioxétine n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.2). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs ont montré une fréquence supérieure des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition, colère) par rapport à ceux traités par placebo.

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (événements liés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas apparaître au cours des toutes premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à ce qu'une telle amélioration apparaisse. L'expérience clinique générale laisse penser que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières périodes du rétablissement.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportements ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Convulsions

La survenue de convulsions est un risque potentiel associé au traitement par antidépresseurs. Par conséquent, Brintellix doit être introduit prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (voir rubrique 4.5). Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des convulsions ou chez qui une augmentation de la fréquence des convulsions est observée.

Syndrome sérotoninergique (SS) ou syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le Syndrome Sérotoninergique (SS) ou le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), qui sont des affections mettant en jeu le pronostic vital, peuvent survenir avec Brintellix. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les triptans), de médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (dont les IMAO), d'antipsychotiques et d'autres antagonistes de la dopamine. L'apparition de signes et symptômes de SS ou de SMN chez les patients doit être surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes associés au Syndrome Sérotoninergique incluent des modifications de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhée). Le cas échéant, le traitement par Brintellix doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie

Brintellix doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et il doit être arrêté en cas d'accès maniaque.

Hémorragie

Des anomalies hémorragiques, comme des ecchymoses, un purpura et d'autres troubles hémorragiques, comme des hémorragies gastro-intestinales ou gynécologiques, ont été rarement rapportés avec les antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). La prudence est recommandée chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire [par exemple, antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique (AAS)] (voir rubrique 4.5) et chez les patients présentant des tendances/troubles hémorragiques connus.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie, probablement due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) a été rapportée dans de rares cas lors de l'utilisation d'antidépresseurs possédant un effet sérotoninergique (ISRS, IRSN). Il convient de faire preuve de prudence chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, les patients présentant une cirrhose du foie ou en cas d'association avec des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie.

L'arrêt de Brintellix doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de Brintellix chez les patients âgés ayant un épisode dépressif majeur sont limitées. Ainsi, il convient de faire preuve de prudence lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus, avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La vortioxétine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de ces patients (voir rubrique 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, principalement par oxydation par le CYP2D6, et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9 (voir rubrique 5.2).

Effets d'autres médicaments sur la vortioxétine

IMAO non sélectifs irréversibles

En raison du risque de Syndrome Sérotoninergique, la vortioxétine est contre-indiquée en association avec des IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par vortioxétine ne doit pas être instauré pendant au moins 14 jours après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. La vortioxétine doit être arrêtée au moins 14 jours avant le début d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubrique 4.3).

Inhibiteur sélectif réversible de la MAO-A (moclobémide)

L'association de la vortioxétine avec un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A, comme le moclobémide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

IMAO non sélectif réversible (linézolide)

L'association de la vortioxétine avec un IMAO réversible et non sélectif, tel que l'antibiotique linézolide, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si l'association s'avère nécessaire, le médicament ajouté doit être administré avec le dosage minimal, et sous étroite surveillance clinique de l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Inhibiteur sélectif irréversible de la MAO-B (sélégiline, rasagiline)

Bien que le risque de Syndrome Sérotoninergique attendu avec les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B soit plus faible qu'avec les inhibiteurs de la MAO-A, il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de vortioxétine avec des inhibiteurs irréversibles de la MAO-B, comme la sélégiline ou la rasagiline. En cas d'association, l'apparition d'un Syndrome Sérotoninergique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques

L'association de médicaments ayant un effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un Syndrome Sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Millepertuis

L'utilisation simultanée d'antidépresseurs à effet sérotoninergique et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, notamment du syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.4).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène [par exemple, antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), mifloquine, bupropion, tramadol] (voir rubrique 4.4).

ECT (électroconvulsivothérapie)

En raison de l'absence d'expérience clinique sur l'administration de vortioxétine simultanément à une ECT, la prudence est recommandée.

Inhibiteurs du CYP2D6

Lorsque que la vortioxétine 10 mg/jour a été coadministrée avec le bupropion (un inhibiteur puissant du CYP2D6) 150 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des sujets sains, l'ASC sous le Courbe (ASC) a été multipliée par 2,3. La coadministration a conduit à une incidence supérieure des effets indésirables lorsque le bupropion était ajouté à la vortioxétine comparativement à la situation où la vortioxétine était ajoutée au bupropion. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée en cas d'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) à la vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4 et inhibiteur du CYP2C9

Lorsque la vortioxétine a été coadministrée après 6 jours de traitement par kétoconazole 400 mg/jour (un inhibiteur du CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P) ou après 6 jours de traitement par fluconazole 200 mg/jour (un inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5) chez des sujets sains, l'ASC de la vortioxétine a été augmentée d'un facteur 1,3 et 1,5 respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la telitromycine, la nefazodone, le conivaptan et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le fluconazole et l'amiodarone) chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 (voir rubrique 5.2.) n'a pas été étudiée spécifiquement, mais il est prévisible qu'elle conduise à une augmentation plus importante de l'exposition à la vortioxétine chez ces patients, en comparaison avec les effets modérés décrits ci-dessus.

Il n'a pas été observé d'effet inhibiteur d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19) sur la pharmacocinétique à doses multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Inducteurs du cytochrome P450

Lorsqu'une dose unique de 20 mg de vortioxétine a été coadministrée après 10 jours de rifampicine 600 mg/jour (un inducteur à large spectre des isoenzymes CYP) chez des sujets sains, une baisse de 72 % de l'ASC de la vortioxétine a été observée. En fonction de la réponse individuelle du patient, une adaptation posologique peut être envisagée si un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) est associé au traitement par vortioxétine (voir rubrique 4.2).

Alcool

Lorsqu'une dose unique de vortioxétine de 20 mg ou 40 mg était co-administrée avec une dose unique d'éthanol (0,6 g/kg) chez des sujets sains, il n'a pas été observé d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol et il n'a pas été observé d'altération significative, par rapport au placebo, de la fonction cognitive. Toutefois, la prise d'alcool n'est pas recommandée pendant un traitement antidépresseur.

Acide acétylsalicylique

Il n'a pas été observé d'effet lors de prises multiples d'acide acétylsalicylique 150 mg/jour sur la pharmacocinétique lors de prises multiples de la vortioxétine chez des sujets sains.

Effets de la vortioxétine sur d'autres médicaments

Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires

Il n'a pas été observé d'effets significatifs par rapport au placebo sur les valeurs d'INR, de taux de prothrombine ou de R-/S-warfarine plasmatique après la coadministration en prises multiples de vortioxétine avec des doses stables de warfarine chez des sujets sains. Il n'a pas non plus été observé d'effet inhibiteur significatif par rapport au placebo sur l'agrégation plaquettaire ou la pharmacocinétique de l'acide acétylsalicylique ou de l'acide salicylique, lorsque l'acide acétylsalicylique 150 mg/jour a été coadministré après des prises multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (voir rubrique 4.4).

Substrats du cytochrome P450

In vitro, la vortioxétine n'a pas montré de potentiel notable d'inhibition ou d'induction des isoenzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2).

Après des prises multiples de vortioxétine, il n'a pas été observé d'effet inhibiteur chez des sujets sains des isoenzymes du cytochrome P450 CYP2C19 (oméprazole, diazépam), CYP3A4/5 (éthinyll estradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (caféine) ou CYP2D6 (dextrométhorphan).

Aucune interaction pharmacodynamique ni d'altération significative de la fonction cognitive n'a été observé par rapport au placebo, avec la vortioxétine après la co-administration d'une dose unique de 10 mg de diazépam. Il n'a pas été observé d'effets significatifs, par rapport au placebo, sur les taux d'hormones sexuelles après la co-administration de vortioxétine avec un contraceptif oral combiné (30 µg d'éthinyll estradiol/150 µg de levonorgestrel).

Lithium, tryptophane

Il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif lors d'une exposition au lithium à l'état d'équilibre après co-administration avec des doses multiples de vortioxétine chez des sujets sains. Toutefois, une potentialisation des effets a été rapportée lorsque des antidépresseurs à effet sérotoninergique ont été administrés conjointement avec le lithium ou le tryptophane ; par conséquent, la prudence est de mise en cas d'utilisation simultanée de vortioxétine et de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la vortioxétine chez des femmes enceintes sont limitées.

Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après la prise maternelle d'un médicament sérotoninergique en fin de grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypertonie, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs persistants, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes pourraient être dus à l'arrêt du traitement ou à une activité sérotoninergique excessive. Dans la majorité des cas, ces complications ont débuté immédiatement ou très rapidement (<24 heures) après la naissance.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né. Bien que l'association entre l'HTAP persistante du nouveau-né et le traitement par vortioxétine n'ait pas été étudiée, ce risque potentiel ne peut pas être exclu si l'on tient compte du mécanisme d'action associé (augmentation des concentrations de sérotonine).

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la femme exige un traitement à base de vortioxétine.

Allaitement

Les données disponibles obtenues chez des animaux ont montré l'excrétion de la vortioxétine/des métabolites de la vortioxétine dans le lait. Il est probable que la vortioxétine soit excrétée dans le lait maternel humain (voir rubrique 5.3).

