

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vortioxetine HCS 5 mg comprimés pelliculés
Vortioxetine HCS 10 mg comprimés pelliculés
Vortioxetine HCS 15 mg comprimés pelliculés
Vortioxetine HCS 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vortioxetine HCS 5 mg comprimés pelliculés

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

Vortioxetine HCS 10 mg comprimés pelliculés

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

Vortioxetine HCS 15 mg comprimés pelliculés

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

Vortioxetine HCS 20 mg comprimés pelliculés

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)

Vortioxetine HCS 5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose grisâtre pâle, ovale, biconvexe, portant l'inscription « 5 » sur une face.
Dimensions du comprimé : environ 9 mm x 6 mm.

Vortioxetine HCS 10 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune brun pâle, ovale, biconvexe, gravé « 10 » sur une face et sécable sur l'autre.
Dimensions du comprimé : environ 9 mm x 6 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Vortioxetine HCS 15 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé orange brun pâle, ovale, biconvexe, gravé « 15 » sur une face et sécable sur l'autre.
Dimensions du comprimé : environ 9 mm x 6 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Vortioxetine HCS 20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé brun-rouge, ovale, biconvexe, gravé « 20 » sur une face et sécable sur l'autre.
Dimensions du comprimé : environ 9 mm x 6 mm.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vortioxétine HCS 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 Vortioxétine HCS 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

Une diminution progressive de la dose peut être envisagée pour éviter la survenue de symptômes liés à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Cependant, les données sont insuffisantes pour fournir des recommandations spécifiques quant à un calendrier de diminution de dose pour les patients traités par Vortioxétine HCS.

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 vortioxétine (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 vortioxétine (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Vortioxétine HCS ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans) souffrant d'un trouble dépressif majeur (TDM) en raison d'une efficacité non démontrée (voir rubrique 5.1). La sécurité de Vortioxétine HCS chez les patients pédiatriques est décrite dans les sections 4.4, 4.8 et 5.1.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de la fonction rénale ou hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Vortioxétine HCS 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

Vortioxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de 7 à 17 ans souffrant d'un TDM en raison d'une efficacité non démontrée (voir rubrique 5.1). D'une manière générale, le profil de sécurité de la vortioxétine chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception d'une incidence plus élevée des événements associés à des douleurs abdominales, et d'une incidence plus élevée des idées suicidaires en particulier chez les adolescents, par rapport aux adultes (voir rubriques 4.8 et 5.1). Des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents traités par des antidépresseurs ont montré une fréquence indéterminée* 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, la vortioxétine doit être introduite 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 indéterminée* 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 la vortioxétine. Le risque de SS ou de SMN est augmenté lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques (dont les opiacés et 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 vortioxétine doit être arrêté immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Episodes maniaques/hypomanie

La vortioxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'épisodes maniaques/hypomanie et elle doit être arrêtée en cas d'accès maniaque.

Agressivité/agitation

Les patients traités par antidépresseurs, y compris par la vortioxétine, peuvent également ressentir des sentiments de colère, de l'agressivité, de l'agitation et de l'irritabilité. L'état de santé du patient et le statut de la maladie doivent être surveillés attentivement. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue ou d'aggravation d'un comportement agressif ou agité.

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, dont la vortioxétine. Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum, et ce risque pourrait également concerner la vortioxétine (voir rubrique 4.6). 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 la vortioxétine doit être envisagé chez les patients présentant une hyponatrémie symptomatique et une prise en charge médicale adaptée doit être instituée.

Glaucome

Des cas de mydriase associés à l'utilisation d'antidépresseurs, y compris la vortioxétine, ont été rapportés. Cet effet mydriatique peut provoquer un rétrécissement de l'angle irido-cornéen avec pour conséquences une augmentation de la pression intraoculaire et la survenue d'un glaucome par fermeture de l'angle. La prudence est recommandée lors de la prescription de vortioxétine à des patients présentant une pression intraoculaire augmentée ou à risque de glaucome aigu à angle fermé.

