

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrTRINTELLIX<sup>MD</sup>**

Vortioxétine (sous forme de bromhydrate de vortioxétine)  
Comprimés dosés à 5, 10, 15 et 20 mg, voie orale

Antidépresseur

Lundbeck Canada Inc.  
2600 Alfred-Nobel  
Suite 400  
St-Laurent, QC  
H4S 0A9

Date d'approbation initiale :  
22 oct. 2014

Date de révision :  
27 mai 2024

**Numéro de contrôle de la présentation : 274021**

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	05/2024
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	05/2024

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b>	
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.2.1 Arrêt du traitement	
4.3 Reconstitution .....	7
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement .....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	16
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants).....	22
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	23
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	24
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	24
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>25</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	25
9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament .....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	30
9.7	Interactions médicament- tests de laboratoire.....	31
<b>10</b>	<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>31</b>
10.1	Mode d'action .....	31
10.2	Pharmacodynamie .....	31
10.3	Pharmacocinétique .....	31
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>35</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>35</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	35
	Trouble dépressif majeur .....	35
	Résultats des études .....	36
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>39</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>43</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TRINTELLIX (comprimés de bromhydrate de vortioxétine) est indiqué pour :

- le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez les adultes.

L'efficacité de TRINTELLIX quant au soulagement des symptômes du TDM a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques comparatifs menés à double insu avec placebo d'une durée d'au plus 8 semaines (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)).

L'efficacité de TRINTELLIX quant au maintien de la réponse antidépressive pendant une période pouvant atteindre 24 semaines a été démontrée lors d'un essai comparatif mené à double insu avec placebo chez des patients souffrant d'un TDM qui avaient déjà répondu en phase aiguë à un traitement par TRINTELLIX administré en mode ouvert pendant 12 semaines (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)).

Le médecin qui opte pour un traitement prolongé par TRINTELLIX doit périodiquement réévaluer l'utilité de ce traitement chez son patient.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans):** Selon les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de TRINTELLIX chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#); [7.1.3 Enfants](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques \(Enfants\)](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Chez la personne âgée, le traitement doit toujours être amorcé à la plus faible dose efficace, soit 5 mg/jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique, Risque de fracture osseuse, et Rénal, Hyponatrémie](#); [7.1.4. Personnes âgées](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#); [10.3 Populations et états pathologiques particuliers](#); et [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TRINTELLIX est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à la vortioxétine ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Un œdème de Quincke a été signalé chez des patients traités par TRINTELLIX. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE](#).
- les patients prenant en concomitance un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

### ***Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)***

La vortioxétine intensifie la neurotransmission sérotoninergique et ne doit pas être utilisée en concomitance avec des IMAO, y compris le linézolide (antibiotique) et le bleu de méthylène (colorant utilisé lors de certaines interventions chirurgicales), ni chez les patients qui ont pris un IMAO au cours des 14 jours précédents, en raison d'un risque d'interactions médicamenteuses graves, voire mortelles. Ces interactions ont été associées à divers symptômes, notamment tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, étourdissements, hyperthermie avec signes évocateurs du syndrome malin des neuroleptiques ou de la toxicité sérotoninergique, crises convulsives, rigidité, instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altérations de l'état mental comme une agitation extrême évoluant vers le delirium et le coma. Le traitement par un IMAO doit être terminé depuis au moins 14 jours lorsque le traitement par la vortioxétine commence.

De même, le traitement par la vortioxétine doit être terminé depuis au moins 21 jours lorsque le traitement par un IMAO commence (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

L'utilisation d'antidépresseurs est associée à un risque accru d'acte d'automutilation, de comportement agressif à l'égard d'autrui ainsi que de pensées et comportements suicidaires. Chez tous les patients recevant un antidépresseur, il faut être à l'affût d'une aggravation clinique et de l'apparition de comportements de type agitation et de pensées et comportements suicidaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- TRINTELLIX n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

#### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

##### **Adultes**

La posologie de départ et la posologie recommandée de TRINTELLIX sont de 10 mg de vortioxétine 1 fois/jour chez les adultes de moins de 65 ans. Selon la réponse du patient, la dose peut être portée à un maximum de 20 mg de vortioxétine 1 fois/jour, pour autant qu'elle soit bien tolérée. On peut envisager de réduire la dose à un minimum de 5 mg de vortioxétine 1 fois/jour chez les patients qui ne tolèrent pas une dose plus élevée.

Lors des essais cliniques réalisés à l'extérieur des États-Unis, l'efficacité du traitement a été démontrée aux doses de 5 mg/jour, de 10 mg/jour, de 15 mg/jour et de 20 mg/jour. Dans les essais menés aux États-Unis, l'efficacité a été démontrée à la dose de 20 mg/jour de TRINTELLIX (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)). L'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 20 mg/jour n'ont pas été évaluées dans le cadre d'essais cliniques comparatifs.

Il est généralement établi qu'un épisode dépressif majeur aigu nécessite au moins plusieurs mois de traitement médicamenteux ininterrompu au-delà de la réponse à la phase aiguë (voir [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)). Dans le cadre d'un traitement au long cours, le médecin doit prescrire la dose efficace la plus faible possible et réévaluer son patient à intervalles réguliers afin de déterminer si la poursuite du traitement est justifiée.

- **Enfants (<18 ans)**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Le médecin doit toujours prescrire la plus faible dose efficace de vortioxétine, soit 5 mg/jour, au patient âgé de 65 ans ou plus. L'utilisation d'une dose supérieure à 10 mg/jour chez la personne âgée commande la prudence compte tenu du peu de données d'efficacité et d'innocuité dont on dispose chez les patients de 65 ans ou plus ayant reçu ces doses lors d'essais cliniques comparatifs (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique, Risque de fracture osseuse](#); et [Rénal, Hyponatrémie, 7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#); et [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)).

### **Modification posologique**

#### **Insuffisance rénale**

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en présence d'insuffisance rénale, même si celle-ci est au stade terminal. Cependant, le traitement d'un patient atteint d'insuffisance rénale sévère commande toujours la prudence, quel que soit le médicament (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

#### **Insuffisance hépatique**

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en présence d'insuffisance hépatique. Cependant, vu l'important métabolisme hépatique de la vortioxétine, la prudence s'impose lorsque TRINTELLIX est prescrit à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

#### **Inhibiteurs du cytochrome P450**

La dose de TRINTELLIX doit être réduite de moitié advenant l'ajout d'un puissant inhibiteur de la CYP2D6 (p. ex. bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

#### **Inducteurs du cytochrome P450**

Selon la réponse du patient, un ajustement de la dose de TRINTELLIX pourra être envisagé advenant l'ajout d'un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **4.2.1 Arrêt du traitement**

Bien que TRINTELLIX possède une demi-vie d'élimination assez longue, l'arrêt brutal du traitement lors des essais comparatifs avec placebo a entraîné des symptômes de retrait (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les des essais cliniques, Symptômes de retrait](#)). Il faut surveiller le patient et être à l'affût de symptômes de retrait à l'arrêt du traitement par TRINTELLIX. Il est recommandé de diminuer la dose graduellement dans la mesure du possible plutôt que d'arrêter le traitement soudainement.

À l'arrêt du traitement, le médecin doit tenir compte des conséquences de la demi-vie d'élimination de TRINTELLIX (demi-vie d'élimination moyenne de 66 heures) lorsqu'il prescrit des médicaments qui pourraient interagir avec TRINTELLIX (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Élimination](#)).

### 4.3 Reconstitution

Sans objet.

### 4.4 Administration

TRINTELLIX doit être administré en une dose quotidienne unique, avec ou sans nourriture.

### 4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit prendre la dose suivante au moment prévu. Le patient ne doit pas doubler la dose suivante pour compenser.

## 5 SURDOSAGE

Lors d'essais cliniques précédant la commercialisation, la dose maximale testée en une prise a été de 75 mg chez des hommes. Les cas de surdosage se limitent à des patients ayant ingéré accidentellement ou intentionnellement jusqu'à 40 mg de TRINTELLIX pendant au plus 4 jours. Lors d'essais cliniques qui regroupaient des volontaires sains, l'ingestion de doses allant de 40 à 75 mg a été associée à une incidence accrue des effets indésirables suivants : nausées, vertiges posturaux, diarrhée, gêne abdominale, prurit généralisé, somnolence et bouffées vasomotrices.

Les cas de surdosage de vortioxétine signalés depuis la commercialisation du produit concernent principalement des doses d'au plus 80 mg. Dans la majorité des cas, les symptômes étaient absents ou légers. Les nausées et les vomissements ont été les symptômes les plus fréquemment rapportés.

Il existe peu de cas de surdosage par la vortioxétine au-delà de 80 mg. L'ingestion de doses atteignant plusieurs multiples des doses thérapeutiques a donné lieu à des cas de convulsions et de toxicité sérotoninergique.

Dans le traitement du surdosage, l'ingestion de plusieurs médicaments est une possibilité qu'il faut envisager; on doit de plus traiter les symptômes cliniques et exercer une surveillance adéquate. Un suivi médical spécialisé est recommandé.

<p>Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou le service téléphonique sans frais de Santé Canada au 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).</p>
---

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 5, 10, 15, 20 mg	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E 171), glycolate d'amidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose, hypromellose, Macrogol 400, mannitol, oxyde de fer jaune (10 et 15 mg) et/ou oxyde de fer rouge (5, 15 et 20 mg), stéarate de magnésium.

Un comprimé TRINTELLIX renferme du bromhydrate de vortioxétine à 6,355, 12,71, 19,065 ou 25,42 mg, ce qui équivaut respectivement à 5, 10, 15 ou 20 mg de vortioxétine.

Le comprimé est pelliculé.

**5 mg** : comprimé pelliculé rose, en forme d'amande et biconvexe portant la mention gravée « TL » sur une face et « 5 » sur l'autre

**10 mg** : comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande et biconvexe portant la mention gravée « TL » sur une face et « 10 » sur l'autre

**15 mg** : comprimé pelliculé orange, en forme d'amande et biconvexe portant la mention gravée « TL » sur une face et « 15 » sur l'autre

**20 mg** : comprimé pelliculé rouge, en forme d'amande et biconvexe portant la mention gravée « TL » sur une face et « 20 » sur l'autre

Plaquette alvéolée de 28 comprimés

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Dépendance/tolérance

Risque d'abus

Bien que le risque d'abus associé à la vortioxétine n'ait pas fait l'objet d'une évaluation systématique, les participants des essais cliniques sur TRINTELLIX n'ont montré aucun comportement évocateur d'une quête de drogues. Le médecin doit évaluer ses patients soigneusement, notamment en recherchant des antécédents d'abus de drogues, et les observer de près afin de repérer tout signe de mésusage ou d'abus de TRINTELLIX.

