

MENTIONS LEGALES COMBINÉES COMPLÈTES

BRINTELLIX® comprimés pelliculés

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Brintellix 5 mg comprimés pelliculés ; Brintellix 10 mg comprimés pelliculés ; Brintellix 15 mg comprimés pelliculés ; Brintellix 20 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Comprimés : Chaque comprimé pelliculé contient du bromhydrate de vortioxétine équivalent à 5 mg de vortioxétine ou à 10 mg de vortioxétine ou à 15 mg de vortioxétine ou à 20 mg de vortioxétine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des Excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). *5mg :* Comprimé pelliculé rose, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 5 » sur l'autre face ; *10mg :* Comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 10 » sur l'autre face ; *15mg :* Comprimé pelliculé orange, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 15 » sur l'autre face ; *20mg :* Comprimé pelliculé rouge, en forme d'amande (5 x 8,4 mm), gravé « TL » sur une face et « 20 » sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Brintellix est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. **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 vortioxétine peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Mode d'administration :** Brintellix doit être administré par voie orale. Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **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 « Posologie et mode d'administration »). 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, la vortioxétine doit être introduite prudemment chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou les patients présentant une épilepsie instable (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 la vortioxétine. 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 « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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. **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 [par exemple, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») 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. **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 « Posologie et mode d'administration », « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacocinétiques »). **Insuffisance rénale** : Les données patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées. Il convient donc de faire preuve de prudence (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). **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 « Propriétés pharmacocinétiques »). **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 « Propriétés pharmacocinétiques »). **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 « Contre-indications »). **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 « Contre-indications »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Contre-indications »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Médicaments sérotoninergiques** : L'association de médicaments à effet sérotoninergique avec des médicaments sérotoninergiques (par exemple, tramadol, sumatriptan et autres triptans) peut conduire à un syndrome sérotoninergique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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) de la vortioxétine 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 « Posologie et mode d'administration »). **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 néfazodone, 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 « Propriétés pharmacocinétiques ») 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 « Posologie et mode d'administration »). *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, en raison d'une augmentation potentielle du risque hémorragique imputable à une interaction pharmacodynamique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). *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 « Propriétés pharmacocinétiques »). 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 (dextrométhorphane). 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. **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 « Données de sécurité préclinique »). 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 être administré chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. *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 « Données de sécurité préclinique »). 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 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 « Données de sécurité préclinique »). 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. **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, 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. **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 (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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée*	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
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, incluant prurit généralisé
	Peu fréquent	Sueurs nocturnes
	Fréquence indéterminée*	Angioedème, urticaire

*Sur la base des cas post-commercialisation

Description d'une sélection d'effets indésirables : **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. **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Propriétés pharmacodynamiques »). **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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. **Surdosage** : 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, états vertigineux, 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 des surdosages consiste en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Un suivi médical dans un environnement spécialisé est recommandé. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **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 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.

Patients âgés : 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.

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 d'EDM 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 méta-analyse 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 « Effets indésirables ». 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 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 « Posologie et mode d'administration »). 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 « Posologie et mode d'administration »). **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 « Posologie et mode d'administration »). **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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Posologie et mode d'administration »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Posologie et mode d'administration »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Posologie et mode d'administration »). **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 « Fertilité, grossesse et allaitement »). Les substances liées à la vortioxétine étaient distribuées dans le lait des rates allaitantes (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »). 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 « Précautions particulières d'élimination »).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 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) (5 mg, 15 mg, 20 mg)/Oxyde de fer jaune (E172) (10 mg, 15 mg). **Incompatibilités :** Sans objet. **Durée de conservation :** 4 ans. **Précautions particulières de conservation :** Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Plaquette thermoformée : Transparente ; PVC/PVdC/aluminium. Présentations : 7 (uniquement pour le 10mg), 14, 28, 56 (sauf pour le 5mg) et 98 comprimés pelliculés. Plaquettes thermoformées unitaires perforées : PVC/PVdC/aluminium. Présentations : 56x1 et 98x1 comprimés pelliculés. Multi-emballage comprenant 126 (9x14) (uniquement pour les dosages 5, 10 et 20mg) 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.

Précautions particulières d'élimination : Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danemark. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 5mg : 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. 10mg : 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, 15mg : 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, 20mg : 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.

CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DELIVRANCE ET PRIX : liste I. Prix : AMM EU/1/13/891/002, CIP 3400927708022 : Brintellix 5 mg comprimé pelliculé - boîte de 28 cp : 14,06 €. C.T.J. : 0,54 €. AMM EU/1/13/891/004, CIP 3400958617416 : Brintellix 5 mg comprimé pelliculé - boîte de 98 cp. AMM EU/1/13/891/010, CIP 3400927708190 : Brintellix 10 mg comprimé pelliculé - boîte de 28 cp : 28,34 €. C.T.J. : 1,05 €. AMM EU/1/13/891/014, CIP 3400958617584 : Brintellix 10 mg comprimé pelliculé - boîte de 98 cp. AMM EU/1/13/891/019, CIP 3400927708251 : Brintellix 15 mg comprimé pelliculé - boîte de 28 cp : 36,38 €. C.T.J. : 1,34 €. AMM EU/1/13/891/023, CIP 3400958617645 : Brintellix 15 mg comprimé pelliculé - boîte de 98 cp. AMM EU/1/13/891/028, CIP 3400927708312 : Brintellix 20 mg comprimé pelliculé - boîte de 28 cp : 43,95 €. C.T.J. : 1,61 €. AMM EU/1/13/891/032, CIP 3400958617706 : Brintellix 20 mg comprimé pelliculé - boîte de 98 cp Remb. Séc. Soc. 30 %. Agréé aux collectivités. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation: 18 décembre 2013. Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Novembre 2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

V11.2018.