Personnes âgées

Les données sur l'utilisation de la vortioxétine 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 4.2, 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique

Compte tenu de la vulnérabilité des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et dans la mesure où les données sur l'utilisation de la vortioxétine dans ces sous-populations sont limitées, il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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, par exemple, des opiacés (notamment le tramadol) et des triptans (notamment le sumatriptan) 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 épiléptogène

Les antidépresseurs à effet sérotoninergique peuvent abaisser le seuil épiléptogène. La prudence est recommandée lors de l'association à d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épiléptogène [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'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 inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP2C19

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.

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.

Interactions chez les métaboliseurs lents du CYP2D6

L'administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télichromycine, 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. 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 CYP3A4 ou du CYP2C9 est coadministré chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

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, il convient de faire preuve de prudence lorsque la vortioxétine est associée à des médicaments anticoagulants oraux ou antiplaquettaires ou à des médicaments utilisés pour soulager la douleur (acide acétylsalicylique ou AINS, par exemple), 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'éthinyl 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.

Interférence avec le dépistage urinaire de drogues

Des cas de faux positifs ont été rapportés lors de tests urinaires de dépistage immuno-enzymatiques de a méthadone chez des patients ayant reçu de la vortioxétine. Il convient de se montrer prudent lors de l'interprétation d'un résultat positif du dépistage urinaire de drogues ; une confirmation de ce résultat par une autre méthode d'analyse (chromatographique, par exemple) doit être envisagée.

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).

Vortioxétine HCS ne doit être administré chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Les données issues d'études observationnelles ont mis en évidence un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS ou aux IRSNA dans le mois précédant la naissance. Bien qu'aucune étude n'ait permis d'analyser l'association entre le traitement par vortioxétine et l'hémorragie du post-partum, un risque potentiel existe, étant donné le mécanisme d'action associé (voir rubrique 4.4).

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 allaité ne peut pas être exclu.

La décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/interrompre le traitement par Vortioxétine HCS 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

La vortioxétine n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, comme des effets secondaires tels que des sensations vertigineuses ont été rapportés, 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.

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* indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La liste repose sur des informations issues d'essais cliniques ou de l'expérience acquise post-commercialisation.

CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES	FREQUENCE	EFFET INDESIRABLE
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée*	Réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée*	Hyperprolactinémie, dans certains cas associés à une galactorrhée

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée*	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Peu fréquents	Hallucinations
	Fréquence indéterminée*	Insomnie
	Fréquence indéterminée*	Agitation, agressivité (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
	Peu fréquent	Tremblements
	Fréquence indéterminée*	Syndrome sérotoninergique, Céphalées, Akathisie, Bruxisme, Trismus Syndrome des jambes sans repos
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble
	Rare	Mydriase (pouvant entraîner un glaucome aigu à angle fermé, voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires	Peu fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquence indéterminée*	Hémorragie (incluant contusions, ecchymoses, épistaxis, saignement gastro-intestinal ou vaginal)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, Constipation, Vomissements, Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, incluant prurit généralisé Hyperhidrose
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes
	Fréquence indéterminée*	Angioedème, Urticairé, Rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée*	Syndrome lié à l'arrêt du traitement

* Sur la base des cas post-commercialisation

Description d'une sélection d'effets indésirables

Nausées

Les nausées étaient généralement légères ou modérées et sont survenues 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.

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 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 (treatment emergent sexual dysfunction : TESD) (voir rubrique 5.1). Des cas de dysfonction sexuelle ont été rapportés post-commercialisation avec des doses de vortioxétine inférieures à 20 mg.

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.

Population pédiatrique

Au total, 304 enfants âgés de 7 à 11 ans et 308 adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant d'un trouble dépressif majeur (TDM) ont été traités par la vortioxétine lors de deux études en double aveugle contrôlées *versus* placebo, respectivement. D'une manière générale, le profil de sécurité de la vortioxétine chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception d'une incidence plus élevée des événements associés à des douleurs abdominales et d'une incidence plus élevée des idées suicidaires en particulier chez les adolescents, par rapport aux adultes (voir rubrique 5.1).