Symptômes de retrait

L'arrêt brutal du traitement par TRINTELLIX lors d'essais comparatifs avec placebo a été associé à des symptômes de retrait (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Symptômes de retrait](#)). On doit être à l'affût de symptômes de retrait à l'arrêt du traitement par TRINTELLIX. Il est recommandé de diminuer la dose graduellement dans la mesure du possible plutôt que d'arrêter le traitement soudainement (voir [4.2.1 Arrêt du traitement](#)). Les effets indésirables suivants peuvent survenir, surtout après l'arrêt brutal de l'utilisation d'un antidépresseur sérotoninergique : nausées, sudation, humeur dysphorique, irritabilité, agitation, étourdissements, troubles sensoriels (entre autres, paresthésies, comme une sensation de choc électrique), tremblements, anxiété, confusion, céphalées, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie, hypomanie, acouphènes, et crises convulsives



## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le patient doit user de prudence lorsqu'il conduit un véhicule ou manie des machines dangereuses tant qu'il n'est pas raisonnablement certain que TRINTELLIX n'exerce pas d'effets délétères sur sa capacité à faire de telles activités (voir [7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Neurologique](#))

## Hématologique

### Saignements anormaux

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris TRINTELLIX, peuvent augmenter le risque hémorragique en entraînant des anomalies de l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître le risque. Des études de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoin et de cohorte) ont objectivé un lien entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Divers événements hémorragiques, depuis les ecchymoses, les hématomes, les épistaxis et les pétéchies jusqu'aux hémorragies potentiellement mortelles, ont été associés au traitement par les ISRS et les IRSN (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des saignements digestifs et gynécologiques ont aussi été signalés après un traitement par TRINTELLIX Les ISRS/IRSN, y compris TRINTELLIX, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex., thrombocytopénie ou troubles de la coagulation). On doit prévenir les patients du risque d'hémorragie associé à l'usage concomitant de TRINTELLIX et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

## Hépatique/biliaire/pancréatique

### Insuffisance hépatique

Selon les essais sur TRINTELLIX menés chez des patients qui souffraient d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, aucun ajustement posologique fondé sur la fonction hépatique n'est recommandé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). Cependant, en raison du métabolisme hépatique important de la vortioxétine, la prudence s'impose lorsque TRINTELLIX est prescrit à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

## Musculo-squelettique

### Risque de fracture osseuse

Il faut prévenir les patients âgés, les patients atteints d'ostéoporose et les patients présentant d'importants facteurs de risque de fracture osseuse que des effets indésirables possibles – tels les étourdissements et l'hypotension orthostatique – augmentent le risque de chute, surtout en début de traitement, mais aussi peu de temps après l'arrêt du traitement.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque accru de fracture osseuse après une exposition à certains antidépresseurs, dont des ISRS et d'autres antidépresseurs récents. Le risque semble plus élevé au début du traitement, mais une augmentation significative du risque a également été observée à des stades ultérieurs du traitement. La possibilité d'une fracture doit être envisagée chez les patients traités par TRINTELLIX. Les données préliminaires d'études d'observation ont fait ressortir un lien entre les inhibiteurs sélectifs du

recaptage de la sérotonine (ISRS)/ Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et une faible densité minérale osseuse chez des femmes et des hommes âgés. D'ici à ce que de nouvelles données soient disponibles, la possibilité d'un lien entre la densité minérale osseuse et un traitement de longue durée par un ISRS ou d'autres antidépresseurs récents comme TRINTELLIX, ne peut pas être exclue.

## Neurologique

### Crises convulsives

Les crises convulsives font partie des risques associés à la prise d'antidépresseurs. Lors d'essais cliniques de courte durée réalisés chez des patients atteints d'un trouble dépressif majeur et n'ayant pas d'antécédents de troubles convulsifs, des crises convulsives ont été signalées chez < 0,1 % des patients sous TRINTELLIX comparativement à 0 % des patients sous placebo. Comme toujours avec un antidépresseur, on doit amorcer le traitement par TRINTELLIX avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou souffrant d'épilepsie instable. On doit mettre fin au traitement chez le patient qui commence à faire des crises convulsives ou qui en fait plus souvent.

### Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques

Il est arrivé, quoique rarement, qu'une toxicité sérotoninergique, aussi connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, soit associée à TRINTELLIX, surtout quand il est combiné à d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Produits médicinaux sérotoninergiques](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une hyperactivité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, accès hypomaniaque). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes ou signes suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou inductible.

De même, il est arrivé, quoique rarement, que le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) soit associé à TRINTELLIX, surtout en cas d'utilisation concomitante d'un antipsychotique/ neuroleptique. Souvent, on observe un chevauchement des manifestations cliniques du SMN et de celles de la toxicité sérotoninergique, notamment une hyperthermie, une hypertonie, une altération de l'état mental et une instabilité du système nerveux autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un SMN peuvent présenter une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » et une hyporéflexie.

L'usage concomitant de TRINTELLIX et d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, dont le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, inhibiteurs de la monoamine oxydase \(IMAO\)](#)). TRINTELLIX doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant un autre médicament sérotoninergique ou un antipsychotique/neuroleptique. Si l'utilisation concomitante de TRINTELLIX et d'un autre médicament sérotoninergique et/ou d'un antipsychotique/neuroleptique est cliniquement justifiée, il est conseillé de surveiller le patient de près, surtout en début de traitement et à chaque augmentation de dose (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Produits](#)

[médicinaux sérotoninergiques](#)). La toxicité sérotoninergique et le SMN peuvent avoir des conséquences potentiellement mortelles. Si l'on suspecte une toxicité sérotoninergique ou un SMN, l'arrêt du traitement par TRINTELLIX doit être envisagé.

#### Perturbations cognitives et motrices

Dans une étude où 21 volontaires sains ont reçu le soir une dose unique ou des doses multiples de 10 mg/jour de TRINTELLIX, on n'a pas observé le lendemain matin – comparativement au placebo – de variation significative des valeurs moyennes des paramètres évalués à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques, soit la capacité de conduire un véhicule, les fonctions cognitives ou d'autres aptitudes psychomotrices. Certains patients peuvent néanmoins montrer des perturbations après avoir pris TRINTELLIX (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

#### Ophtalmologique

##### Glaucome à angle fermé

Comme d'autres antidépresseurs, TRINTELLIX peut causer une mydriase, laquelle peut entraîner une crise aiguë par fermeture de l'angle chez les patients présentant une étroitesse constitutionnelle de l'angle. Le professionnel de la santé doit aviser le patient de la nécessité d'obtenir une aide médicale d'urgence en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'œdème ou de rougeurs intraoculaires ou péri-oculaires.

#### Psychiatrique

Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation

Enfants : Données tirées d'essais cliniques comparatifs avec placebo

- Des analyses récentes de bases de données d'essais cliniques comparatifs avec placebo sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des autres antidépresseurs récents laissent supposer que l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotifs et peut-être même comporter un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport à un placebo.
- En raison du petit nombre de patients dans les bases de données d'essais cliniques et de la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo, on ne peut tirer de conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces médicaments.

Adultes et enfants : Données supplémentaires

- Lors d'essais cliniques et de programmes de pharmacovigilance sur les ISRS et les autres antidépresseurs récents – lesquels essais ou programmes englobaient à la fois des enfants, des adolescents et des adultes – on a signalé des effets indésirables sévères de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets indésirables sont apparus plusieurs semaines après le début du traitement.

Il est conseillé de suivre rigoureusement l'état clinique du patient, peu importe son âge, afin de détecter les idées suicidaires ou tout autre indice d'un risque de comportement suicidaire. Cette surveillance inclut les changements comportementaux et émotifs de type agitation.

La FDA a réalisé une méta-analyse d'essais cliniques comparatifs avec placebo sur l'emploi d'antidépresseurs chez des adultes de 18 à 24 ans en proie à des troubles psychiatriques; cette méta-analyse a mis en lumière un risque accru de comportement suicidaire chez les patients sous antidépresseur par rapport aux témoins sous placebo.

## Suicide

Le risque de tentative de suicide est inhérent au trouble dépressif majeur (TDM) et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission assez solide. Il faut surveiller les patients de près au début du traitement et évaluer la nécessité d'une hospitalisation si ce sont des patients à risque élevé. Il est essentiel de prescrire la plus faible quantité de médicament compatible avec une bonne conduite du traitement afin de réduire le risque de surdosage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

## Déclenchement d'accès maniaques ou hypomaniaques

Des cas de manie ou d'hypomanie ont été signalés chez < 0,1 % (1 sur 3904) des patients atteints d'un trouble dépressif majeur qui recevaient TRINTELLIX dans le cadre d'essais de phase II/III de courte durée. TRINTELLIX doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'accès maniaques ou hypomaniaques, et le traitement doit être interrompu chez tout patient qui entre en phase maniaque. Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut exposer un patient atteint d'un trouble bipolaire à un risque accru d'épisode maniaque. On doit donc évaluer sérieusement le risque de trouble bipolaire avant d'amorcer un traitement symptomatique de la dépression.

## Agressivité/agitation

L'agressivité, la colère, l'agitation et l'irritabilité peuvent survenir chez des patients recevant un antidépresseur, dont la vortioxétine. L'état et la maladie du patient doivent être surveillés de près. Les patients (ainsi que leurs aidants ou soignants) doivent être avisés de la nécessité d'obtenir un avis médical en cas d'apparition ou d'aggravation d'une agressivité ou d'un comportement agité.

## Thérapie électroconvulsive (TEC)

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de TRINTELLIX et de la TEC n'ont pas été étudiées; la prudence est donc de mise.

## Rénal

### Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie, probablement imputables au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), ont été signalés lors de la prise d'antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques (ISRS, IRSN). La prudence est de mise chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, les patients cirrhotiques, les patients traités en concomitance par des médicaments aux effets hyponatrémiants connus (p. ex. les diurétiques) et les patients hypovolémiques pour d'autres raisons. En cas d'hyponatrémie symptomatique, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par TRINTELLIX et de prendre les mesures médicales qui s'imposent. Au nombre des symptômes possibles figurent les suivants : céphalées, difficultés de concentration, troubles de mémoire, confusion, faiblesse et instabilité, laquelle peut occasionner des chutes.