L'existence d'un risque pour l'enfant nourri au sein ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Brintellix en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études de fertilité conduites chez des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effet de la vortioxétine sur la fertilité, la qualité du sperme ou la capacité d'accouplement (voir rubrique 5.3). Des cas rapportés chez l'homme avec des médicaments issus de la classe pharmacologique des ISRS ont montré un effet sur la qualité du sperme qui est réversible. Aucun effet sur la fertilité humaine n'a été observé à ce jour.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines dangereuses, en particulier lors du démarrage d'un traitement par vortioxétine ou lors d'un changement de dose.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets étaient généralement transitoires et n'ont, pour la plupart, pas nécessité d'arrêt du traitement. Les effets indésirables gastro-intestinaux, tels que les nausées, sont survenus plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont récapitulés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Peu fréquent	Bruxisme
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Fréquence indéterminée	Syndrome sérotoninergique
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffée de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit généralisé
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes

Description d'une sélection d'effets indésirables

Patients âgés

Pour des posologies supérieures ou égales à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, le taux de sorties d'essais était supérieur chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Pour des posologies supérieures ou égales à 20 mg de vortioxétine une fois par jour, l'incidence des nausées et des constipations était plus élevée chez les patients âgés de 65 ans et plus (42% et 15% respectivement) que chez les patients âgés de moins de 65 ans (27% et 4% respectivement)(voir rubrique 4.4).

Dysfonction sexuelle

Dans les études cliniques, la dysfonction sexuelle a été évaluée avec l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Des doses de 5 à 15 mg n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. Cependant, la dose de 20 mg de vortioxétine a été associée à une augmentation des dysfonctions sexuelles émergeant au cours du traitement (treatment emergent sexual dysfunction : TESD) (voir rubrique 5.1).

Effet de classe

Des études épidémiologiques, principalement conduites chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant un médicament des classes pharmacologiques d'antidépresseurs ISRS ou tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque n'est pas connu, et on ne sait pas si la vortioxétine est concernée par ce risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience sur le surdosage de vortioxétine est limitée.

L'ingestion de vortioxétine dans l'intervalle posologique de 40 à 75 mg a causé une aggravation des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, états vertigineux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées de chaleur.

La prise en charge des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques, Autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX26

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la vortioxétine serait lié à la modulation directe de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et l'inhibition du transporteur de la sérotonine (5-HT). Des données non cliniques indiquent que la vortioxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} et un inhibiteur du transporteur de la 5-HT, conduisant à la modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes. Il s'agit principalement de la sérotonine, mais probablement aussi de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. Cette activité multimodale est considérée comme responsable des effets antidépresseur et de type anxiolytique ainsi que l'amélioration de la fonction cognitive, de l'apprentissage et de la mémoire observés avec la vortioxétine chez les animaux. Néanmoins, la contribution précise des cibles individuelles au profil pharmacodynamique observé est encore mal connue et la prudence est de rigueur lors de l'extrapolation de données animales directement chez l'homme.

Dans l'espèce humaine, deux études de tomographie par émission de positons (TEP) ont été conduites en utilisant des ligands des transporteurs de la 5-HT (¹¹C-MADAM ou ¹¹C-DASB) pour quantifier l'occupation des transporteurs de la 5-HT dans le cerveau à différents niveaux de dose. L'occupation moyenne des transporteurs de la 5-HT dans les noyaux du raphé était d'environ 50 % à 5 mg/jour, 65 % à 10 mg/jour et atteignait plus de 80 % à 20 mg/jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la vortioxétine ont été étudiées dans le cadre d'un programme clinique ayant porté sur plus de 6 700 patients, parmi lesquels plus de 3 700 ont été traités par vortioxétine dans des études à court terme (\leq 12 semaines) dans le trouble dépressif majeur (TDM). Douze études à dose fixe en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur 6/8 semaines, ont été conduites pour explorer l'efficacité à court terme de la vortioxétine dans le TDM chez l'adulte (dont le sujet âgé). L'efficacité de la vortioxétine a été démontrée pour au moins une posologie, à travers 9 des 12 études, avec au moins 2 points de différence sur le score total des échelles MADRS (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale) ou HAM-D₂₄ (Hamilton Depression Rating Scale à 24 items) *versus* placebo. Elle a été confirmée par la pertinence clinique, démontrée par les proportions de patients répondeurs et présentant une rémission, ainsi que par l'amélioration du score CGI-I (Clinical Global Impression – Global Improvement).

L'efficacité de la vortioxétine a augmenté avec la dose.

L'effet dans les différentes études a été confirmé par une méta-analyse (MMRM) étudiant la variation moyenne par rapport à l'état initial du score total MADRS à la semaine 6/8 dans les études court terme, contrôlées *versus* placebo. Dans cette méta-analyse, la différence *versus* placebo à travers les études était statistiquement significative : -2,3 point (p=0,007), -3,6 points (p<0,001), et -4,6 points (p<0,001) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20mg/jour. Les résultats à la posologie de 15

mg/jour n'étaient pas différents du placebo dans la méta-analyse, mais la différence moyenne était de -2,6 points. L'efficacité de la vortioxétine est confirmée par l'analyse poolée des répondeurs, dans laquelle la proportion de répondeurs était de 46% à 49% pour la vortioxétine *versus* 34% pour le placebo ($p < 0,01$, analyse NRI).

En outre, la vortioxétine, dans l'intervalle posologique compris entre 5 et 20 mg/jour, a montré une efficacité sur un large éventail de symptômes dépressifs (évalués par l'amélioration de tous les scores des items de l'échelle MADRS pris un par un).

L'efficacité de la vortioxétine 10 ou 20 mg/jour a été démontrée plus largement dans une étude comparative de 12 semaines, en double aveugle, à posologie variable *versus* agomelatine 25 ou 50 mg/jour chez des patients souffrant de TDM. La vortioxétine a été statistiquement significativement supérieure à l'agomelatine sur l'amélioration du score total MADRS et confirmé par la pertinence clinique démontrée par la proportion de patients répondeurs et de patients présentant une rémission ainsi que par l'amélioration du score CGI-I.

Entretien

Le maintien de l'efficacité antidépressive a été démontré dans une étude de prévention des rechutes. Les patients en rémission après une période de traitement initiale de 12 semaines en ouvert par la vortioxétine ont été randomisés pour recevoir la vortioxétine à la dose de 5 ou 10 mg/jour ou un placebo et l'apparition de rechutes a été surveillée durant une période en double aveugle d'au moins 24 semaines (24 à 64 semaines). La vortioxétine a été supérieure ($p = 0,004$) au placebo sur le critère principal, le délai avant rechute de TDM, avec un risque relatif de 2,0 ; autrement dit, le risque de rechute était deux fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe vortioxétine.

Personnes âgées

Dans l'étude à 8 semaines, à dose fixe en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de plus de 65 ans, $n=452$, dont 156 sous vortioxétine), la vortioxétine 5 mg/jour a été supérieure au placebo, sur l'amélioration des scores totaux MADRS et HAM-D₂₄. Il a été observé une différence de 4,7 points du score total MADRS avec la vortioxétine *versus* placebo à la semaine 8 (analyse MMRM).

Patients présentant une dépression sévère ou une dépression et des niveaux élevés de symptômes d'anxiété

Chez des patients souffrant d'une dépression d'intensité sévère (score total MADRS à l'inclusion ≥ 30) et chez des patients déprimés présentant un niveau élevé de symptômes d'anxiété (score total HAM-A à l'inclusion ≥ 20) la vortioxétine a aussi démontré, dans les études à court terme, une efficacité chez les adultes (la différence moyenne du score total MADRS à la semaine 6/8 *versus* placebo était de 2,8 à 7,3 points et de 3,6 à 7,3 points, respectivement, (analyse MMRM)). Dans l'étude menée dans la population âgée la vortioxétine a également été efficace chez ces patients.

Le maintien de l'efficacité antidépressive a aussi été démontré chez cette population de patients dans l'étude à long terme de prévention des rechutes.

Tolérance et sécurité

La sécurité et la tolérance de la vortioxétine ont été établies dans des études à court et long terme avec des intervalles posologiques allant de 5 à 20 mg/jour. Pour plus d'informations sur les effets indésirables, voir rubrique 4.8.

La vortioxétine n'a pas augmenté l'incidence de l'insomnie ou de la somnolence par rapport au placebo.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo à court et à long terme, le risque de symptômes potentiels lié à l'arrêt du traitement a été systématiquement évalué après l'arrêt brutal du traitement par vortioxétine. Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes par rapport au placebo en ce qui concerne l'incidence ou la nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement après des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ou à long terme (24 à 64 semaines) par vortioxétine.

L'incidence des effets indésirables sexuels rapportés par les patients était faible et similaire à celle observée sous placebo dans les études cliniques à court et à long terme sur la vortioxétine. Dans les études utilisant l'échelle ASEX (Arizona Sexual Experience Scale), l'incidence de la dysfonction sexuelle survenant au cours du traitement (TESD) et le score total ASEX n'ont pas présenté de différence cliniquement pertinente par rapport au placebo en ce qui concerne les symptômes de dysfonction sexuelle aux doses de 5 à 15 mg/jour de vortioxétine. Pour la dose de 20 mg/jour, une augmentation de la TESD a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95% [1,4 ; 27,0]).