Deux études d'extension en ouvert et à long terme ont été réalisées avec des doses de vortioxétine de 5 à 20 mg/jour, pour une durée de traitement de 6 mois (N=662) et de 18 mois (N=94), respectivement. Dans l'ensemble, le profil de sécurité et de tolérance de la vortioxétine dans la population pédiatrique après utilisation à long terme était comparable à celui observé après utilisation à court terme.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement par vortioxétine

Dans les études cliniques, les symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été évalués de façon systématique suite à l'arrêt soudain du traitement par vortioxétine. Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée par rapport au placebo en termes d'incidence ou de nature des symptômes liés à l'arrêt du traitement par vortioxétine (voir rubrique 5.1). Des cas décrivant les symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été rapportés post-commercialisation et ces symptômes incluaient notamment des sensations vertigineuses, des céphalées, des troubles sensoriels (dont paresthésie, sensations de choc électrique), des troubles du sommeil (dont insomnie), des nausées et/ou des vomissements, une anxiété, une irritabilité, une agitation, une fatigue et des tremblements. Ces symptômes peuvent survenir au cours de la première semaine suivant l'arrêt de la vortioxétine.

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:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes :

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

L'expérience acquise après commercialisation concerne principalement les surdosages de vortioxétine jusqu'à 80 mg. Dans la majorité des cas, aucun symptôme ou des symptômes légers ont été signalés. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient des nausées et des vomissements.

Les données concernant les surdosages de vortioxétine au-delà de 80 mg sont limitées. Pour les dosages plusieurs fois supérieurs à l'intervalle posologique thérapeutique, des cas de convulsions et de syndrome sérotoninergique ont été signalés.

La prise en charge :

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. PROPRIETES 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 points ($p=0,007$), -3,6 points ($p<0,001$), et -4,6 points ($p<0,001$) respectivement pour les posologies de 5, 10, et 20 mg/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.

Patients âgés

Dans l'étude à 8 semaines, à dose fixe en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients dépressifs (âgés de 65 ans et plus, $n=452$, 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.

Effets de la vortioxétine sur les scores du Digit Symbol Substitution Test (DSST), du University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (mesures objectives), du Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) et du Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) (mesures subjectives).

L'efficacité de la vortioxétine (5-20 mg/jour) chez les patients souffrant de TDM a été étudiée dans 3 études, de courte durée, contrôlées *versus* placebo (2 chez l'adulte et 1 chez le patient âgé).

La vortioxétine a un effet statistiquement significatif *versus* placebo sur le Digit Symbol Substitution Test (DSST), avec une différence allant de 1,75 ($p=0,019$) à 4,26 ($p<0,0001$) dans les 2 études chez l'adulte et une différence de 2,79 ($p=0,023$) dans l'étude chez le patient âgé. Dans les méta-analyses (ANCOVA, LOCF) de ces 3 études étudiant la variation moyenne du nombre de symboles corrects pour le DSST par rapport à l'évaluation initiale, la taille d'effet de la différence entre vortioxétine et placebo était de 0,35 ($p<0,05$). En ajustant l'analyse sur la variation des scores MADRS, dans la métaanalyse des mêmes études, le score total a montré une différence entre la vortioxétine et le placebo ($p<0,05$) avec une taille d'effet de 0,24.

Une étude a analysé l'effet de la vortioxétine sur la capacité fonctionnelle utilisant le test UPSA (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment). Les résultats pour la vortioxétine étaient statistiquement différents de ceux du placebo : 8,0 points pour la vortioxétine et 5,1 points pour le placebo ($p=0,0003$).

Dans une étude, la vortioxétine était supérieure au placebo sur des mesures subjectives évaluées par le Perceived Deficits Questionnaire. Les résultats étaient de -14,6 pour la vortioxétine et de -10,5 pour le placebo ($p=0,002$). Les résultats de la vortioxétine n'étaient pas différents du placebo pour les mesures subjectives évaluées à l'aide du Cognitive and Physical Functioning Questionnaire. Les résultats étaient de -8,1 pour la vortioxétine et de -6,9 pour le placebo ($p=0,086$).