### Insuffisance rénale

Lors d'une étude sur TRINTELLIX menée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale, aucun changement pharmacocinétique ayant une portée clinique n'a été observé. Donc, aucun ajustement posologique n'est nécessaire; cependant, le traitement d'un patient atteint d'insuffisance rénale sévère commande toujours la prudence, quel que soit le médicament (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée](#)).

[et modification posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

### **Fertilité**

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez le rat mâle et femelle à des doses atteignant 120 mg/kg/jour (60 mg/kg 2 fois/jour) et correspondant à des concentrations plasmatiques de 24 et 17 fois celles de la DMRH (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

### **Fonction sexuelle**

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris la vortioxétine, peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Dysfonctions sexuelles chez les hommes et les femmes](#)). Les patients doivent être informés qu'il y a eu des cas de dysfonction sexuelle de longue durée, dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par l'ISRS.

### **Risque tératogène**

La vortioxétine n'a pas été tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses atteignant 160 et 60 mg/kg/jour, respectivement (80 et 30 mg/kg, 2 fois/jour). (voir [16 « TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement »](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'innocuité de TRINTELLIX durant la grossesse n'a pas été établie. TRINTELLIX ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse ni chez les femmes qui prévoient devenir enceintes, à moins que les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Il faut informer la patiente de la nécessité d'aviser son médecin si elle devient enceinte ou prévoit le devenir. La possibilité d'un syndrome de retrait chez le nouveau-né doit être envisagée si le traitement par TRINTELLIX se poursuit en fin de grossesse, voire jusqu'à l'accouchement.

La vortioxétine ne s'est pas montrée tératogène lors des études menées chez l'animal, mais elle a diminué le poids fœtal et a retardé l'ossification chez le rat à une exposition systémique correspondant environ à 6 fois la  $C_{max}$  à la dose maximale recommandée chez l'humain (20 mg/jour) de même que chez le lapin à une exposition subthérapeutique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Des études post-commercialisation ont révélé que certains nouveau-nés exposés à un IRSN, à un ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents à la fin du troisième trimestre avaient développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par gavage. Ces complications peuvent survenir dès la naissance. Les signes cliniques sont les suivants : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, difficulté à téter, vomissements, hypoglycémie, hypertension, hypotonie, hyperréflexie, tremblements, énervement, irritabilité, léthargie, pleurs constants, somnolence et difficulté à dormir. Ces symptômes sont compatibles avec un effet toxique direct des IRSN, des ISRS ou d'autres antidépresseurs récents ou possiblement avec un syndrome

de retrait du médicament. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou peu après l'accouchement (< 24 heures). Il importe de souligner que dans certains cas, le tableau clinique est compatible avec une toxicité sérotoninergique (voir la [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)). Lorsqu'il prescrit TRINTELLIX à une femme enceinte à un stade avancé de sa grossesse, le médecin doit soupeser soigneusement les risques en regard des avantages éventuels du traitement.

Des études d'observation ont mis en évidence un risque accru (moins du double) d'hémorragie post-partum après une exposition à un ISRS/ISRN au cours du mois précédant l'accouchement. Bien qu'aucune étude n'ait porté sur le lien entre le traitement par la vortioxétine et l'hémorragie post-partum, il existe un risque potentiel à en juger par le mode d'action connexe (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux](#)).

Des études épidémiologiques sur l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAPPN) ont montré que l'emploi d'un ISRS pendant la grossesse, surtout en fin de grossesse, était associé à un risque accru d'HTAPPN. L'HTAPPN, dont la fréquence se situe à 1-2 naissance(s) vivante(s) sur 1000 dans la population générale, est associée à une morbidité néonatale appréciable. Une étude cas-témoin rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HTAPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HTAPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse (risque relatif approché [OR, pour *odds ratio*] : 6,1; IC à 95 % : 2,2; 16,8). Par ailleurs, une étude réalisée à partir des données du registre suédois des naissances sur 831 324 bébés nés entre 1997 et 2005 a révélé un risque d'HTAPPN environ 2 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS pendant le premier trimestre de leur grossesse (risque relatif : 2,4; IC à 95 % : 1,2; 4,3) et environ 4 fois plus élevé chez les femmes qui disaient avoir pris des ISRS non seulement pendant le premier trimestre, mais aussi vers la fin de leur grossesse (risque relatif : 3,6; IC à 95 % : 1,2; 8,3). Bien que le lien entre l'HTAPPN et la prise de vortioxétine n'ait été exploré dans aucune étude, ce risque ne peut être exclu vu le mode d'action du médicament (hausse du taux de sérotonine).

### 7.1.2 Allaitement

Les données obtenues chez l'animal indiquent que la vortioxétine ou ses métabolites sont passés dans le lait. Il faut s'attendre à ce que TRINTELLIX passe dans le lait maternel. Le risque pour le nourrisson ne pouvant être exclu, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par TRINTELLIX.

Il faut soit arrêter l'allaitement, soit mettre fin au traitement par TRINTELLIX ou y renoncer, et la décision doit être prise en fonction des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Selon les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de TRINTELLIX n'ont pas été établies par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Des essais cliniques comparatifs menés chez des enfants atteints d'un trouble dépressif majeur n'ont pas montré l'efficacité de TRINTELLIX et n'étaient pas son utilisation chez les moins de 18 ans atteints de

dépression. En général, le profil d'effets indésirables de la vortioxétine chez les enfants était semblable au profil observé chez les adultes, exception faite d'une incidence plus élevée de céphalées, de vomissements et d'événements liés aux douleurs abdominales, et chez les adolescents en particulier, d'une incidence plus élevée d'idées suicidaires et d'actes d'automutilation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques \(Enfants\)](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

Le traitement d'une personne âgée exige de la prudence, quel que soit le médicament, étant donné le risque accru de comorbidité et de traitements médicamenteux concomitants. Selon des données d'efficacité et d'innocuité provenant d'essais comparatifs avec placebo, un ajustement posologique est recommandé chez la personne âgée (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#); et [14.1 Essais cliniques par indication, Résultats des études](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur les effets indésirables de TRINTELLIX (bromhydrate de vortioxétine) ont été recueillies chez des patients d'âge adulte atteints de TDM dans le cadre d'un programme de recherche clinique ayant réuni plus de 6700 patients, dont 3460 ont reçu TRINTELLIX (5 à 20 mg/jour) lors d'essais comparatifs avec placebo de courte durée (maximum de 8 semaines). Pendant les essais cliniques, tous les groupes traités étaient comparables quant au sexe, à l'âge et à la race. L'âge moyen des patients était de 46 ans (18 à 88 ans); environ 67 % étaient des femmes et 33 %, des hommes.

Les nausées, la constipation et les vomissements ont été les effets indésirables observés le plus souvent chez les patients atteints d'un TDM qui recevaient TRINTELLIX pendant les essais comparatifs avec placebo d'une durée de 6 à 8 semaines (incidence  $\geq$  5 % et au moins deux fois plus élevée que sous placebo). Au sein de la population des essais de courte durée sur le TDM, les nausées ont été passagères (durée médiane de 9 à 16 jours) et d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas, mais elles ont entraîné l'abandon du traitement dans certains cas (voir ci-après). C'est pendant la première semaine de traitement qu'elles ont été les plus fréquentes. Environ 10 % des patients sous TRINTELLIX avaient des nausées au terme du traitement de 6 ou 8 semaines, comparativement à 2 % des patients sous placebo.

#### Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Lors des essais comparatifs avec placebo de courte durée (maximum de 8 semaines), les abandons motivés par un effet indésirable ont été plus fréquents sous TRINTELLIX (6,0 %) que sous placebo (4,0 %).

Les nausées ont été le motif le plus fréquent d'abandon du traitement pour cause d'effet indésirable. Lors des essais avec placebo de courte durée dans le TDM, l'incidence des nausées ayant conduit au retrait du médicament chez les patients qui recevaient TRINTELLIX à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg et à 20 mg s'élevait respectivement à 1,1 %, à 1,4 %, à 3,8 % et 3,3 %, comparativement à 0,3 % dans le groupe placebo. C'est pendant les premières semaines du traitement que les abandons pour cause de nausées ont été les plus nombreux.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

### Effets indésirables dans les essais cliniques sur le TDM

Le [Tableau 2](#) précise l'incidence des effets indésirables qui sont survenus pendant le traitement chez 3460 patients déprimés recevant TRINTELLIX à des doses variant entre 5 et 20 mg/jour lors des essais comparatifs avec placebo (durée maximale de 8 semaines). Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par TRINTELLIX et dont l'incidence était plus élevée chez les patients ayant reçu TRINTELLIX que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), version 14.1.

<b>Tableau 2</b>					
<b>INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES COURANTS*</b>					
<b>DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR, GROUPE DE 12 ESSAIS CLINIQUES DE COURTE DURÉE</b>					
<b>Appareil ou système / Effet indésirable</b>	<b>Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable</b>				
	<b>Placebo (n = 1968)</b>	<b>TRINTELLIX 5 mg/jour (n = 1157)</b>	<b>TRINTELLIX 10 mg/jour (n = 1042)</b>	<b>TRINTELLIX 15 mg/jour (n = 449)</b>	<b>TRINTELLIX 20 mg/jour (n = 812)</b>
Troubles digestifs					
Nausées	8,1	20,5	22,6	31,2	27,2
Diarrhée	5,5	6,6	5,4	9,4	5,5
Sécheresse buccale	5,6	6,4	5,5	6,0	6,5
Constipation	2,9	3,4	3,6	5,6	4,4
Vomissements	1,1	2,7	3,6	6,5	4,4
Dyspepsie	1,9	1,8	1,7	2,4	2,1
Flatulences	1,2	1,0	1,9	2,0	0,9
Gêne abdominale	1,1	1,4	0,6	2,0	1,6
Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration					
Fatigue	2,7	3,1	2,8	3,6	2,6
Infections et infestations					
Nasopharyngite	3,9	5,3	4,0	3,6	4,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit	1,0	2,1	0,7	0,7	1,6



<b>Tableau 2</b>					
<b>INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES COURANTS*</b>					
<b>DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR, GROUPE DE 12 ESSAIS CLINIQUES DE COURTE DURÉE</b>					
<b>Appareil ou système / Effet indésirable</b>	<b>Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable</b>				
	<b>Placebo (n = 1968)</b>	<b>TRINTELLIX 5 mg/jour (n = 1157)</b>	<b>TRINTELLIX 10 mg/jour (n = 1042)</b>	<b>TRINTELLIX 15 mg/jour (n = 449)</b>	<b>TRINTELLIX 20 mg/jour (n = 812)</b>
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs Arthralgies	0,9	0,9	0,9	1,8	1,1
Système nerveux Étourdissements Somnolence Sédation	5,3 2,3 0,6	5,5 3,3 1,2	5,2 2,9 0,5	7,1 2,7 1,3	6,3 3,3 1,5
Troubles psychiatriques Insomnie Rêves inhabituels	2,5 0,8	3,1 0,4	2,6 0,5	1,8 1,6	2,7 1,4
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Hyperhidrose Prurit généralisé	1,7 0,4	2,3 0,4	2,3 1,3	1,8 1,6	0,7 1,8
* Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par TRINTELLIX et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.					