Par rapport au placebo, la vortioxétine n'a pas eu d'effet sur le poids corporel, la fréquence cardiaque ou la pression sanguine dans les études cliniques à court et à long terme.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des fonctions hépatiques ou rénales dans les études cliniques.

La vortioxétine n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur les paramètres ECG, notamment les intervalles QT, QTc, PR et QRS, chez les patients présentant un TDM. Dans une étude dédiée au QTc chez des sujets sains à des doses allant jusqu'à 40 mg par jour, il n'a pas été observé d'effet d'allongement de l'intervalle QTc avec la vortioxétine.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants âgés de moins de 7 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées dans le trouble dépressif majeur avec la vortioxétine chez des enfants et des adolescents âgés de 7 à 18 ans (informations sur l'utilisation pédiatrique : voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vortioxétine est lentement mais correctement absorbée après une administration orale et le pic de concentration plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après administrations multiples de 5, 10, ou 20 mg/jour, des valeurs de C_{max} moyennes comprises entre 9 et 33 ng/mL ont été observées. La biodisponibilité absolue est de 75 %. Aucun effet des aliments sur la pharmacocinétique de la vortioxétine n'a été observé (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_{ss}) est de 2 600 L, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. La vortioxétine est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 à 99 %) et la fixation semble indépendante des concentrations plasmatiques de vortioxétine.

Biotransformation

La vortioxétine est largement métabolisée dans le foie, essentiellement par oxydation par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par les CYP3A4/5 et CYP2C9, puis conjugaison à l'acide glucuronique.

Aucun effet inhibiteur ou inducteur de la vortioxétine n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses pour les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5.). La vortioxétine est un faible substrat et inhibiteur de la P-gp.

Le principal métabolite de la vortioxétine est pharmacologiquement inactif.

Élimination

La demi-vie d'élimination et la clairance orale moyennes sont respectivement de 66 heures et de 33 L/h. Environ 2/3 de métabolites inactifs de la vortioxétine sont excrétés dans l'urine et environ 1/3 dans les selles. Seules des quantités négligeables de vortioxétine sont excrétées dans les selles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en environ 2 semaines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'intervalle posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour).

Conformément à la demi-vie, l'indice d'accumulation est compris entre 5 et 6 sur la base de l'ASC_{0-24h} après l'administration de doses multiples de 5 à 20 mg/jour.

Populations spéciales

Personnes âgées

Chez les sujets âgés sains (âgés de ≥ 65 ans ; n = 20), l'exposition à la vortioxétine a augmenté de 27 % (C_{\max} et ASC) par rapport aux sujets témoins, jeunes et sains (âgés de ≤ 45 ans), après des prises multiples de 10 mg/jour. La dose minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée pour débiter le traitement chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 4.2). Toutefois, la prudence est de mise lors de la prescription chez les personnes âgées, à des doses supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, l'insuffisance rénale, selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée ou sévère ; n = 8 par groupe) a entraîné des augmentations modestes de l'exposition (jusqu'à 30 %) comparativement aux témoins appariés sains. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, seule une petite fraction de la vortioxétine a été perdue durant la dialyse (l'ASC et la C_{\max} étaient plus basses de 13 % et de 27 % ; respectivement, n = 8) après une prise unique de 10 mg de vortioxétine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Après une prise unique de 10 mg de vortioxétine, il n'a pas été observé d'impact d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (critères A ou B de Child-Pugh ; n = 8 par groupe) sur la pharmacocinétique de la vortioxétine (les modifications de l'ASC étaient inférieures à 10 %). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). La vortioxétine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la prudence est de mise lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.2).

Polymorphisme génétique du CYP2D6

La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides. L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/2C9 à des métaboliseurs lents du CYP2D6 pourrait potentiellement résulter en une exposition supérieure au médicament (voir rubrique 4.5).

Chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6, la concentration plasmatique de la vortioxétine 10 mg/jour était comparable à celle obtenue chez les métaboliseurs rapides aux posologies comprises entre 5 mg/jour et 10 mg/jour.

Comme chez tous les patients, une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration de vortioxétine dans les études de toxicité générale chez des souris, des rats et des chiens a été essentiellement associée à des signes cliniques touchant le SNC. Ceux-ci incluaient une salivation (rat et chien), une dilatation des pupilles (chien) et deux épisodes de convulsions chez les chiens. Concernant les convulsions, une dose sans effet a été établie avec une marge de sécurité de 5, en rapport avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. En ce qui concerne la toxicité, les organes cibles étaient limités aux reins (rats) et au foie (souris et rats). Les modifications des reins chez les rats (glomérulonéphrite, obstruction des tubules rénaux, substances cristallines dans le tubule rénal) et des foies chez les souris et les rats (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose des hépatocytes, hyperplasie des canaux biliaires, substances cristallines dans les canaux biliaires) ont été observées à des expositions plus de 10 fois (souris) et 2 fois (rats) supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des substances cristallines liées à la vortioxétine, spécifiques aux rongeurs ; elle est considérée comme à faible risque pour l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.

Sur la base des résultats des études conventionnelles de cancérogénèse de 2 ans conduites chez des souris ou des rats, la vortioxétine n'est pas considérée comme présentant un risque cancérogène dans l'espèce humaine.

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les capacités d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la motilité du sperme chez les rats. La vortioxétine n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats ou les lapins. Une toxicité sur la reproduction en termes d'effets sur le poids fœtal et de retard de l'ossification a été observée chez le rat à des expositions plus de 10 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique maximale recommandée de 20 mg/jour. Des effets similaires ont été observés chez le lapin à des expositions sous-thérapeutiques.

Dans une étude pré- et post-natale chez le rat, la vortioxétine a été associée à une augmentation de la mortalité des nouveau-nés, une réduction de la prise de poids et un retard du développement des nouveau-nés, à des doses n'ayant pas conduit à une toxicité maternelle et avec des expositions similaires à celles atteintes dans l'espèce humaine après l'administration de vortioxétine à la dose de 20 mg/jour (voir rubrique 4.6).

Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique 4.6).

Dans les études de toxicité juvénile chez le rat, tous les résultats liés au traitement par vortioxétine étaient cohérents avec ceux observés chez des animaux adultes.

La substance active, le (D,L)-lactate de vortioxétine, est actuellement considérée comme dangereuse pour l'environnement (persistante, bioaccumulable et toxique ; dangereuse pour les poissons). Pour les précautions particulières d'élimination, voir rubrique 6.6.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex
Éthanol (96 pour cent)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après ouverture, la solution buvable doit être utilisée dans les 8 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 ml dans un flacon en verre ambré avec un compte-gouttes (LD-polyéthylène) et un bouchon à vis avec fermeture résistante aux enfants (polypropylène).

Boîte d'1 flacon en verre.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/036

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Danemark

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI ET ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 5 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 5 mg de vortioxétine(sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
56x1 comprimés pelliculés
98x1 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/001 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/003 56 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/004 98 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/006 100 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/007 200 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/037 98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ETUI D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE / COMPOSANT D'UN MULTI-EMBALLAGE
(SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 5 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 5 mg de vortioxétine(sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
98 x 1 Comprimés pelliculés..
Composant d'un multi-emballage, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/038 126 comprimés pelliculés (9 emballages de 14)
EU/1/13/891/005 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE DU FILM EXTÉRIEUR SUR LES MULTI-EMBALLAGES ENVELOPPÉS
DANS UNE FEUILLE (INCLUANT BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 5 mg comprimés pelliculés
Vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 5 mg de vortioxétine(sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Multi-emballage 126 (9 emballages de 14) comprimés pelliculés.
Multi-emballage 490 (5 emballages de 98 x 1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/038 126 comprimés pelliculés (9 emballages de 14)
EU/1/13/891/005 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 5 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP (MM/AAAA)
Voir mention gravée.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Voir mention gravée.

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI ET ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 10 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 10 mg de vortioxétine (sous forme debromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56x1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
98x1 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/008 7 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/009 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/010 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/011 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/012 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/013 56 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/014 98 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/016 100 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/017 200 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 10 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ETUI D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE / COMPOSANT D'UN MULTI-EMBALLAGE
(SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 10 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 10 mg de vortioxétine, (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés.
98 x 1 comprimés pelliculés.
Composant d'un multi-emballage, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/038 126 comprimés pelliculés (9 emballages de 14)
EU/1/13/891/015 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 10 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE DU FILM EXTÉRIEUR SUR LES MULTI-EMBALLAGES ENVELOPPÉS
DANS UNE FEUILLE (INCLUANT BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 10 mg comprimés pelliculés
Vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 10 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Multi-emballages 126 (9 emballages de 14) comprimés pelliculés.
Multi-emballages 490 (5 emballages de 98 x 1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/038 126 comprimés pelliculés (9 emballages de 14)
EU/1/13/891/015 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 10 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP (MM/AAAA)
Voir mention gravée.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Voir mention gravée.