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 TESSD a été observée comparativement au placebo (différence d'incidence de 14,2 %, IC 95% [1,4 ; 27,0]).

L'effet de la vortioxétine sur la fonction sexuelle a en outre été évalué dans une étude comparative de 8 semaines en double aveugle à posologie variable ($n=424$) *versus* escitalopram chez des patients traités pendant au moins 6 semaines par un ISRS (citalopram, paroxétine ou sertraline), présentant des symptômes dépressifs de faible intensité (score CGI-S ≤ 3 à l'inclusion) et une TESSD induite par le traitement antérieur par ISRS. La vortioxétine aux doses de 10 à 20 mg/jour a entraîné une TESSD significativement moins importante par rapport à l'escitalopram aux doses de 10 à 20 mg/jour, mesurée par une variation du score total de l'échelle CSFQ-14 (2,2 points, $p=0,013$) à la semaine 8. La proportion de patients répondeurs n'était pas significativement différente entre le groupe vortioxétine (162 [74,7 %]) et le groupe escitalopram (137 [66,2 %]) à la semaine 8 (odds ratio [OR] de 1,5 [$p=0,057$]). L'effet antidépresseur a été maintenu dans les deux groupes de traitement.

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

Deux études d'efficacité et de sécurité à court terme randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec comparateur actif (fluoxétine), à dose fixe (vortioxétine 10 mg/jour et 20 mg/jour), ont été menées ; l'une chez des enfants âgés de 7 à 11 ans souffrant d'un TDM, l'autre chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant d'un TDM. Ces études comportaient une période de prérandomisation de 4 semaines avec administration d'un placebo en simple aveugle associée à une intervention psychosociale standardisée (patients traités dans l'étude portant sur des enfants N=677, dans l'étude portant sur des adolescents N=777) ; seuls les patients non répondeurs lors de la période de prérandomisation ont été randomisés (étude portant sur des enfants N=540, étude portant sur des adolescents N=616).

Dans l'étude portant sur des enfants âgés de 7 à 11 ans, l'effet moyen des deux doses de vortioxétine de 10 et 20 mg/jour n'était pas significativement différent d'un point de vue statistique de l'effet du placebo au vu du score total de l'échelle d'évaluation de la dépression chez l'enfant révisée (CDRS-R) à la semaine 8 ; le comparateur actif (fluoxétine 20 mg/jour) et les doses individuelles de vortioxétine (10 et 20 mg/jour) ne présentaient pas non plus de différence nominale significative par rapport au placebo. D'une manière générale, le profil de sécurité de la vortioxétine chez les enfants était comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception des douleurs abdominales observées avec une incidence plus élevée chez les enfants. Le taux d'arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables était de 2,0 % chez les patients traités par la vortioxétine 20 mg/jour, de 1,3 % chez les patients traités par la vortioxétine 10 mg/jour et de 0,7 % chez les patients traités par placebo ; il n'y a eu aucun arrêt du traitement chez les patients traités par la fluoxétine. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes traités par la vortioxétine étaient des nausées, des céphalées, des vomissements, des sensations vertigineuses et des douleurs abdominales. L'incidence des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales était plus élevée dans les groupes traités par la vortioxétine que dans le groupe traité par placebo. Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés pendant la période de prérandomisation en simple aveugle de 4 semaines (placebo 2/677 [0,3 %]) et pendant la période de traitement de 8 semaines (vortioxétine 10 mg/jour 1/149 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %]). De plus, l'événement « idées suicidaires actives non spécifiques » a été rapporté sur l'échelle C-SSRS chez 5 patients pendant la période de traitement de 8 semaines (vortioxétine 20 mg/jour 1/153 [0,7 %], placebo 1/153 [0,7 %] et fluoxétine 3/82 [3,7 %]). Les idées et comportements suicidaires, évalués à l'aide de l'échelle d'évaluation de Columbia sur la gravité du risque suicidaire (C-SSRS), étaient comparables entre les groupes de traitement.