### **Dysfonctions sexuelles chez les hommes et les femmes**

Les troubles psychiatriques ont souvent des répercussions sur le désir, la performance et la satisfaction sexuels, mais ces difficultés peuvent aussi être causées par les médicaments.

L'incidence des effets indésirables de nature sexuelle signalés spontanément a été faible et semblable à celle du groupe placebo lors des essais cliniques de courte et de longue durée sur la vortioxétine (5 à 20 mg/jour). Le [Tableau 3](#) montre l'incidence des effets indésirables de nature sexuelle signalés spontanément pendant les essais de courte durée avec placebo dans le TDM. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA, version 14.1.

<b>Tableau 3</b>		
<b>INCIDENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES DE NATURE SEXUELLE DANS UN GROUPE DE 12 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS AVEC PLACEBO DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR</b>		
Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	TRINTELLIX (5-20 mg) (n = 3460)	Placebo (n = 1968)
Diminution de la libido	0,7	0,6
Anomalie de l'orgasme	0,3	0,2
Anorgasmie	0,2	0,0
Perte de la libido	0,2	0,0
Perturbation de l'excitation sexuelle	< 0,1	0,0
Diminution de l'intensité de l'orgasme	< 0,1	< 0,1
Dysfonctions sexuelles	< 0,1	< 0,1
<u>Hommes seulement<sup>1</sup></u>		
Retard de l'éjaculation	0,5	0,1
Dysfonction érectile	0,3	0,4
Trouble de l'éjaculation	< 0,1	0,0
<u>Femmes seulement<sup>2</sup></u>		
Sécheresse vulvovaginale	< 0,1	0
<sup>1</sup> Dénominateur utilisé : hommes seulement (n = 1153 pour TRINTELLIX; n = 702 pour le placebo)		
<sup>2</sup> Dénominateur utilisé : femmes seulement (n = 2307 pour TRINTELLIX; n = 1266 pour le placebo)		

Lorsque le patient est libre de signaler ou non des effets indésirables de nature sexuelle, on présume que l'incidence de ceux-ci est sous-évaluée, en partie parce que c'est un sujet qui peut mettre mal à l'aise tant les patients que les médecins; c'est pour cette raison que l'échelle *Arizona Sexual Experiences Scale* (ASEX) a été utilisée prospectivement dans 7 études comparatives avec placebo de courte durée : 6 études regroupant des patients atteints d'un TDM et 1 étude regroupant des patients atteints d'anxiété généralisée.

L'échelle ASEX comporte cinq questions concernant les aspects suivants de la fonction sexuelle : 1) libido; 2) excitation ; 3) érection (homme) ou lubrification (femme); 4) capacité d'atteindre l'orgasme; et 5) satisfaction à l'égard de l'orgasme. Chacun des items est coté sur une échelle de 1 à 6, et le score est d'autant plus élevé que la dysfonction sexuelle est marquée. La dysfonction sexuelle était définie par l'un des résultats suivants sur l'échelle ASEX lors de deux rendez-vous consécutifs pendant l'étude : 1) score total  $\geq 19$ ; 2) score  $\geq 5$  pour n'importe lequel des items; 3) score  $\geq 4$  pour trois items ou plus. Le [Tableau 4](#) ci-dessous présente l'incidence des dysfonctions sexuelles apparues pendant le traitement chez les patients qui ne présentaient aucune dysfonction sexuelle au départ. Comparativement au placebo, TRINTELLIX a été associé à une incidence plus élevée de dysfonctions sexuelles apparues sous traitement selon l'échelle ASEX. Le médecin doit régulièrement demander à son patient s'il est aux prises avec des effets indésirables de nature sexuelle durant son traitement par TRINTELLIX.

**Tableau 4**  
**INCIDENCE (n/N)\* DES DYSFONCTIONS SEXUELLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT**  
**SELON L'ÉCHELLE ASEX**  
**DANS 7 ESSAIS CLINIQUES AVEC PLACEBO GROUPÉS**

	TRINTELLIX (5 mg)	TRINTELLIX (10 mg)	TRINTELLIX (15 mg)	TRINTELLIX (20 mg)	Placebo
<b>Femmes</b>	N = 65 22 %	N = 94 23 %	N = 57 33 %	N = 67 34 %	N = 135 20 %
<b>Hommes</b>	N = 67 16 %	N = 86 20 %	N = 67 19 %	N = 59 29 %	N = 162 14 %

\*Incidence calculée par le rapport entre le nombre de patients (= n) ayant présenté, selon l'échelle ASEX, des dysfonctions sexuelles apparues pendant le traitement lors de deux rendez-vous consécutifs et le nombre de patients (= N) qui ne présentaient aucune dysfonction sexuelle au départ.

### Symptômes de retrait

Les symptômes de retrait ont été évalués dans le cadre de 7 essais comparatifs avec placebo (6 de courte durée et 1 de longue durée) sur une période de 2 semaines après l'arrêt brutal du traitement par TRINTELLIX. Dans 4 des essais de courte durée (8 semaines), l'échelle DESS (*Discontinuation- Emergent Signs and Symptoms*) a également été utilisée. L'arrêt brutal du traitement par la vortioxétine a été associé à une fréquence accrue d'effets indésirables consécutifs à l'arrêt du traitement de même qu'à une fréquence accrue de signes et de symptômes énumérés dans l'échelle DESS, comparativement au placebo. Les symptômes les plus fréquents à l'arrêt du traitement ont été les suivants : céphalées, rêves/cauchemars plus fréquents, sautes d'humeur, tensions/raideurs musculaires, crises de colère soudaines, étourdissements/vertiges, et rhinorrhée. Le médecin doit suivre de près tout patient qui met fin à son traitement par TRINTELLIX et être à l'affût de symptômes de retrait.

Lorsque le traitement par TRINTELLIX prend fin, il est recommandé de diminuer la dose graduellement dans la mesure du possible plutôt que d'arrêter le traitement soudainement (voir [4.2.1 Arrêt du traitement](#)).

### Variations pondérales

TRINTELLIX n'a pas eu d'effet cliniquement important sur le poids corporel d'après la variation moyenne par rapport au poids de départ observée lors des essais comparatifs avec placebo de longue durée (24 à 64 semaines) et de courte durée (6 à 8 semaines). Lors d'un essai comparatif avec placebo de longue durée dans le TDM, des variations pondérales moyennes de +0,4 kg sous TRINTELLIX à 5 ou 10 mg/jour et de +0,1 kg sous placebo ont été notées. La proportion de patients qui affichaient un gain de poids  $\geq 7\%$  s'est établie à 6,5 % sous TRINTELLIX à 5 ou 10 mg/jour et à 5,8 % sous placebo. La proportion de patients qui

affichaient une perte de poids  $\geq 7\%$  s'est établie à 3,5 % sous TRINTELLIX à 5 ou 10 mg/jour et à 2,6 % sous placebo.

### **Paramètres cardiovasculaires**

La variation moyenne des signes vitaux (pouls, tension artérielle systolique et tension artérielle diastolique) par rapport aux valeurs de départ et le pourcentage de patients chez lesquels cette variation pouvait être cliniquement significative ont été comparés dans les groupes TRINTELLIX et placebo, constitués de patients souffrant de TDM. Les analyses n'ont révélé aucune variation cliniquement importante de la tension artérielle ni de la fréquence cardiaque sous l'effet du traitement par TRINTELLIX.

Dans un essai approfondi sur l'intervalle QTc mené avec randomisation, groupes parallèles, placebo et témoins positifs chez 340 volontaires sains, on a observé après 14 jours de traitement une variation de la tension artérielle (TA) systolique moyenne maximale de 2,8 mmHg (IC à 90 % : 0,7; 4,8) sous TRINTELLIX à 10 mg/jour et de 4,8 mmHg (IC à 90 % : 2,7; 7,0) sous TRINTELLIX à 40 mg/jour (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Électrocardiographie et hémodynamique](#)).

L'analyse groupée des études de courte durée dans le TDM a révélé que la TA systolique avait varié en moyenne, entre la première et la dernière évaluation, de -0,35 mmHg pour toutes les doses de vortioxétine combinées et de -1,0 mmHg pour le placebo. La dose de 20 mg de vortioxétine a, à elle seule, été associée à une variation moyenne de +0,35 mmHg. Dans une étude regroupant des patients âgés atteints d'un TDM, la variation moyenne de la TA systolique, entre la première et la dernière évaluation, a été de -1,1 mmHg sous vortioxétine et de -3,9 mmHg sous placebo. Lors des études de courte durée dans le TDM, la vortioxétine n'a pas été associée à une incidence accrue de variations individuelles de la TA qui pourraient être cliniquement significatives.

### **Tracés électrocardiographiques**

TRINTELLIX n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres de l'ECG, notamment les intervalles QT, QTc et PR et le complexe QRS, et n'a montré aucun potentiel arythmogène lors des essais cliniques. Lors d'un essai approfondi sur l'intervalle QTc mené avec randomisation, groupes parallèles, placebo et témoins positifs chez 340 volontaires sains, un traitement de 14 jours par TRINTELLIX à raison de 10 ou 40 mg/jour n'a pas eu pour effet d'allonger les intervalles QT/QTc, et aucun lien n'a été observé entre la concentration plasmatique et l'intervalle QTc.

Dans l'essai approfondi sur l'intervalle QTc chez des volontaires sains, le traitement par TRINTELLIX à raison de 10 ou 40 mg/jour a été associé après 14 jours de traitement à de légères diminutions de la fréquence cardiaque, plus précisément de -4,7 bpm (IC à 90 % : -6,8; -2,7) à la dose de 10 mg/jour et de -5,4 bpm (IC à 90 % : -7,4; -3,4) à la dose de 40 mg/jour (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Électrocardiographie et hémodynamique](#)).