Laboratoires Lundbeck SAS Tour W, 102, terrasse Boieldieu, 92800 Puteaux. Tél. : 01 79 41 29 00. Information médicale et Pharmacovigilance, tél. : 01 79 41 29 79.

Le laboratoire Lundbeck s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de son activité d'information promotionnelle et met à votre disposition l'adresse mail infopharma@lundbeck.com pour tout commentaire sur la qualité de son activité d'information promotionnelle, en particulier son appréciation sur sa qualité scientifique, son objectivité et sa conformité aux lois et règlements ainsi qu'à la charte.

Dans la cadre de la démarche qualité et du respect de la charte d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et de son référentiel, Lundbeck SAS s'engage à respecter les règles déontologiques relatives à la visite médicale. Les Personnes Réalisant de l'Information Promotionnelle ne peuvent procurer des avantages et remettre des échantillons aux professionnels de santé visités.

Dans le cadre de la gestion (i) des activités d'information promotionnelle (règles d'organisation de l'information par démarchage ou prospection notamment), des activités d'information scientifique et médicale, de votre relation avec Lundbeck SAS (notamment la gestion

du CRM Customer Relationship Management) ; (ii) de votre collaboration scientifique ou participation à nos événements scientifiques (invitations aux événements, prise en charge de l'hospitalité, prise en charge logistique, prestation scientifique) ; (iii) de la qualité de la relation avec notre laboratoire (qualité des interactions, de l'information promotionnelle, réclamations non pharmaceutiques et pharmaceutiques), de la pharmacovigilance, des demandes d'information médicale, du respect de certaines obligations légales ; (iv) des études de marché, des recall test, des actions de communication, Lundbeck SAS, en tant que responsable de traitement, collecte, traite, utilise et communique des données à caractère personnel vous concernant (par exemple des informations sur vos données d'identification, sur votre profession, sur vos intérêts professionnels). Ces données peuvent avoir été recueillies directement auprès de vous, auprès de sources publiques ou encore auprès de nos partenaires, fournisseurs (IQVIA prestataire de la base de données « Onekey »). Lesdits traitements sont réalisés conformément à la législation applicable et notamment, à la Loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 et conformément au Règlement Général de Protection des Données de l'Union européenne (RGPD). Les traitements (i) précités reposent, sur le fondement juridique de la poursuite des intérêts légitimes de Lundbeck (l'information sur les produits, soutien de l'information professionnelle). Les traitements (ii) précités reposent sur le fondement de l'exécution d'une convention ou d'un contrat (convention d'hospitalité ou contrat de collaboration scientifique). Les traitements (iii) précités reposent sur le fondement juridique du respect d'une obligation légale (Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et son référentiel en vigueur, obligation de gestion des réclamations pharmaceutiques R.5124 du CSP, obligation de pharmacovigilance R.5121-150 du CSP, information médicale Article 98 de la Directive 2001/83/CE, dispositif anti-cadeaux L.4113-6 CSP et Transparence des liens d'intérêts L.1453-1 du CSP). Les traitements (iv) précités reposent sur le fondement juridique du consentement. Pour des raisons administratives internes ou pour répondre à nos obligations légales, nous pourrions être amenés à transmettre vos données aux sociétés du groupe Lundbeck, à des autorités nationales, à nos partenaires commerciaux et/ou à nos sous-traitants situés au sein de l'Union Européenne (prestataires d'études de marché, agences événementielles, société de transport), qui traiteront vos données en notre nom et sur nos instructions. Nous transmettons vos données personnelles aux sociétés du groupe Lundbeck situés en dehors de l'Union Européenne pour permettre la gestion du service informatique et pour l'organisation interne administrative. Le transfert repose sur le fondement juridique des clauses contractuelles types approuvées par la Commission européenne. Ces clauses contractuelles types sont disponibles en plusieurs langues sur le site <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1401799946706&uri=CELEX:32010D0087>

Nous conservons vos données à caractère personnel aussi longtemps que nécessaire pour atteindre les objectifs ci-dessus, le temps que vous exercerez en tant que professionnel de santé ou pour la durée prévue par les dispositions légales et réglementaires applicables.

Sous réserve de certaines exceptions et restrictions prévues par la législation applicable, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données à caractère personnel. Vous bénéficiez aussi du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Dans le cadre du dispositif de Transparence des liens d'intérêts, les droits s'exercent directement sur le site www.transparence.sante.gouv.fr

Vous avez le droit de vous opposer aux traitements (i) précités ainsi qu'à ceux ayant pour finalité la prospection. Vous bénéficiez aussi du droit à l'effacement de vos données. L'opposition aux traitements peut empêcher toute relation entre vous et Lundbeck. Les données collectées dans le cadre des traitements (ii) précités sont nécessaires pour la réalisation de la convention ou du contrat. Le défaut de fourniture des données pourrait empêcher la réalisation de ladite convention ou dudit contrat. Vous bénéficiez, dans le cadre de ces traitements (ii) d'un droit à l'effacement et à la portabilité de vos données. Les traitements (iii) précités relevant d'une obligation légale, ne peuvent faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Le consentement exprimé pour les traitements (iv) précités peut être retiré à tout moment, sans préjudice de la licéité desdits traitements. Vous bénéficiez, dans le cadre ces traitements, d'un droit à l'effacement et à la portabilité de vos données. Pour exercer vos droits ou pour toute question, vous pouvez contacter Lundbeck SAS, Responsable des traitements des données à caractère personnel, Tour W, 102 terrasse Boieldieu, 92085 Paris la Défense, dataprivacyfrance@lundbeck.com ou le délégué à la protection des données de Lundbeck SAS : dataprivacy@lundbeck.com. Vous avez également le droit d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle compétente, telle que la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).