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI ET ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 15 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 15 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56x1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
98x1 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/018 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/019 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/020 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/021 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/022 56 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/023 98 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/025 100 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/026 200 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 15 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ETUI D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE / COMPOSANT D'UN MULTI-EMBALLAGE
(SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 15 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 15 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 x 1 comprimés pelliculés..
Composant d'un multi-emballage, ne peut être vendu séparément

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/024 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 15 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE DU FILM EXTÉRIEUR SUR LES MULTI-EMBALLAGES ENVELOPPÉS
DANS UNE FEUILLE (INCLUANT BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 15 mg comprimés pelliculés
Vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 15 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Multi-emballages 490 (5 emballages de 98 x 1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/024 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 15 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 15 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP (MM/AAAA)
Voir mention gravée.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Voir mention gravée.

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI ET ÉTIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 20 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56x1 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
98x1 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
200 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/027 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/028 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/029 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/030 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/031 56 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/032 98 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/034 100 comprimés pelliculés
EU/1/13/891/035 200 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 20 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ETUI D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE / COMPOSANT D'UN MULTI-EMBALLAGE
(SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 20 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
98 x 1 comprimés pelliculés.
Composant d'un multi-emballage, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/040 126 comprimés pelliculés (9 emballages de 14)
EU/1/13/891/033 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 20 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE DU FILM EXTÉRIEUR SUR LES MULTI-EMBALLAGES ENVELOPPÉS
DANS UNE FEUILLE (INCLUANT BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg comprimés pelliculés
Vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un comprimé pelliculé contient 20 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Multi-emballages 126 (9 emballages de 14) comprimés pelliculés.
Multi-emballages 490 (5 emballages de 98 x 1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/040 126 comprimés pelliculés (9 emballages de 14)
EU/1/13/891/033 490 comprimés pelliculés (5 emballages de 98x1)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 20 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg comprimés pelliculés
vortioxétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP (MM/AAAA)
Voir mention gravée.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot
Voir mention gravée.

5. AUTRES

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETUI ET ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Brintellix 20 mg/ml solution buvable en gouttes
vortioxétine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque goutte contient 1 mg de vortioxétine (sous forme de (D,L) lactate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'éthanol

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable en gouttes
15 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}
Après ouverture, utiliser dans les 8 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/891/036 15 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Brintellix 20 mg/ml

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Brintellix 5 mg comprimé pelliculé Vortioxétine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix
3. Comment prendre Brintellix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brintellix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé

Brintellix contient la substance active vortioxétine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et il vous a été donné pour traiter votre dépression.

Il a été montré que Brintellix réduit l'ensemble des symptômes dépressifs, incluant la tristesse, la tension interne (anxiété), les troubles du sommeil, la perte d'appétit, les difficultés de concentration, le sentiment d'inutilité, la perte d'intérêt pour ses activités préférées, la sensation d'être au ralenti.

Brintellix est utilisé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les adultes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix

Ne prenez jamais Brintellix :

- si vous êtes allergique à la vortioxétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez d'autres médicaments pour la dépression connus pour être des inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Brintellix :

- si vous prenez des médicaments possédant ce que l'on appelle un effet sérotoninergique, par exemple :
 - le tramadol (un puissant antidouleur)
 - le sumatriptan et des médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan » (utilisés pour traiter les migraines).
 La prise de ces médicaments conjointement avec Brintellix peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut être associé à des hallucinations, des mouvements involontaires, une accélération du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une fièvre, des nausées et des diarrhées.
- si vous avez des crises d'épilepsie.
 Votre médecin vous traitera avec une prudence particulière si vous avez des antécédents d'épilepsie ou présentez des troubles épileptiques/une épilepsie instables. La survenue de crises d'épilepsie est un risque potentiel associé aux médicaments utilisés pour traiter la dépression. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des crises d'épilepsie ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.
- si vous avez présenté un épisode maniaque.
- si vous avez tendance à saigner ou avez des bleus facilement.
- si vous avez un faible taux sanguin de sodium.
- si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus.
- Si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez une maladie sévère du foie ou une maladie du foie appelée cirrhose.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous êtes dépressif(ive) ou présentez des troubles anxieux, vous pensez peut-être parfois avoir des idées d'auto-agression ou de suicide. Il est possible que ces idées soient amplifiées au début de la prise d'antidépresseurs, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais après environ deux semaines en général ou parfois plus.

La probabilité que vous développiez ce genre d'idées est plus élevée :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé
- si vous êtes un jeune adulte.

Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était augmenté chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par un antidépresseur. Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfants et adolescents

Brintellix n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans à cause du manque d'informations dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Brintellix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranlycypromine (médicaments destinés au traitement de la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase).
Si vous avez pris l'un de ces médicaments, vous devrez attendre 14 jours avant de commencer le traitement par Brintellix. Après l'arrêt de ce médicament, vous devez attendre 14 jours avant de prendre l'un de ces médicaments.
- moclobémide (destiné au traitement de la dépression).
- sélégiline, rasagiline (destinés au traitement de la maladie de Parkinson).
- linézolide (destiné au traitement des infections bactériennes).
- lithium (destiné au traitement de la dépression et des troubles mentaux) ou tryptophane.
- médicaments connus pour abaisser le taux de sodium.
- rifampicine (un médicament destiné au traitement de la tuberculose et d'autres infections).
- carbamazépine, phénitoïne (médicaments pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies).
- warfarine, dipyridamole, phenprocoumone, acide acétylsalicylique à faible dose (médicaments anti-coagulants).

Médicaments augmentant le risque de crises d'épilepsie :

- sumatriptan et médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan »
- tramadol (un puissant antidouleur)
- méfloquine (destinée à la prévention et au traitement du paludisme)
- bupropion (destiné au traitement de la dépression, également utilisé pour le sevrage tabagique)
- fluoxétine, paroxétine et autres médicaments destinés au traitement de la dépression appelés ISRS/IRSN, tricycliques
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (destiné au traitement de la dépression)
- quinidine (destinée au traitement des troubles du rythme cardiaque)
- chlorpromazine, chlorprothixène, halopéridol (médicaments destinés au traitement des troubles mentaux appartenant aux groupes des phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones).
Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments ci-dessus, car votre médecin a besoin de savoir si vous présentez déjà un risque de faire des convulsions.

Brintellix avec l'alcool

Comme avec de nombreux médicaments, la consommation d'alcool durant le traitement par ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin juge que c'est absolument nécessaire.

En cas de prise de médicaments destinés au traitement de la dépression, y compris Brintellix, au cours des trois derniers mois de la grossesse, vous devez savoir que les effets suivants peuvent survenir chez votre nouveau-né : troubles de la respiration, coloration bleue de la peau, convulsions, variations de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, contraction ou relâchement musculaire, réflexes vifs, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes, veuillez contacter votre médecin immédiatement.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sachent que vous prenez Brintellix. En cas de prise pendant la grossesse, en particulier au cours des 3 derniers mois de grossesse, les médicaments tels que Brintellix peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né, qui se manifeste par une respiration plus rapide de votre bébé et l'apparition d'une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures après la naissance. Si cela survient chez votre bébé, contactez immédiatement votre sage-femme et/ou votre médecin.

Allaitement

Il est attendu que les composants de Brintellix passent dans le lait maternel. Brintellix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement, ou arrêter de prendre Brintellix en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant, et le bénéfice du traitement pour vous.

Fertilité

Certains antidépresseurs comme la vortioxétine peuvent réduire la qualité du sperme chez l'animal. Théoriquement, cela pourrait affecter la fertilité. La vortioxétine n'a pas montré cet effet dans des études chez l'animal ; l'impact sur les humains n'a pas été observé à ce jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, vous devez faire preuve de prudence lors de ces activités lors du démarrage d'un traitement par Brintellix ou lors d'un changement de dose.

3. Comment prendre Brintellix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine en une prise par jour chez l'adulte âgé de moins de 65 ans. La dose peut être augmentée par votre médecin jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine par jour, selon votre réponse au traitement.

Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, la dose initiale est de 5 mg de vortioxétine en une prise par jour.

Mode d'administration

Prenez un comprimé avec un verre d'eau.
Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.

Durée du traitement

Prenez Brintellix aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

Continuez à prendre Brintellix même si vous tardez à ressentir une amélioration.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois à partir du moment où vous vous sentez à nouveau bien.

Si vous avez pris plus de Brintellix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose plus importante de Brintellix que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez-leur l'emballage et les comprimés restants. Faites-le même en l'absence d'effets gênants. Les signes de surdosage sont des sensations vertigineuses, des nausées, une diarrhée, des maux d'estomac, des démangeaisons sur tout le corps, une somnolence et des bouffées de chaleur.

Si vous oubliez de prendre Brintellix

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brintellix

N'arrêtez pas le traitement par Brintellix sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

D'une manière générale, les effets secondaires observés ont été légers à modérés et ils sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les réactions ont été temporaires et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés aux fréquences suivantes.

Très fréquent : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- nausées

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- diarrhée, constipation, vomissements
- état vertigineux
- démangeaisons sur tout le corps
- diminution de l'appétit
- rêves anormaux

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100

- grincement de dents
- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles

- Syndrome sérotoninergique (voir section 2)

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brintellix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brintellix

- La substance active est la vortioxétine. Un comprimé pelliculé contient 5 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, hypromellose, Macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce que Brintellix et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé rose, en forme d'amande, de 5 x 8,4 mm, gravé « TL » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Brintellix 5 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 14, 28, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) comprimés et en flacons de 100 et 200 comprimés.