L'analyse groupée des études de courte durée dans le TDM a révélé que la fréquence cardiaque mesurée à l'ECG avait varié en moyenne, entre la première et la dernière évaluation, de -0,06 bpm pour toutes les doses de vortioxétine combinées et de +0,9 bpm pour le placebo. La variation associée à chacune des doses a été de -0,02 (5 mg), -0,4 (10 mg), -0,24 (15 mg) et +0,38 (20 mg). Dans une étude regroupant des patients âgés atteints d'un TDM, la fréquence cardiaque mesurée à l'ECG a varié en moyenne, entre la première et la dernière évaluation, de -1,55 bpm sous vortioxétine et de -0,23 bpm sous placebo. Lors des études de courte durée

dans le TDM, la vortioxétine *n'a pas* été associée à une incidence accrue de variations individuelles de la fréquence cardiaque mesurée à l'ECG qui pourraient être cliniquement significatives.

### **Effets indésirables observés durant le traitement d'un TDM d'une durée d'au plus 64 semaines**

Le profil d'effets indésirables de TRINTELLIX au cours d'un essai de longue durée dans le TDM s'est révélé semblable au profil observé lors des essais de courte durée.

Les patients en rémission après avoir reçu en mode ouvert pendant 12 semaines un traitement par TRINTELLIX pour un TDM en phase aiguë ont fait l'objet d'un suivi dans le cadre d'une période à double insu avec placebo dont l'objectif était de repérer les rechutes (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)). Comme il avait été prévu que la période à double insu prendrait fin simultanément chez tous les patients, la durée du traitement variait entre un minimum de 24 semaines et un maximum de 64 semaines, selon le moment du recrutement. Pendant le traitement de longue durée à double insu, l'incidence globale des effets indésirables survenus sous traitement a été de 62 % dans le groupe TRINTELLIX et de 64 % dans le groupe placebo. Le [Tableau 5](#) montre l'incidence des effets indésirables apparus pendant le traitement chez 204 patients déprimés qui recevaient TRINTELLIX à raison de 5 ou 10 mg/jour pendant une période pouvant atteindre 24 à 64 semaines. Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par TRINTELLIX et dont l'incidence était plus élevée chez les patients ayant reçu TRINTELLIX que chez les patients ayant reçu un placebo. Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA, version 12,0.

<b>Tableau 5</b> <b>EFFETS INDÉSIRABLES DONT L'INCIDENCE ÉTAIT ≥ 2 %<sup>1</sup></b> <b>CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN TDM EN RÉMISSION QUI RECEVAIENT UN</b> <b>TRAITEMENT DE 24 À 64 SEMAINES À DOUBLE INSU<sup>2</sup></b>		
Effet indésirable	Pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable	
	TRINTELLIX 5 ou 10 mg (n = 204)	Placebo (n = 192)
Nausées	8,8	3,1
Gastroentérite	5,4	3,1
Douleurs abdominales	4,9	1,0
hautes	2,5	1,6
Insomnie	2,0	0,0
Sécheresse buccale	2,0	0,5
Toux	2,0	0,5
Asthénie	2,0	1,0
Syndrome pseudogrippal	2,0	0,5
Myalgies	2,0	0,5
Infection urinaire		

<sup>1</sup> Les effets indésirables inclus sont ceux qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par TRINTELLIX (5 ou 10 mg/jour) et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo.

<sup>2</sup> La durée médiane du traitement à double insu a été de 27 semaines dans le groupe placebo et de 28 semaines dans les groupes TRINTELLIX à 5 ou 10 mg/jour.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (Enfants)

#### Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques chez des enfants/adolescents atteints d'un trouble dépressif ou anxieux

Au total, 304 enfants âgés de 7 à 11 ans et 308 adolescents âgés de 12 à 17 ans, tous atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM), ont reçu de la vortioxétine dans le cadre de deux essais comparatifs avec placebo menés à double insu. En général, le profil d'effets indésirables de la vortioxétine chez les enfants était semblable au profil observé chez les adultes, exception faite d'une incidence plus élevée de céphalées, de vomissements et d'événements liés aux douleurs abdominales. Chez les adolescents, en particulier, une incidence plus élevée d'idées suicidaires et d'actes d'automutilation a été rapportée dans le groupe sous vortioxétine comparativement au groupe sous placebo. Les nausées, les céphalées et les vomissements ont été les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients sous vortioxétine des deux études.

La pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de la vortioxétine administrée à raison de 5 à 20 mg par jour ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique mené en mode ouvert chez 48 patients âgés de 7 à 17 ans qui avaient reçu un diagnostic de trouble dépressif ou anxieux.

Cet essai clinique comportait une période principale de 14 jours et une prolongation de 6 mois. Les effets indésirables dont l'incidence était  $\geq 10\%$  durant la période principale ou la prolongation ont été les céphalées, les nausées, la sédation, les douleurs abdominales hautes, la fatigue, les vomissements et la dysménorrhée. TRINTELLIX n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

On trouve ci-après les effets indésirables apparus chez moins de 1 % des patients traités par TRINTELLIX (5 à 20 mg/jour) lors des 12 essais comparatifs avec placebo de courte durée menés chez des patients déprimés. Sont exclus de cette liste les manifestations : 1) déjà mentionnées dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la monographie, 2) peu susceptibles d'avoir été causées par le médicament, 3) trop générales pour être pertinentes, 4) dont les répercussions cliniques ont été jugées non significatives ou 5) dont la fréquence était égale ou inférieure à la fréquence observée dans le groupe placebo.

Les effets indésirables signalés ont été classés selon le dictionnaire MedDRA, version 14.1. Les effets indésirables sont classés par système ou appareil et sont énumérés selon les critères suivants : les effets fréquents sont survenus chez au moins 1 patient sur 100, les effets non fréquents, chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000 et les effets rares, chez moins de 1 patient sur 1000.

#### **Examens diagnostiques**

*Non fréquents* : gain pondéral, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiographie, augmentation de la fréquence cardiaque, élévation des lipoprotéines de basse densité, élévation du cholestérol sanguin, élévation des triglycérides sanguins, élévation de la créatine phosphokinase sanguine, élévation des gamma-glutamyltransférases sanguines

*Rares* : élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation des enzymes hépatiques, élévation des transaminases

#### **Système nerveux**

*Non fréquents* : dysgueusie, léthargie, tremblements, myoclonies, hypersomnie, syndrome des jambes sans repos, déficit mnésique

*Rares* : agueusie, hyperactivité psychomotrice, convulsions, hyperréflexie, contractions musculaires involontaires, trouble sensoriel, fourmillements

#### **Troubles cardiaques**

*Non fréquents* : bradycardie sinusale, angine de poitrine

*Rare* : extrasystoles ventriculaires

#### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

*Non fréquents* : prurit, sueurs nocturnes, éruption cutanée, urticaire

*Rares* : dermatite allergique, psoriasis, éruption érythémateuse, irritation cutanée

#### **Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires**

*Non fréquents* : menstruations retardées, polyménorrhée, sensibilité mammaire

#### **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique**

*Rare* : leucopénie

### **Troubles digestifs**

*Non fréquents* : distension abdominale, gastrite, gêne épigastrique, hypersécrétion salivaire

*Rares* : stomatite aphteuse, éructation, glossite, selles irrégulières, chéilite, colite, hématochézie

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

*Non fréquent* : Déshydratation

*Rares* : hyperglycémie, dyslipidémie, intolérance au glucose, hypoglycémie

### **Troubles du système immunitaire**

*Rare* : hypersensibilité

### **Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration**

*Non fréquents* : gêne thoracique, malaise, douleurs thoraciques non cardiaques

### **Troubles hépatobiliaires**

*Rare* : anomalie de la fonction hépatique

### **Troubles oculaires**

*Non fréquents* : sécheresse oculaire, déficit visuel

*Rares* : diminution de l'acuité visuelle, corps flottants du vitré, douleur oculaire, mydriase (qui peut évoluer vers un glaucome à angle fermé aigu)

### **Troubles otiques et labyrinthiques**

*Non fréquent* : vertige

### **Troubles psychiatriques**

*Non fréquents* : tension, bruxisme, instabilité psychomotrice, impression d'irréalité, dépersonnalisation

*Rares* : tentative de suicide, insomnie matutinale, euphorie

### **Troubles rénaux et urinaires**

*Non fréquents* : urgence mictionnelle, nycturie

*Rare* : odeur anormale de l'urine

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

*Non fréquent* : bâillements

*Rares* : congestion des voies respiratoires, gorge sèche

### **Troubles vasculaires**

*Non fréquents* : hypertension, bouffées vasomotrices

*Rare* : hypotension

## **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Sans objet.

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables suivants ont été observés dans la pratique après l'homologation de TRINTELLIX. Comme ils ont été signalés spontanément au sein d'une population dont on



ignore la taille, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

### **Troubles du système endocrinien**

Hyperprolactinémie

### **Système gastro-intestinal**

Pancréatite aiguë

### **Troubles du système immunitaire**

Réaction anaphylactique

### **Troubles du système nerveux**

Toxicité sérotoninergique, céphalées

### **Troubles psychiatriques**

Agitation, agressivité

### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Œdème de Quincke

### **Troubles vasculaires**

Hémorragie (incluant contusions, ecchymoses, épistaxis, hémorragies gastro-intestinale ou vaginale)

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

##### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

(voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#))

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

La vortioxétine subit un métabolisme étendu, principalement par oxydation, puis glucuroconjugaison. *In vitro*, les isoenzymes CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 et CYP2B6 du cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme de la vortioxétine.

Médicaments métabolisés par la CYP2D6

La CYP2D6 est l'enzyme clé qui catalyse le métabolisme de la vortioxétine en son métabolite principal pharmacologiquement inactif, sous forme d'un acide carboxylique. La prudence

s'impose lorsque TRINTELLIX est administré conjointement avec des agents principalement métabolisés par la CYP2D6, à plus forte raison s'ils possèdent une marge thérapeutique étroite (voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)).

#### Médicaments à forte liaison protéique

*In vitro*, la vortioxétine s'est liée aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (> 99 %). Par conséquent, l'administration de TRINTELLIX à un patient recevant un autre médicament à forte liaison protéique pourrait donner lieu à une augmentation des concentrations libres de l'autre médicament, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables. Inversement, des médicaments à forte liaison protéique pourraient déplacer la vortioxétine liée aux protéines et entraîner des effets indésirables.

#### Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

L'administration concomitante de TRINTELLIX et d'un IMAO est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves apparentées à la toxicité sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)). L'administration concomitante d'un ISRS et d'un IMAO a été associée à des réactions indésirables graves, parfois mortelles, notamment : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, et altérations de l'état mental comme une agitation extrême progressant vers le delirium et le coma. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui avaient récemment mis fin à leur traitement par un ISRS et qui venaient d'amorcer un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'une toxicité sérotoninergique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques. TRINTELLIX ne doit pas être utilisé en association avec un IMAO (dont le linézolide, un antibiotique inhibant la monoamine oxydase de manière réversible et non sélective, ainsi que le bleu de méthylène, un IMAO) ni dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO. De même, au moins 21 jours doivent s'écouler entre l'arrêt d'un traitement par TRINTELLIX et le début d'un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Produits médicinaux sérotoninergiques

Compte tenu du mode d'action de TRINTELLIX et du risque de toxicité sérotoninergique, la prudence est de mise lorsque TRINTELLIX est administré en concomitance avec d'autres médicaments ou agents qui pourraient influencer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique, comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le lithium, le millepertuis, le dextrométhorphan et les opioïdes (incluant le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)). L'usage concomitant de TRINTELLIX et d'un IMAO (y compris le linézolide et le bleu de méthylène) est contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### Triptans (agonistes de la 5HT<sub>1</sub>)

Des cas de toxicité sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés chez des patients recevant à la fois un ISRS/IRSN et un triptan. Si l'usage concomitant de TRINTELLIX et d'un triptan est cliniquement justifié, il est conseillé de suivre le patient de près, surtout au début du traitement et lors des augmentations de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

#### Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (p. ex., AINS, AAS et autres anticoagulants)

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives hautes ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. On doit donc surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par TRINTELLIX (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux](#)).

### **Produits médicaux abaissant le seuil de déclenchement des crises convulsives**

Les antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques peuvent abaisser le seuil de déclenchement des crises convulsives. On doit donc se montrer prudent lorsqu'on les associe à d'autres produits médicaux abaissant ce seuil, p. ex. des antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), des neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), de la méfloquine, du bupropion et du tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Crises convulsives](#)).

### **Lithium et tryptophane**

On a signalé une intensification des effets lors de l'administration concomitante d'antidépresseurs aux propriétés sérotoninergiques et de lithium ou de tryptophane; l'usage concomitant de la vortioxétine avec ces produits commande donc la prudence.

### **Alcool**

L'administration concomitante de doses uniques de vortioxétine de 20 ou 40 mg et d'une dose unique de 0,6 g/kg d'éthanol à des volontaires sains n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la vortioxétine ou de l'éthanol ni n'a altéré la fonction cognitive de manière significative par rapport au placebo. La consommation d'alcool est toutefois déconseillée durant le traitement antidépresseur.

### **Autres médicaments agissant sur le SNC**

Le risque associé à l'utilisation concomitante de TRINTELLIX et d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central n'a pas été évalué systématiquement. La prudence est donc de mise si TRINTELLIX et ces médicaments doivent être administrés en concomitance.

## **9.3 Interactions médicament-comportement**

Cette information n'est pas disponible pour ce produit.

## **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les médicaments apparaissant dans le [Tableau 6](#) sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 6**  
**Interactions médicament-médicament**

	<u>Référence</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Bupropion	EC	L'exposition à la vortioxétine a été multipliée par 2,3, selon l'ASC, lors de l'administration de cette substance à raison de 10 mg/jour en concomitance avec du bupropion (puissant inhibiteur de la CYP2D6) à raison de 150 mg 2 fois/jour pendant 14 jours à des volontaires sains. L'incidence des effets indésirables a été plus élevée lors de l'ajout du bupropion à la vortioxétine que lors de l'ajout de la vortioxétine au bupropion.	Réduire la dose de vortioxétine de moitié advenant l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur de la CYP2D6 (p. ex. le bupropion, le cinacalcet, la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine) (voir <a href="#">4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Inhibiteurs du cytochrome P450</a> ).
Métaboliseurs lents CYP2D6	T	L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex. l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télitromycine, la néfazodone et de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH) et d'inhibiteurs de la CYP2C9 (p. ex. le fluconazole et l'amiodarone) à des métaboliseurs lents au niveau de la CYP2D6 n'a pas été étudiée comme telle.	Il y a lieu de penser que l'administration concomitante donnerait lieu à une exposition accrue à la vortioxétine chez ces patients et qu'il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie de la vortioxétine (voir <a href="#">10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Polymorphisme génétique (Métaboliseurs lents CYP2D6)</a> ).

**Tableau 6**  
**Interactions médicament-médicament**

	<u>Référence</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Rifampicine	EC	Après avoir traité des sujets sains par la rifampicine à 600 mg/jour (inducteur des isoenzymes CYP) pendant 10 jours, on leur a administré en concomitance une seule dose de 20 mg de vortioxétine : l'ASC de cette dernière a diminué de 72 %.	Selon la réponse du patient, un ajustement posologique de la vortioxétine pourra être envisagé advenant l'ajout d'un inducteur du cytochrome P450 à large spectre (p. ex. rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) à la vortioxétine (voir <a href="#">4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Inducteurs du cytochrome P450</a> ).
Lithium	EC	L'administration de vortioxétine à 10 mg/jour pendant 14 jours n'a pas eu d'effet clinique important chez des volontaires sains sous lithium et dont la lithiémie était à l'état d'équilibre.	L'usage de la vortioxétine en concomitance avec le lithium commande la prudence (Voir <a href="#">9.2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu des interactions médicamenteuses</a> )
Kétoconazole et fluconazole	EC	Après avoir traité des volontaires sains pendant 6 jours par le kétoconazole à 400 mg/jour (inhibiteur des CYP3A4/5 et de la glycoprotéine P) ou par le fluconazole à 200 mg/jour (inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5), on a ajouté une dose unique de vortioxétine : l'ASC de cette dernière a été multipliée par 1,3 et 1,5, respectivement.	Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de la vortioxétine.
Oméprazole	EC	Une dose unique de 40 mg d'oméprazole (inhibiteur de la CYP2C19) n'a pas eu d'effet inhibiteur sur la pharmacocinétique de doses multiples de vortioxétine chez des volontaires sains.	Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de la vortioxétine.

**Tableau 6**  
**Interactions médicament-médicament**

	<u>Référence</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Substrats de la CYP2C19 (oméprazole, diazépam), de la CYP3A4/5 (éthinyloestradiol, midazolam), de la CYP2B6 (bupropion), de la CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), de la CYP1A2 (caféine) ou de la CYP2D6 (dextrométhorphan e)	EC	L'administration de multiples doses de vortioxétine à des volontaires sains n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques de substrats connus de la CYP2C19 (oméprazole, diazépam), de la CYP3A4/5 (éthinyloestradiol, midazolam), de la CYP2B6 (bupropion), de la CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), de la CYP1A2 (caféine) et de la CYP2D6 (dextrométhorphan e).	Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de ces substrats.
Diazépam	EC	On n'a observé ni interaction pharmacodynamique significative ni déficit cognitif après l'administration concomitante de vortioxétine et d'une dose unique de diazépam de 10 mg.	Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de la vortioxétine.
Contraceptifs oraux	EC	Aucun effet significatif n'a été observé, par rapport au placebo, sur le taux des hormones sexuelles après l'administration concomitante d'un œstroprogestatif oral (30 µg d'éthinyloestradiol/ 150 µg de lévonorgestrel) pendant 21 jours.	Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie de la vortioxétine.

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la vortioxétine (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

L'usage concomitant d'antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques et de produits médicinaux renfermant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut accroître l'incidence des effets indésirables, y compris de la toxicité sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

## 9.7 Interactions médicament- tests de laboratoire

Interférence avec le dépistage urinaire de drogues

On a rapporté des cas de résultats faussement positifs au dépistage urinaire de la méthadone par une méthode immunoenzymatique chez des patients qui avaient pris de la vortioxétine. La prudence est de rigueur dans l'interprétation de résultats positifs au dépistage urinaire de drogues; et la confirmation du résultat positif par une autre technique d'analyse (p. ex., méthodes chromatographiques) doit être envisagée.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'effet antidépresseur de la vortioxétine est lié, croit-on, à la modulation de la neurotransmission sérotoninergique dans le SNC par les mécanismes suivants : inhibition du recaptage de la sérotonine (5-HT) au niveau du transporteur de la 5-HT (5-HTT) et activité au niveau de plusieurs récepteurs 5-HT humains, notamment une activité agoniste sur le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, une activité agoniste partielle sur le récepteur 5-HT<sub>1B</sub> et une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. On ne sait pas précisément dans quelle mesure chacune de ces cibles contribue à l'effet net de la vortioxétine ni quel est son mode d'action exact.

### 10.2 Pharmacodynamie

*In vitro*, la vortioxétine se fixe avec beaucoup d'affinité au transporteur de la 5-HT humaine (5-HTT) ( $K_i = 1,6$  nM) et inhibe le recaptage de la sérotonine ( $CI_{50} = 5,4$  nM). Elle se fixe avec une affinité moindre aux transporteurs de la noradrénaline humaine ( $K_i = 113$  nM) et de la dopamine humaine ( $K_i > 1000$  nM).

*In vitro*, la vortioxétine se fixe aux récepteurs humains 5-HT<sub>3</sub> ( $K_i = 3,7$  nM), 5-HT<sub>1A</sub> ( $K_i = 15$  nM), 5-HT<sub>7</sub> ( $K_i = 18$  nM), 5-HT<sub>1B</sub> ( $K_i = 33$  nM) et 5-HT<sub>1D</sub> ( $K_i = 54$  nM). La vortioxétine exerce une activité antagoniste sur les récepteurs humains 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> et 5-HT<sub>7</sub> ( $CI_{50}$  critique = 3,5 nM, 25 nM, et 450, respectivement), une activité agoniste partielle sur le récepteur humain 5-HT<sub>1B</sub> ( $CE_{50} = 120$  à 460 nM), et une activité agoniste sur le récepteur humain 5-HT<sub>1A</sub> ( $CE_{50} = 199$  nM). L'apport de ces activités à l'effet antidépresseur de la vortioxétine n'a pas été établi.

Chez l'humain, lors de deux études visant à quantifier, au moyen de la tomographie par émission de positons (TEP) et de ligands du 5-HTT (<sup>11</sup>C-MADAM ou <sup>11</sup>C-DASB), le degré d'occupation du 5-HTT dans le cerveau à diverses doses, le taux d'occupation moyen du 5-HTT a été d'environ 50 % à 5 mg/jour et 65 % à 10 mg/jour, et d'environ 80 % à 20 mg/jour dans les régions cérébrales pertinentes.

### 10.3 Pharmacocinétique

L'activité pharmacologique de la vortioxétine est liée à la molécule mère. La pharmacocinétique est linéaire et indépendante du temps dans l'éventail posologique étudié (2,5 à 60 mg/jour). Les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre en 2 semaines environ.