Dans l'étude portant sur des adolescents âgés de 12 à 17 ans, le score total de l'échelle d'évaluation de la dépression chez l'enfant révisée (CDRS-R) n'a pas mis en évidence une supériorité statistiquement significative de l'une ou l'autre dose de vortioxétine (10 mg/jour et 20 mg/jour) sur le placebo. Le score total de l'échelle (CDRS-R) obtenu avec le comparateur actif (fluoxétine 20 mg/jour) était statistiquement différent de celui obtenu avec le placebo. D'une manière générale, le profil de sécurité de la vortioxétine chez les adolescents était comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception des douleurs abdominales et des idées suicidaires observées avec des incidences plus élevées chez les adolescents par rapport aux adultes. Le taux d'arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables (principalement des idées suicidaires et des nausées et vomissements) était plus élevé chez les patients traités par la vortioxétine 20 mg/jour (5,6 %) que chez les patients traités par la vortioxétine 10 mg/jour (2,7 %), la fluoxétine (3,3 %) ou le placebo (1,3 %). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes de traitement par la vortioxétine étaient des nausées, des vomissements et des céphalées. Des événements indésirables de type idées et

comportements suicidaires ont été rapportés pendant la période de pré-randomisation en simple aveugle de 4 semaines (placebo 13/777 [1,7 %]) et pendant la période de traitement de 8 semaines (vortioxétine 10 mg/jour 2/147 [1,4 %], vortioxétine 20 mg/jour 6/161 [3,7 %], fluoxétine 6/153 [3,9 %], placebo 0/154 [0 %]). Les idées et comportements suicidaires, évalués à l'aide de l'échelle CSSRS, étaient comparables entre les groupes de traitement.

Vortioxétine HCS ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques (âgés de moins de 18 ans) souffrant d'un trouble dépressif majeur (voir rubrique 4.2).

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).

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

a 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 sur la base de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de patients (N=6 à 8) présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement critères A, B ou C de Child-Pugh) ont été comparés à ceux de volontaires sains. L'ASC était plus basse, avec des modifications inférieures à 10 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, et supérieures à 10 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. La modification de C_{max} était inférieure de moins de 25% dans tous les groupes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de la fonction hépatique (voir rubriques 4.2 et 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.

Une adaptation posologique peut être envisagée en fonction de la réponse individuelle (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques de la vortioxétine après administration de 5 à 20 mg en une prise orale par jour ont été caractérisés en population pédiatrique souffrant d'un trouble dépressif majeur par des techniques de modélisation avec une approche de population à partir des données d'une étude pharmacocinétique (7-17 ans) et de deux études d'efficacité et de sécurité (7-17 ans). Les paramètres pharmacocinétiques de la vortioxétine dans la population pédiatrique étaient comparables à ceux observés chez des patients adultes.

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 foetal 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.

Des études d'évaluation des risques pour l'environnement ont montré que la vortioxétine peut potentiellement être persistante, bioaccumulable et toxique pour l'environnement (dangereuse pour les poissons). Néanmoins, le risque d'utilisation de la vortioxétine dans les conditions recommandées est considérée comme étant négligeable pour l'environnement aquatique et terrestre (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172) – *uniquement dans les comprimés pelliculés de 5 mg, 15 mg et 20 mg*
Oxyde de fer jaune (E172) – *uniquement dans les comprimés pelliculés de 10 mg et 15 mg*

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

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 calendaire non perforée ou plaquette perforée (PVC/PVDC//Al) : 14, 28 et 98 comprimés pelliculés, en boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

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

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgique

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

Vortioxetine HCS 5 mg : BE665059

Vortioxetine HCS 10 mg : BE665060

Vortioxetine HCS 15 mg : BE665061

Vortioxetine HCS 20 mg : BE665062

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

Date de première autorisation: 22/09/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2025.