Les présentations de 56x1, 98x1 et 490 comprimés pelliculés sont présentées sous forme de plaquettes thermoformées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Tel: +354 414 7070

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Lietuva

UAB Lundbeck Lietuva
Tel: + 370 5 231 4188

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.

Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4225 4300

Latvija
SIA Lundbeck Latvia
Tel: + 371 6 7 067 884

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Brintellix 10 mg comprimé pelliculé Vortioxétine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix
3. Comment prendre Brintellix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brintellix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé

Brintellix contient la substance active vortioxétine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et il vous a été donné pour traiter votre dépression.

Il a été montré que Brintellix réduit l'ensemble des symptômes dépressifs, incluant la tristesse, la tension interne (anxiété), les troubles du sommeil, la perte d'appétit, les difficultés de concentration, le sentiment d'inutilité, la perte d'intérêt pour ses activités préférées, la sensation d'être au ralenti.

Brintellix est utilisé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les adultes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix

Ne prenez jamais Brintellix :

- si vous êtes allergique à la vortioxétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez d'autres médicaments pour la dépression connus pour être des inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Brintellix :

- si vous prenez des médicaments possédant ce que l'on appelle un effet sérotoninergique, par exemple :
 - le tramadol (un puissant antidouleur)
 - le sumatriptan et des médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan » (utilisés pour traiter les migraines).
 La prise de ces médicaments conjointement avec Brintellix peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut être associé à des hallucinations, des mouvements involontaires, une accélération du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une fièvre, des nausées et des diarrhées.
- si vous avez des crises d'épilepsie.
 Votre médecin vous traitera avec une prudence particulière si vous avez des antécédents d'épilepsie ou présentez des troubles épileptiques/une épilepsie instables. La survenue de crises d'épilepsie est un risque potentiel associé aux médicaments utilisés pour traiter la dépression. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des crises d'épilepsie ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.
- si vous avez présenté un épisode maniaque
- si vous avez tendance à saigner ou avez des bleus facilement
- si vous avez un faible taux sanguin de sodium
- si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus.
- Si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez une maladie sévère du foie ou une maladie du foie appelée cirrhose.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous êtes dépressif(ive) ou présentez des troubles anxieux, vous pensez peut-être parfois avoir des idées d'auto-agression ou de suicide. Il est possible que ces idées soient amplifiées au début de la prise d'antidépresseurs, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais après environ deux semaines en général ou parfois plus.

La probabilité que vous développiez ce genre d'idées est plus élevée :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé
- si vous êtes un jeune adulte.

Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était augmenté chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par un antidépresseur. Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfants et adolescents

Brintellix n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans à cause du manque d'informations dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Brintellix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (médicaments destinés au traitement de la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase). Si vous avez pris l'un de ces médicaments, vous devrez attendre 14 jours avant de commencer le traitement par Brintellix. Après l'arrêt de ce médicament, vous devez attendre 14 jours avant de prendre l'un de ces médicaments.
- moclobémide (destiné au traitement de la dépression)
- sélégiline, rasagiline (destinés au traitement de la maladie de Parkinson)
- linézolide (destiné au traitement des infections bactériennes)
- lithium (destiné au traitement de la dépression et des troubles mentaux) ou tryptophane.
- médicaments connus pour abaisser le taux de sodium.
- rifampicine (un médicament destiné au traitement de la tuberculose et d'autres infections).
- carbamazépine, phénitoïne (médicaments pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies).
- warfarine, dipyridamole, phenprocoumone, acide acétylsalicylique à faible dose (médicaments anti-coagulants).

Médicaments augmentant le risque de crises d'épilepsie :

- sumatriptan et médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan »
- tramadol (un puissant antidouleur)
- méfloquine (destinée à la prévention et au traitement du paludisme)
- bupropion (destiné au traitement de la dépression, également utilisé pour le sevrage tabagique)
- fluoxétine, paroxétine et autres médicaments destinés au traitement de la dépression appelés ISRS/IRSN, tricycliques
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (destiné au traitement de la dépression)
- quinidine (destinée au traitement des troubles du rythme cardiaque)
- chlorpromazine, chlorprothixène, halopéridol (médicaments destinés au traitement des troubles mentaux appartenant aux groupes des phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones). Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments ci-dessus, car votre médecin a besoin de savoir si vous présentez déjà un risque de faire des convulsions

Brintellix avec l'alcool

Comme avec de nombreux médicaments, la consommation d'alcool durant le traitement par ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin juge que c'est absolument nécessaire.

En cas de prise de médicaments destinés au traitement de la dépression, y compris Brintellix, au cours des trois derniers mois de la grossesse, vous devez savoir que les effets suivants peuvent survenir chez votre nouveau-né : troubles de la respiration, coloration bleue de la peau, convulsions, variations de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, contraction ou relâchement musculaire, réflexes vifs, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes, veuillez contacter votre médecin immédiatement.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sachent que vous prenez Brintellix. En cas de prise pendant la grossesse, en particulier au cours des 3 derniers mois de grossesse, les médicaments tels que Brintellix peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né, qui se manifeste par une

respiration plus rapide de votre bébé et l'apparition d'une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures après la naissance. Si cela survient chez votre bébé, contactez immédiatement votre sage-femme et/ou votre médecin.

Allaitement

Il est attendu que les composants de Brintellix passent dans le lait maternel. Brintellix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement, ou arrêter de prendre Brintellix en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant, et le bénéfice du traitement pour vous.

Fertilité

Certains antidépresseurs comme la vortioxétine peuvent réduire la qualité du sperme chez l'animal. Théoriquement, cela pourrait affecter la fertilité. La vortioxétine n'a pas montré cet effet dans des études chez l'animal ; l'impact sur les humains n'a pas été observé à ce jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, vous devez faire preuve de prudence lors de ces activités lors du démarrage d'un traitement par Brintellix ou lors d'un changement de dose.

3. Comment prendre Brintellix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine en une prise par jour chez l'adulte âgé de moins de 65 ans. La dose peut être augmentée par votre médecin jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine par jour, selon votre réponse au traitement.

Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, la dose initiale est de 5 mg de vortioxétine en une prise par jour.

Mode d'administration

Prenez un comprimé avec un verre d'eau.
Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.

Durée du traitement

Prenez Brintellix aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

Continuez à prendre Brintellix même si vous tardez à ressentir une amélioration.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois à partir du moment où vous vous sentez à nouveau bien.

Si vous avez pris plus de Brintellix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose plus importante de Brintellix que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez-leur l'emballage et les comprimés restants. Faites-le même en l'absence d'effets gênants. Les signes de

surdosage sont des sensations vertigineuses, des nausées, une diarrhée, des maux d'estomac, des démangeaisons sur tout le corps, une somnolence et des bouffées de chaleur.

Si vous oubliez de prendre Brintellix

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brintellix

N'arrêtez pas le traitement par Brintellix sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

D'une manière générale, les effets secondaires observés ont été légers à modérés et ils sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les réactions ont été temporaires et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés, aux fréquences suivantes.

Très fréquent : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- nausées

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- diarrhée, constipation, vomissements
- état vertigineux
- démangeaisons sur tout le corps
- diminution de l'appétit
- rêves anormaux

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100

- grincement de dents
- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles

- Syndrome sérotoninergique (voir section 2)

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brintellix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brintellix

- La substance active est la vortioxétine. Un comprimé pelliculé contient 10 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, hypromellose, Macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Brintellix et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande, de 5 x 8,4 mm, gravé « TL » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Brintellix 10 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 7, 14, 28, 56, 56 x 1, 98, 98 x 1, 126 (9x14), 490 (5 x (98x1)) comprimés et en flacons de 100 et 200 comprimés.

Les conditionnements de 56 x 1, 98 x 1 et 490 comprimés pelliculés sont présentés en plaquettes thermoformées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva
UAB Lundbeck Lietuva
Tel: + 370 5 231 4188

България
Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Tel: +354 414 7070

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

SIA Lundbeck Latvia
Tel: + 371 6 7 067 884

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4225 4300

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Brintellix 15 mg comprimé pelliculé

Vortioxétine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix
3. Comment prendre Brintellix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brintellix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé

Brintellix contient la substance active vortioxétine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et il vous a été donné pour traiter votre dépression.

Il a été montré que Brintellix réduit l'ensemble des symptômes dépressifs, incluant la tristesse, la tension interne (anxiété), les troubles du sommeil, la perte d'appétit, les difficultés de concentration, le sentiment d'inutilité, la perte d'intérêt pour ses activités préférées, la sensation d'être au ralenti.