<b>Tableau 7</b> <b>RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE TRINTELLIX</b> <b>CHEZ DES HOMMES ADULTES, JEUNES ET EN SANTÉ</b>						
Moyenne	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	ASC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	ASC <sub>0-24 h</sub> (ng.h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
<b>Dose unique</b>						
10 mg (N = 6)	2,70	8,00	282	Sans objet	50,67 <sup>a</sup>	3697
20 mg (N = 6)	5,69	8,00	349	Sans objet	62,42	3871
<b>Doses multiples</b>						
20 mg (N = 6)	19,21	7,00	Sans objet	361	61,85	4340

<sup>a</sup>N = 5 pour la clairance

Après l'administration d'une dose unique de vortioxétine à des jeunes femmes adultes ainsi qu'à des personnes âgées (hommes et femmes), les paramètres pharmacocinétiques étaient généralement conformes aux valeurs obtenues chez les jeunes hommes adultes ([Tableau 7](#)). Après l'administration de doses multiples de vortioxétine, l'exposition à la vortioxétine a été plus forte chez des personnes âgées en santé que chez de jeunes adultes en santé. Chez les patients âgés, comparativement aux jeunes adultes, la C<sub>max</sub>, l'ASC<sub>0-24</sub> et la demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) étaient plus élevées, tandis que la clairance orale était plus faible (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#); et [10.3 Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

**Absorption :** La vortioxétine est bien absorbée, quoique lentement, après une administration par voie orale; le pic plasmatique est atteint en 7 à 11 heures. Après de multiples doses de 5, 10 et 20 mg/jour, on a obtenu une C<sub>max</sub> moyenne de 9 à 33 ng/mL. La biodisponibilité absolue est de 75 %. La nourriture n'a eu aucun effet observable sur les paramètres pharmacocinétiques.

**Distribution :** Le volume de distribution moyen (V<sub>ss</sub>) est de 2600 L, ce qui témoigne d'une distribution extravasculaire étendue. La vortioxétine se lie aux protéines plasmatiques dans une forte proportion (98-99 %), liaison qui semble indépendante de sa concentration plasmatique.

**Métabolisme :** La vortioxétine subit un métabolisme étendu, principalement par oxydation, puis glucuroconjugaison.

*In vitro*, les isoenzymes CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 et CYP2B6 du cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme de la vortioxétine. CYP2D6 est l'enzyme clé qui catalyse le métabolisme de la vortioxétine en son métabolite principal pharmacologiquement inactif, sous forme d'un acide carboxylique.

La vortioxétine n'a pas exercé d'effet inhibiteur sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 *in vitro*. Elle n'a pas non plus exercé d'effet inducteur sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8,



CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5 dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains en culture. *In vitro*, la vortioxétine n'est pas un substrat ni un inhibiteur du transporteur de la glycoprotéine P (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Élimination :** La demi-vie d'élimination et la clairance moyennes après l'administration par voie orale se chiffrent respectivement à 66 heures et à 33 L/h. Le métabolite inactif de la vortioxétine est excrété aux 2/3 environ dans l'urine, et le 1/3 environ est excrété dans les fèces. On ne retrouve qu'une quantité négligeable de vortioxétine inchangée dans l'urine.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** TRINTELLIX n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de changements comportementaux et émotifs, voire d'automutilation](#)).

Chez des enfants atteints d'un trouble dépressif majeur, la pharmacocinétique de la vortioxétine administrée par voie orale à raison de 5 à 20 mg 1 fois par jour a été caractérisée à l'aide de modèles populationnels utilisant les données d'une étude de pharmacocinétique (7 à 17 ans) et de deux études sur l'efficacité et l'innocuité (7 à 17 ans). La pharmacocinétique de la vortioxétine chez les enfants était semblable à celle observée chez les adultes.

- **Personnes âgées :** Chez des personnes âgées en santé ( $\geq 65$  ans;  $n = 20$ ), une exposition ( $C_{max}$  et ASC) jusqu'à 27 % plus élevée que chez de jeunes témoins adultes en santé ( $\leq 45$  ans) a été observée après l'administration de multiples doses de 10 mg/jour de vortioxétine. Les effets indésirables de nature digestive étaient plus fréquents chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées](#)).
- **Sexe :** L'exposition systémique est semblable chez les hommes et les femmes; il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie.
- **Polymorphisme génétique (Métaboliseurs lents CYP2D6) :** La concentration plasmatique de la vortioxétine était environ deux fois plus élevée chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides. L'exposition pourrait être plus élevée en présence de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 et de la CYP2C9 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)), et il pourrait alors y avoir lieu d'ajuster la posologie.
- **Origine ethnique :** Aucun ajustement posologique fondé sur la race ou l'ethnie n'est nécessaire. Ces caractéristiques n'ont pas eu d'effet apparent sur les paramètres pharmacocinétiques de la vortioxétine.
- **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de la vortioxétine a été comparée chez des sujets ( $N = 6$  à  $8$ ) atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement) et des volontaires sains. Après l'administration de doses de 10 mg (insuffisance hépatique légère ou modérée) ou de 5 mg (insuffisance hépatique sévère), l'aire sous la courbe (ASC) a varié de moins de 10 % en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, alors qu'en cas d'insuffisance hépatique sévère, l'ASC était 44 % plus élevée et la  $C_{max}$ , 24 % plus faible. L'état de la fonction hépatique ne requiert aucun ajustement de la dose, mais la

prudence s'impose (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale, évaluée selon la formule de Cockcroft-Gault (légère, modérée et sévère; n = 8 par groupe), a accru légèrement (jusqu'à 30 %) l'exposition à une dose unique de 10 mg de vortioxétine, par rapport à des témoins appariés en santé. Aucun ajustement posologique fondé sur la fonction rénale n'est nécessaire, mais la prudence s'impose (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Électrocardiographie et hémodynamique** :

Un essai mené à double insu avec randomisation, placebo et témoins positifs comportant 4 groupes parallèles de volontaires sains de sexe masculin a permis d'évaluer les effets de la vortioxétine sur les paramètres de l'ECG et la tension artérielle (TA) (N = 82/groupe de traitement). La vortioxétine a été évaluée à la dose thérapeutique de 10 mg 1 fois/jour pendant 14 jours et à la dose suprathérapeutique de 40 mg 1 fois/jour pendant 14 jours. Les données de l'ECG ont été évaluées à l'heure 0, de même que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16 et 23,5 heures après l'administration de la dose le 14<sup>e</sup> jour.

À la dose thérapeutique de 10 mg 1 fois/jour, par rapport au placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTcFm (QTcFm = QT +0,154 [1 – RR]) a été de 4,0 ms (IC à 90 % : 1,3; 6,7) à 4 heures. À la dose de 40 mg 1 fois/jour, par rapport au placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTcFm a été de 4,6 ms [IC à 90 % : 2,2; 7,1] à 4 heures. L'étude n'a fait ressortir aucun effet notable sur la durée de l'intervalle PR et du complexe QRS.

La vortioxétine a été associée à un léger effet chronotrope négatif. La variation moyenne maximale de la fréquence cardiaque a été de -4,7 bpm (IC à 90 % : -6,8; -2,7) pour la dose de 10 mg 1 fois/jour et de -5,4 bpm (IC à 90 % : -7,4; -3,4) pour la dose de 40 mg 1 fois/jour le 14<sup>e</sup> jour.

La vortioxétine a augmenté la TA systolique en position couchée. La variation moyenne maximale de la TA systolique a été de +2,8 mmHg (IC à 90 % : 0,7; 4,8) pour la dose de 10 mg 1 fois/jour et de +4,8 mmHg (IC à 90 % : 2,7; 7,0) pour la dose de 40 mg 1 fois/jour le 14<sup>e</sup> jour. L'étude n'a fait ressortir aucun effet notable sur la TA diastolique.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15-30 °C), à l'abri de l'humidité.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

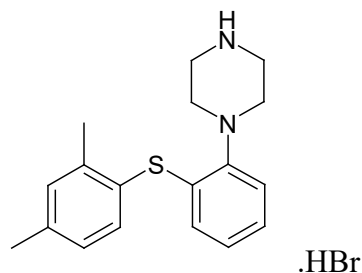
Nom propre : Bromhydrate de vortioxétine

Nom chimique : Bromhydrate de 1-[2-(2,4-diméthylphénylsulfanyl)-phényl]pipérazine

Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S, HBr

Masse moléculaire : 379,36 g/mole

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques: Le bromhydrate de vortioxétine est une poudre blanche à beige très pâle.

Il est légèrement soluble dans l'eau; à température ambiante, la solubilité de la base libre est d'environ 1,3 mg/mL, et le pH d'une solution saturée est de 5,5. À un pH de 7,4, la solubilité de la base libre est d'environ 50 µg/mL.

Point de fusion : 231 °C  
pKa : 9,1 ± 0,1 et 3,0 ± 0,2

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Trouble dépressif majeur

##### Essais de courte durée

Plus de 3000 patients ont été traités par TRINTELLIX (comprimé de bromhydrate de vortioxétine) dans le cadre d'essais de courte durée dans le TDM (jusqu'à 8 semaines), comme le montre le [Tableau 8](#).

L'efficacité de TRINTELLIX à 5, 10, 15 et 20 mg 1 fois/jour dans le traitement du TDM a été évaluée dans 10 essais comparatifs de courte durée menés à double insu avec placebo et randomisation chez des adultes, et 1 essai de courte durée avec placebo chez des personnes

âgées. Toutes les études regroupaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 75 ans (âge moyen de 43 à 47 ans), ambulatoires ou hospitalisés, qui répondaient aux critères du TDM selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV-TR). Au départ, le score MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) total était  $\geq 26$  dans sept études,  $\geq 30$  dans deux études et  $\geq 22$  dans une étude. Dans l'étude ciblant des personnes âgées, les patients avaient 65 ans ou plus (extrêmes : 64 et 88 ans), avaient présenté au moins un épisode dépressif majeur avant l'âge de 60 ans, avaient un score MADRS total  $\geq 26$  au départ et ne présentaient aucun déficit cognitif concomitant (score  $\geq 24$  au mini-examen de l'état mental durant la présélection). Environ les deux tiers des participants des études de courte durée étaient des femmes.