Brintellix est utilisé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les adultes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix

Ne prenez jamais Brintellix :

- si vous êtes allergique à la vortioxétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez d'autres médicaments pour la dépression connus pour être des inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Brintellix :

- si vous prenez des médicaments possédant ce que l'on appelle un effet sérotoninergique, par exemple :
 - le tramadol (un puissant antidouleur)
 - le sumatriptan et des médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan » (utilisés pour traiter les migraines).
 La prise de ces médicaments conjointement avec Brintellix peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut être associé à des hallucinations, des mouvements involontaires, une accélération du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une fièvre, des nausées et des diarrhées.
- si vous avez des crises d'épilepsie.
 Votre médecin vous traitera avec une prudence particulière si vous avez des antécédents d'épilepsie ou présentez des troubles épileptiques/une épilepsie instables. La survenue de crises d'épilepsie est un risque potentiel associé aux médicaments utilisés pour traiter la dépression. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des crises d'épilepsie ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.
- si vous avez présenté un épisode maniaque
- si vous avez tendance à saigner ou avez des bleus facilement
- si vous avez un faible taux sanguin de sodium
- si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus.
- Si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez une maladie sévère du foie ou une maladie du foie appelée cirrhose.

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous êtes dépressif(ive) ou présentez des troubles anxieux, vous pensez peut-être parfois avoir des idées d'auto-agression ou de suicide. Il est possible que ces idées soient amplifiées au début de la prise d'antidépresseurs, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais après environ deux semaines en général ou parfois plus.

La probabilité que vous développiez ce genre d'idées est plus élevée :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé
- si vous êtes un jeune adulte.

Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était augmenté chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par un antidépresseur. Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfants et adolescents

Brintellix n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans à cause du manque d'informations dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Brintellix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (médicaments destinés au traitement de la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase). Si vous avez pris l'un de ces médicaments, vous devrez attendre 14 jours avant de commencer le traitement par Brintellix. Après l'arrêt de ce médicament, vous devez attendre 14 jours avant de prendre l'un de ces médicaments.
- moclobémide (destiné au traitement de la dépression)
- sélégiline, rasagiline (destinés au traitement de la maladie de Parkinson)
- linézolide (destiné au traitement des infections bactériennes)
- lithium (destiné au traitement de la dépression et des troubles mentaux) ou tryptophane.
- médicaments connus pour abaisser le taux de sodium.
- rifampicine (un médicament destiné au traitement de la tuberculose et d'autres infections).
- carbamazépine, phénitoïne (médicaments pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies).
- warfarine, dipyridamole, phenprocoumone, acide acétylsalicylique à faible dose (médicaments anti-coagulants).

Médicaments augmentant le risque de crises d'épilepsie :

- sumatriptan et médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan »
- tramadol (un puissant antidouleur)
- méfloquine (destinée à la prévention et au traitement du paludisme)
- bupropion (destiné au traitement de la dépression, également utilisé pour le sevrage tabagique)
- fluoxétine, paroxétine et autres médicaments destinés au traitement de la dépression appelés ISRS/IRSN, tricycliques
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (destiné au traitement de la dépression)
- quinidine (destinée au traitement des troubles du rythme cardiaque)

chlorpromazine, chlorprothixène, halopéridol (médicaments destinés au traitement des troubles mentaux appartenant aux groupes des phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones) Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments ci-dessus, car votre médecin a besoin de savoir si vous présentez déjà un risque de faire des convulsions.

Brintellix avec l'alcool

Comme avec de nombreux médicaments, la consommation d'alcool durant le traitement par ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin juge que c'est absolument nécessaire.

En cas de prise de médicaments destinés au traitement de la dépression, y compris Brintellix, au cours des trois derniers mois de la grossesse, vous devez savoir que les effets suivants peuvent survenir chez votre nouveau-né : troubles de la respiration, coloration bleue de la peau, convulsions, variations de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, contraction ou relâchement musculaire, réflexes vifs, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes, veuillez contacter votre médecin immédiatement.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sachent que vous prenez Brintellix. En cas de prise pendant la grossesse, en particulier au cours des 3 derniers mois de grossesse, les médicaments tels que Brintellix peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée

hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né, qui se manifeste par une respiration plus rapide de votre bébé et l'apparition d'une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures après la naissance. Si cela survient chez votre bébé, contactez immédiatement votre sage-femme et/ou votre médecin.

Allaitement

Il est attendu que les composants de Brintellix passent dans le lait maternel. Brintellix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement, ou arrêter de prendre Brintellix en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant, et le bénéfice du traitement pour vous.

Fertilité

Certains antidépresseurs comme la vortioxétine peuvent réduire la qualité du sperme chez l'animal. Théoriquement, cela pourrait affecter la fertilité. La vortioxétine n'a pas montré cet effet dans des études chez l'animal ; l'impact sur les humains n'a pas été observé à ce jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, vous devez faire preuve de prudence lors de ces activités lors du démarrage d'un traitement par Brintellix ou lors d'un changement de dose.

3. Comment prendre Brintellix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine en une prise par jour chez l'adulte âgé de moins de 65 ans. La dose peut être augmentée par votre médecin jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine par jour, selon votre réponse au traitement.

Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, la dose initiale est de 5 mg de vortioxétine en une prise par jour.

Mode d'administration

Prenez un comprimé avec un verre d'eau.
Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.

Durée du traitement

Prenez Brintellix aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

Continuez à prendre Brintellix même si vous tardez à ressentir une amélioration.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois à partir du moment où vous vous sentez à nouveau bien.

Si vous avez pris plus de Brintellix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose plus importante de Brintellix que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez-leur

l'emballage et les comprimés restants. Faites-le même en l'absence d'effets gênants. Les signes de surdosage sont des sensations vertigineuses, des nausées, une diarrhée, des maux d'estomac, des démangeaisons sur tout le corps, une somnolence et des bouffées de chaleur.

Si vous oubliez de prendre Brintellix

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brintellix

N'arrêtez pas le traitement par Brintellix sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

D'une manière générale, les effets secondaires observés ont été légers à modérés et ils sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les réactions ont été temporaires et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés, aux fréquences suivantes.

Très fréquent : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- nausées

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- diarrhée, constipation, vomissements
- état vertigineux
- démangeaisons sur tout le corps
- diminution de l'appétit
- rêves anormaux

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100

- grincement de dents
- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles

- Syndrome sérotoninergique (voir section 2)

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brintellix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brintellix

- La substance active est la vortioxétine. Un comprimé pelliculé contient 15 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, hypromellose, Macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce que Brintellix et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé orange, en forme d'amande, de 5 x 8,4 mm, gravé « TL » sur une face et « 15 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Brintellix 15 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 14, 28, 56, 56 x 1, 98, 98 x 1, 490 (5 x (98x1)) comprimés et en flacons de 100 et 200 comprimés.

Les présentations de 56 x 1, 98 x 1 et 490 comprimés pelliculés sont présentés en plaquettes thermoformées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Lietuva
UAB Lundbeck Lietuva
Tel: + 370 5 231 4188

България
Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Luxembourg/Luxemburg
Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Tel: +354 414 7070

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Latvija

SIA Lundbeck Latvia
Tel: + 371 6 7 067 884

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4225 4300

United Kingdom

Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Brintellix 20 mg comprimé pelliculé Vortioxétine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix
3. Comment prendre Brintellix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brintellix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé

Brintellix contient la substance active vortioxétine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et il vous a été donné pour traiter votre dépression.

Il a été montré que Brintellix réduit l'ensemble des symptômes dépressifs, incluant la tristesse, la tension interne (anxiété), les troubles du sommeil, la perte d'appétit, les difficultés de concentration, le sentiment d'inutilité, la perte d'intérêt pour ses activités préférées, la sensation d'être au ralenti.

Brintellix est utilisé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les adultes âgés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix

Ne prenez jamais Brintellix :

- si vous êtes allergique à la vortioxétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez d'autres médicaments pour la dépression connus pour être des inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Brintellix :

- si vous prenez des médicaments possédant ce que l'on appelle un effet sérotoninergique, par exemple :
 - le tramadol (un puissant antidouleur)
 - le sumatriptan et des médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan » (utilisés pour traiter les migraines).
 La prise de ces médicaments conjointement avec Brintellix peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut être associé à des hallucinations, des mouvements involontaires, une accélération du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une fièvre, des nausées et des diarrhées.
- si vous avez des crises d'épilepsie.
 Votre médecin vous traitera avec une prudence particulière si vous avez des antécédents d'épilepsie ou présentez des troubles épileptiques/une épilepsie instables. La survenue de crises d'épilepsie est un risque potentiel associé aux médicaments utilisés pour traiter la dépression. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des crises d'épilepsie ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.
- si vous avez présenté un épisode maniaque
- si vous avez tendance à saigner ou avez des bleus facilement
- si vous avez un faible taux sanguin de sodium
- si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus
- Si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez une maladie sévère du foie ou une maladie du foie appelée cirrhose

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous êtes dépressif(ive) ou présentez des troubles anxieux, vous pensez peut-être parfois avoir des idées d'auto-agression ou de suicide. Il est possible que ces idées soient amplifiées au début de la prise d'antidépresseurs, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais après environ deux semaines en général ou parfois plus.

La probabilité que vous développiez ce genre d'idées est plus élevée :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé
- si vous êtes un jeune adulte.

Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était augmenté chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par un antidépresseur. Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfants et adolescents

Brintellix n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans à cause du manque d'informations dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Brintellix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranlycypromine (médicaments destinés au traitement de la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase). Si vous avez pris l'un de ces médicaments, vous devrez attendre 14 jours avant de commencer le traitement par Brintellix. Après l'arrêt de ce médicament, vous devez attendre 14 jours avant de prendre l'un de ces médicaments.
- moclobémide (destiné au traitement de la dépression)
- sélégiline, rasagiline (destinés au traitement de la maladie de Parkinson)
- linézolide (destiné au traitement des infections bactériennes)
- lithium (destiné au traitement de la dépression et des troubles mentaux) ou tryptophane.
- médicaments connus pour abaisser le taux de sodium.
- rifampicine (un médicament destiné au traitement de la tuberculose et d'autres infections).
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies).
- warfarine, dipyridamole, phenprocoumone, acide acétylsalicylique à faible dose (médicaments anti-coagulants).

Médicaments augmentant le risque de crises d'épilepsie :

- sumatriptan et médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan »
- tramadol (un puissant antidouleur)
- méfloquine (destinée à la prévention et au traitement du paludisme)
- bupropion (destiné au traitement de la dépression, également utilisé pour le sevrage tabagique)
- fluoxétine, paroxétine et autres médicaments destinés au traitement de la dépression appelés ISRS/IRSN, tricycliques
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (destiné au traitement de la dépression)
- quinidine (destinée au traitement des troubles du rythme cardiaque)
- chlorpromazine, chlorprothixène, halopéridol (médicaments destinés au traitement des troubles mentaux appartenant aux groupes des phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones)
Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments ci-dessus, car votre médecin a besoin de savoir si vous présentez déjà un risque de faire des convulsions)
- rifampicine (destinée au traitement de la tuberculose et d'autres infections)
- carbamazépine, phénytoïne (destinées au traitement de l'épilepsie ou d'autres maladies)
- warfarine, dipyridamole, phenprocoumone, acide acétylsalicylique à faible dose (médicaments anticoagulants).

Brintellix avec l'alcool

Comme avec de nombreux médicaments, la consommation d'alcool durant le traitement par ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin juge que c'est absolument nécessaire.

En cas de prise de médicaments destinés au traitement de la dépression, y compris Brintellix, au cours des trois derniers mois de la grossesse, vous devez savoir que les effets suivants peuvent survenir chez votre nouveau-né : troubles de la respiration, coloration bleue de la peau, convulsions, variations de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, contraction ou relâchement musculaire, réflexes vifs, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes, veuillez contacter votre médecin immédiatement.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sachent que vous prenez Brintellix. En cas de prise pendant la grossesse, en particulier au cours des 3 derniers mois de grossesse, les médicaments tels que Brintellix peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né, qui se manifeste par une respiration plus rapide de votre bébé et l'apparition d'une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures après la naissance. Si cela survient chez votre bébé, contactez immédiatement votre sage-femme et/ou votre médecin.

Allaitement

Il est attendu que les composants de Brintellix passent dans le lait maternel. Brintellix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement, ou arrêter de prendre Brintellix en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant, et le bénéfice du traitement pour vous.

Fertilité

Certains antidépresseurs comme la vortioxétine peuvent réduire la qualité du sperme chez l'animal. Théoriquement, cela pourrait affecter la fertilité. La vortioxétine n'a pas montré cet effet dans des études chez l'animal ; l'impact sur les humains n'a pas été observé à ce jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, vous devez faire preuve de prudence lors de ces activités lors du démarrage d'un traitement par Brintellix ou lors d'un changement de dose.

3. Comment prendre Brintellix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine en une prise par jour chez l'adulte âgé de moins de 65 ans. La dose peut être augmentée par votre médecin jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine par jour, selon votre réponse au traitement.

Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, la dose initiale est de 5 mg de vortioxétine en une prise par jour.

Mode d'administration

Prenez un comprimé avec un verre d'eau.
Le comprimé peut être pris avec ou sans aliments.

Durée du traitement

Prenez Brintellix aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

Continuez à prendre Brintellix même si vous tardez à ressentir une amélioration.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois à partir du moment où vous vous sentez à nouveau bien.

Si vous avez pris plus de Brintellix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose plus importante de Brintellix que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez-leur l'emballage et les comprimés restants. Faites-le même en l'absence d'effets gênants. Les signes de surdosage sont des sensations vertigineuses, des nausées, une diarrhée, des maux d'estomac, des démangeaisons sur tout le corps, une somnolence et des bouffées de chaleur.

Si vous oubliez de prendre Brintellix

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brintellix

N'arrêtez pas le traitement par Brintellix sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

D'une manière générale, les effets secondaires observés ont été légers à modérés et ils sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les réactions ont été temporaires et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés, aux fréquences suivantes.

Très fréquent : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- nausées

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- diarrhée, constipation, vomissements
- état vertigineux
- démangeaisons sur tout le corps
- diminution de l'appétit
- rêves anormaux

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100

- grincement de dents
- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles

- Syndrome sérotoninergique (voir section 2)

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brintellix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brintellix

- La substance active est la vortioxétine. Un comprimé pelliculé contient 20 mg de vortioxétine (sous forme de bromhydrate).
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, hypromellose, Macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce que Brintellix et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé rouge, en forme d'amande, de 5 x 8,4 mm, gravé « TL » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Brintellix 20 mg sont disponibles en plaquettes thermoformées de 14, 28, 56, 56x1, 98, 98x1, 126 (9x14), 490 (5x(98x1)) comprimés et en flacons de 100 et 200 comprimés.

Les présentations de 56 x 1, 98 x 1 et 490 comprimés pelliculés sont présentés en plaquettes thermoformées unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Tel: +354 414 7070

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Lietuva

UAB Lundbeck Lietuva
Tel: + 370 5 231 4188

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4225 4300

Latvija
SIA Lundbeck Latvia
Tel: + 371 6 7 067 884

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information du patient

Brintellix 20 mg/ml solution buvable en gouttes Vortioxétine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix
3. Comment prendre Brintellix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Brintellix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Brintellix et dans quel cas est-il utilisé

Brintellix contient la substance active vortioxétine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et il vous a été donné pour traiter votre dépression.

Il a été montré que Brintellix réduit l'ensemble des symptômes dépressifs, incluant la tristesse, la tension interne (anxiété), les troubles du sommeil, la perte d'appétit, les difficultés de concentration, le sentiment d'inutilité, la perte d'intérêt pour ses activités préférées, la sensation d'être au ralenti.

Brintellix est utilisé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les adultes âgés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Brintellix

Ne prenez jamais Brintellix :

- si vous êtes allergique à la vortioxétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous prenez d'autres médicaments pour la dépression connus pour être des inhibiteurs de la monoamine oxydase non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase A. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Brintellix :

- si vous prenez des médicaments possédant ce que l'on appelle un effet sérotoninergique, par exemple :
 - le tramadol (un puissant antidouleur)
 - le sumatriptan et des médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan » (utilisés pour traiter les migraines).
 La prise de ces médicaments conjointement avec Brintellix peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. Ce syndrome peut être associé à des hallucinations, des mouvements involontaires, une accélération du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, une fièvre, des nausées et des diarrhées.
- si vous avez des crises d'épilepsie.
 Votre médecin vous traitera avec une prudence particulière si vous avez des antécédents d'épilepsie ou présentez des troubles épileptiques/une épilepsie instables. La survenue de crises d'épilepsie est un risque potentiel associé aux médicaments utilisés pour traiter la dépression. Le traitement doit être arrêté chez tout patient développant des crises d'épilepsie ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.
- si vous avez présenté un épisode maniaque
- si vous avez tendance à saigner ou avez des bleus facilement
- si vous avez un faible taux sanguin de sodium
- si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus
- Si vous avez une maladie sévère du rein.
- si vous avez une maladie sévère du foie ou une maladie du foie appelée cirrhose

Idées suicidaires et aggravation de votre dépression

Si vous êtes dépressif(ive) ou présentez des troubles anxieux, vous pensez peut-être parfois avoir des idées d'auto-agression ou de suicide. Il est possible que ces idées soient amplifiées au début de la prise d'antidépresseurs, car ce type de médicament n'agit pas tout de suite mais après environ deux semaines en général ou parfois plus.

La probabilité que vous développiez ce genre d'idées est plus élevée :

- si vous avez déjà eu des idées suicidaires ou d'auto-agression dans le passé
- si vous êtes un jeune adulte.

Les études cliniques ont montré que le risque de comportement suicidaire était augmenté chez les adultes de moins de 25 ans présentant une maladie psychiatrique et traités par un antidépresseur. Si vous avez des idées suicidaires ou d'auto-agression, contactez immédiatement votre médecin ou allez directement à l'hôpital.

Vous pouvez vous faire aider par un ami ou un parent, en lui expliquant que vous êtes dépressif ou que vous souffrez d'un trouble anxieux, et en lui demandant de lire cette notice. Vous pouvez lui demander de vous signaler s'il pense que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave, ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Enfants et adolescents

Brintellix n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans à cause du manque d'informations dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Brintellix

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Veillez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- phénelzine, iproniazide, isocarboxazide, nialamide, tranylcypromine (médicaments destinés au traitement de la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase). Si vous avez pris l'un de ces médicaments, vous devrez attendre 14 jours avant de commencer le traitement par Brintellix. Après l'arrêt de ce médicament, vous devez attendre 14 jours avant de prendre l'un de ces médicaments.
- moclobémide (destiné au traitement de la dépression)
- sélégiline, rasagiline (destinés au traitement de la maladie de Parkinson)
- linézolide (destiné au traitement des infections bactériennes)
- lithium (destiné au traitement de la dépression et des troubles mentaux) ou tryptophane.
- médicaments connus pour abaisser le taux de sodium.
- rifampicine (un médicament destiné au traitement de la tuberculose et d'autres infections).
- carbamazépine, phénitoïne (médicaments pour traiter l'épilepsie ou d'autres maladies).
- warfarine, dipyridamole, phenprocoumone, acide acétylsalicylique à faible dose (médicaments anti-coagulants).

Médicaments augmentant le risque de crises d'épilepsie :

- sumatriptan et médicaments similaires contenant des substances actives dont le nom se termine par « triptan »
 - tramadol (un puissant antidouleur)
 - méfloquine (destinée à la prévention et au traitement du paludisme)
 - bupropion (destiné au traitement de la dépression, également utilisé pour le sevrage tabagique)
 - fluoxétine, paroxétine et autres médicaments destinés au traitement de la dépression appelés ISRS/IRSN, tricycliques
 - millepertuis (*Hypericum perforatum*) (destiné au traitement de la dépression)
 - quinidine (destinée au traitement des troubles du rythme cardiaque)
 - chlorpromazine, chlorprothixène, halopéridol (médicaments destinés au traitement des troubles mentaux et appartenant aux groupes des phénothiazines, thioxanthènes, butyrophénones)
- Informez votre médecin si vous prenez un des médicaments ci-dessus, car votre médecin a besoin de savoir si vous présentez déjà un risque de faire des convulsions.

Brintellix avec l'alcool

Comme avec de nombreux médicaments, la consommation d'alcool durant le traitement par ce médicament n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Brintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin juge que c'est absolument nécessaire.

En cas de prise de médicaments destinés au traitement de la dépression, y compris Brintellix, au cours des trois derniers mois de la grossesse, vous devez savoir que les effets suivants peuvent survenir chez votre nouveau-né : troubles de la respiration, coloration bleue de la peau, convulsions, variations de la température corporelle, difficultés d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, contraction ou relâchement musculaire, réflexes vifs, tremblements, trémulations, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et troubles du sommeil. Si votre nouveau-né présente l'un de ces symptômes, veuillez contacter votre médecin immédiatement.

Assurez-vous que votre sage-femme et/ou votre médecin sachent que vous prenez Brintellix. En cas de prise pendant la grossesse, en particulier au cours des 3 derniers mois de grossesse, les médicaments tels que Brintellix peuvent augmenter le risque d'une maladie grave chez le bébé, appelée

hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) persistante du nouveau-né, qui se manifeste par une respiration plus rapide de votre bébé et l'apparition d'une coloration bleuâtre de la peau. Ces symptômes apparaissent généralement au cours des 24 premières heures après la naissance. Si cela survient chez votre bébé, contactez immédiatement votre sage-femme et/ou votre médecin.

Allaitement

Il est attendu que les composants de Brintellix passent dans le lait maternel. Brintellix ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Votre médecin décidera si vous devez arrêter l'allaitement, ou arrêter de prendre Brintellix en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant, et le bénéfice du traitement pour vous.

Fertilité

Certains antidépresseurs comme la vortioxétine peuvent réduire la qualité du sperme chez l'animal. Théoriquement, cela pourrait affecter la fertilité. La vortioxétine n'a pas montré cet effet dans des études chez l'animal ; l'impact sur les humains n'a pas été observé à ce jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Brintellix n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, vous devez faire preuve de prudence lors de ces activités lors du démarrage d'un traitement par Brintellix ou lors d'un changement de dose.

Brintellix contient de l'**éthanol**. Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), moins de 100 mg par dose.

3. Comment prendre Brintellix

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine en une prise par jour chez l'adulte âgé de moins de 65 ans. La dose peut être augmentée par votre médecin jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine par jour, selon votre réponse au traitement.

5 mg correspondant à 5 gouttes.
10 mg correspondant à 10 gouttes.
15 mg correspondant à 15 gouttes.
20 mg correspondant à 20 gouttes.

Pour les personnes âgées de 65 ans ou plus, la dose initiale est de 5 mg de vortioxétine en une prise par jour.

Mode d'administration

Brintellix peut être pris avec ou sans aliments.
La solution peut être mélangée avec de l'eau, du jus de fruit ou d'autres boissons non alcoolisées.
La solution buvable de Brintellix ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments.

Durée du traitement

Prenez Brintellix aussi longtemps que votre médecin vous le recommande.

Continuez à prendre Brintellix même si vous tardez à ressentir une amélioration.

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois à partir du moment où vous vous sentez à nouveau bien.

Si vous avez pris plus de Brintellix que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose plus importante de Brintellix que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Montrez-leur le flaconet la solution restante. Faites-le même en l'absence d'effets gênants. Les signes de surdosage sont des sensations vertigineuses, des nausées, une diarrhée, des maux d'estomac, des démangeaisons sur tout le corps, une somnolence et des bouffées de chaleur.

Si vous oubliez de prendre Brintellix

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Brintellix

N'arrêtez pas le traitement par Brintellix sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

D'une manière générale, les effets secondaires observés ont été légers à modérés et ils sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement. Les réactions ont été temporaires et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été rapportés, aux fréquences suivantes.

Très fréquent : pouvant toucher plus d'une personne sur 10

- nausées

Fréquent : pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10

- diarrhée, constipation, vomissements
- état vertigineux
- démangeaisons sur tout le corps
- diminution de l'appétit
- rêves anormaux

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100

- grincement de dents
- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes

Fréquence indéterminée : fréquence ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles

- Syndrome sérotoninergique (voir section 2)

Un risque accru de fractures osseuses a été observé chez les patients prenant ce type de médicaments.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Brintellix

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

La solution buvable doit être utilisée dans les 8 semaines après la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Brintellix

- La substance active est la vortioxétine. Chaque goutte de solution contient 1 mg de vortioxétine (sous forme de (D,L) lactate).
- Les autres composants sont : hydroxypropylbétadex, éthanol (96 pour cent) et eau purifiée

Qu'est-ce que Brintellix et contenu de l'emballage extérieur

Solution buvable en gouttes

Solution transparente, presque incolore à jaunâtre.

Brintellix solution buvable en gouttes, est disponible dans des flacons en verre ambré de 20 ml. Chaque flacon contient 15 ml de Brintellix solution buvable en gouttes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Tlf: +45 4371 4270

Deutschland

Lundbeck GmbH
Tel: +49 40 23649 0

Eesti

Lundbeck Eesti AS
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: + 385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Tel: +354 414 7070

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Lietuva

UAB Lundbeck Lietuva
Tel: + 370 5 231 4188

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: + 45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

H. Lundbeck AS
Tlf: +47 91 300 800

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Puh/Tel: +358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Tel: +46 4225 4300

Latvija
SIA Lundbeck Latvia
Tel: + 371 6 7 067 884

United Kingdom
Lundbeck Limited
Tel: +44 1908 64 9966

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Annexe IV

Conclusions et considérations scientifiques recommandant la modification des termes de l'Autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

En tenant compte du rapport d'évaluation du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) sur le rapport périodique actualisé de sécurité (Periodic Safety Update report, PSUR) de Brintellix, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Pendant la période de notification, 9 cas de syndrome sérotoninergique ont été reçus.

Une analyse de ces cas a permis de conclure que, pour un certain nombre d'entre eux, un rôle causal de la vortioxétine ne pouvait pas être exclu (relation temporelle plausible, rétablissement après arrêt de la vortioxétine).

De plus, dans un certain nombre de cas rapportés, le diagnostic de syndrome sérotoninergique a été confirmé par un médecin et l'événement a été considéré par le notificateur comme éventuellement lié au médicament.

En outre, sur la base de « l'effet de classe », le syndrome sérotoninergique est actuellement considéré comme un risque potentiel dans le PGR et sur cette base, le syndrome sérotoninergique est mentionné dans la rubrique 4.4 du RCP.

Compte tenu des cas liés possibles, des propriétés pharmacologiques de la vortioxétine et des recommandations du RCP selon lesquelles tout effet indésirable décrit dans la rubrique 4.4 ou connu pour être du aux conditions mentionnées ici doivent également être mentionnés dans la rubrique 4.8, le PRAC a conclu que le syndrome sérotoninergique doit être mentionné dans la rubrique 4.8 du RCP avec une fréquence inconnue.

Ainsi, compte tenu des données disponibles concernant le syndrome sérotoninergique, le PRAC a considéré que des changements dans les informations concernant le produit étaient nécessaires.

Le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

Les considérations recommandent la modification des termes de l'Autorisation de mise sur le marché.

Sur la base des conclusions scientifiques sur Brintellix, le CHMP pense que le rapport bénéfice/risque de la spécialité contenant comme principe actif la vortioxétine justifie les modifications proposées des informations concernant le produit.

Le CHMP recommande que les termes de ou des Autorisations de mise sur le marché soient modifiés.