Toutes les études de courte durée étaient dotées d'un plan similaire. Les patients recevaient une dose fixe de TRINTELLIX, soit 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg, 1 fois/jour, pendant 6 ou 8 semaines (deux études de 6 semaines et neuf de 8 semaines). Six études, y compris celle qui regroupait des patients âgés, comportaient un groupe recevant un traitement de comparaison actif (un IRSN). Le principal paramètre d'évaluation était la variation moyenne entre le score initial et le score à 6 ou à 8 semaines sur l'échelle MADRS (sept études) ou l'échelle de dépression de Hamilton à 24 items (HAM-D<sub>24</sub>) (quatre études). Cinq études chez l'adulte ont été menées dans des pays autres que les États-Unis (hors É.-U.) et les cinq autres, uniquement aux É.-U. L'étude réalisée chez des patients âgés a été menée à la fois aux É.-U. et hors É.-U.

## Résultats des études

L'efficacité de TRINTELLIX à 5, 10, 15 et 20 mg 1 fois/jour a été démontrée dans au moins un essai mené à double insu avec placebo et randomisation visant à évaluer une dose fixe sur une période de 6 ou 8 semaines (y compris l'étude réalisée chez des personnes âgées); l'efficacité a été déterminée par l'amélioration du paramètre principal (variation entre le score initial et le score à 6 ou 8 semaines selon l'échelle MADRS ou HAM-D<sub>24</sub>). Parmi les essais menés hors É.-U., deux ont objectivé l'efficacité des doses de 5 et 10 mg de TRINTELLIX et un essai a objectivé celle des doses de 15 et 20 mg. L'efficacité de la dose de 20 mg de TRINTELLIX a été démontrée dans deux études menées aux É.-U. Dans l'étude menée chez des personnes âgées, dont les participants venaient des É.-U. et d'autres pays (majoritairement hors É.-U.), l'efficacité de la dose de 5 mg a été démontrée ([Tableau 8](#)). Moins de 100 patients âgés ayant participé aux études de courte durée chez des adultes ont reçu TRINTELLIX à une dose supérieure à 5 mg/jour.

Dans les études où l'on a prouvé une amélioration significative du paramètre principal, TRINTELLIX a également été associé à une amélioration significative – par rapport au placebo – des paramètres secondaires majeurs d'évaluation de l'efficacité, notamment la proportion de répondeurs (réponse : diminution  $> 50\%$  du score MADRS à 6 ou 8 semaines, par rapport au score initial) et la proportion de patients en rémission (rémission : obtention d'un score MADRS total  $< 10$  à 6 ou 8 semaines, et amélioration globale selon l'échelle CGI-I [*Clinical Global Impression – Improvement*] à 8 semaines).

**Tableau 8. Variation du score MADRS ou du score HAM-D<sub>24</sub> à 6 ou 8 semaines lors des études de courte durée dans le TDM, par rapport au score initial**

N° de l'étude [paramètre principal]	Groupe de traitement	Nbre de patients	Score initial moyen (écart-type)	Variation moyenne vs score initial selon la MMC (erreur type)	Différence moyenne par rapport au placebo selon la MMC (IC à 95 %)	Valeur de p
<b>Étude 1<sup>a,c</sup></b> [MADRS] Hors É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	108	34,1 (2,6)	-20,4 (1,0)	-5,9 (-8,6; -3,2)	< 0,0001 < 0,0001
	TRINTELLIX – 10 mg	100	34,0 (2,8)	-20,2 (1,0)	-5,7 (-8,5; -2,9)	
	Placebo	105	33,9 (2,7)	-14,5 (1,0)		
<b>Étude 2<sup>b,c</sup></b> [MADRS] Hors É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	155	32,7 (4,8)	-16,5 (0,8)	-1,7 (-3,9; 0,5)	n.s.
	TRINTELLIX – 10 mg	151	31,8 (3,9)	-16,3 (0,8)	-1,5 (-3,7; 0,7)	
	Placebo	145	31,7 (4,3)	-14,8 (0,8)		
<b>Étude 3<sup>b,d</sup></b> [HAM-D <sub>24</sub> ] Hors É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	139	32,2 (5,0)	-15,4 (0,7)	-4,12 (-6,2; -2,1)	< 0,001 < 0,001
	TRINTELLIX – 10 mg	139	33,1 (4,8)	-16,2 (0,8)	-4,9 (-7,0; -2,9)	
	Placebo	139	32,7 (4,4)	-11,3 (0,7)		
<b>Étude 4<sup>b,d</sup></b> [MADRS] Hors É.-U.	TRINTELLIX – 15 mg	149	31,8 (3,4)	-17,2 (0,8)	-5,5 (-7,7; -3,4)	< 0,0001 < 0,0001
	TRINTELLIX – 20 mg	151	31,2 (3,4)	-18,8 (0,8)	-7,1 (-9,2; -5,0)	
	Placebo	158	31,5 (3,6)	-11,7 (0,8)		
<b>Étude 5<sup>b,e</sup></b> [MADRS] Hors É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	142	31,6 (3,7)	-14,6 (0,8)	-0,6 (-3,3; 2,0)	n.s.
	TRINTELLIX – 10 mg	147	31,8 (4,0)	-15,7 (0,8)	-1,7 (-4,3; 0,9)	
	TRINTELLIX – 20 mg	149	31,7 (3,7)	-15,8 (0,8)	-1,8 (-4,4; 0,8)	
	Placebo	150	31,6 (3,6)	-13,9 (0,8)		
<b>Étude 6<sup>a,c</sup></b> [HAM-D <sub>24</sub> ] É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	292	32,7 (5,4)	-14,6 (0,7)	-0,74 (-2,5; 1,0)	n.s.
	Placebo	286	32,1 (5,5)	-13,9 (0,7)		
<b>Étude 7<sup>b,c</sup></b> [HAM-D <sub>24</sub> ] É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	153	29,8 (5,6)	-11,1 (0,7)	-0,6 (-2,6; 1,5)	n.s.
	Placebo	149	29,5 (6,1)	-10,5 (0,8)		
<b>Étude 8<sup>b,d</sup></b> [MADRS] É.-U.	TRINTELLIX – 15 mg	145	31,9 (4,1)	-14,3 (0,9)	-1,5 (-3,9; 0,9)	n.s. 0,023
	TRINTELLIX – 20 mg	147	32,0 (4,4)	-15,6 (0,9)	-2,8 (-5,1; -0,4)	
	Placebo	153	31,6 (4,2)	-12,8 (0,8)		
<b>Étude 9<sup>b,d</sup></b> [MADRS] É.-U.	TRINTELLIX – 10 mg	154	32,3 (4,5)	-13,0 (0,8)	-2,2 (-4,5; 0,1)	n.s. 0,002
	TRINTELLIX – 20 mg	148	32,5 (4,3)	-14,4 (0,9)	-3,6 (-5,9; -1,4)	
	Placebo	155	32,0 (4,0)	-10,8 (0,8)		

N° de l'étude [paramètre principal]	Groupe de traitement	N <sup>bre</sup> de patients	Score initial moyen (écart-type)	Variation moyenne vs score initial selon la MMC (erreur type)	Différence moyenne par rapport au placebo selon la MMC (IC à 95 %)	Valeur de p
Étude 10 <sup>b, d</sup> [MADRS] É.-U.	TRINTELLIX – 10 mg	143	34,1 (4,1)	-13,7 (1,1)	-0,79 (-3,7; 2,1)	n.s.
	TRINTELLIX – 15 mg	142	33,7 (4,5)	-13,4 (1,1)	-0,5 (-3,4; 2,5)	
	Placebo	149	33,4 (4,5)	-12,9 (1,0)		
Étude 11 <sup>*b, c</sup> (patients âgés) [HAM-D <sub>24</sub> ] Hors É.-U. et É.-U.	TRINTELLIX – 5 mg	155	29,2 (5,0)	-13,7 (0,7)	-3,3 (-5,3; -1,3)	0,0011
	Placebo	145	29,4 (5,1)	-10,3 (0,8)		

\*Comportait un groupe recevant un traitement de comparaison actif

<sup>a</sup> Durée de 6 semaines

<sup>b</sup> Durée de 8 semaines

<sup>c</sup> Modèle de l'analyse principale : analyse de covariance (ANCOVA) avec report en aval de la dernière observation (RADO), utilisant le traitement et le centre comme facteurs et le score initial comme covariable.

<sup>d</sup> Modèle de l'analyse principale : modèle mixte pour les mesures répétées (MMRM) avec cas observés; score initial comme covariable.

<sup>e</sup> Modèle principal de l'analyse : ANCOVA, sans prise en compte du centre comme covariable; résultats présentés pour une analyse *post hoc* reposant sur le modèle ANCOVA, avec le centre comme covariable.

IC : intervalle de confiance; MMC : moyenne calculée selon la méthode des moindres carrés; n.s.: non significatif.

### Maintien de l'effet à long terme

L'efficacité de TRINTELLIX quant au maintien de l'effet antidépresseur a été évaluée dans le cadre d'un essai mené en mode ouvert hors É.-U. chez des adultes atteints d'un TDM qui avaient déjà répondu en phase aiguë à un traitement de 12 semaines par TRINTELLIX. Les patients de cette étude, âgés de 18 à 75 ans, étaient hospitalisés ou ambulatoires, répondaient aux critères du TDM selon le DSM-IV-TR et avaient au départ un score MADRS total  $\geq 26$ .

Au cours des 2 premières semaines de la période ouverte de 12 semaines, les patients en phase aiguë recevaient TRINTELLIX à 5 mg/jour. Entre la 3<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine, la dose pouvait être portée à 10 mg/jour et, au besoin, être ramenée à 5 mg/jour. Entre la 8<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine, la dose restait inchangée à 5 mg/jour ou à 10 mg/jour. Les patients qui répondaient au critère de rémission (score MADRS total  $\leq 10$ ) à la 10<sup>e</sup> et à la 12<sup>e</sup> semaine ont été randomisés de façon à recevoir un placebo ou TRINTELLIX (1:1) à la dose qu'ils recevaient au terme de la période ouverte, et ils faisaient alors l'objet d'un suivi à double insu de 24 à 64 semaines visant à repérer les rechutes. Le paramètre principal était l'intervalle sans rechute au cours des 24 premières semaines de la période à double insu. La rechute se définissait par un score MADRS total  $\geq 22$  ou par un effet du traitement jugé insatisfaisant (manque d'efficacité) par le chercheur pendant la période à double insu.

Un essai a montré que l'efficacité antidépressive se maintenait. Les patients – en rémission (score MADRS total  $\leq 10$ ) durant les 2 dernières semaines d'un traitement ouvert de 12 semaines par TRINTELLIX (5 ou 10 mg/jour) – ont été randomisés de façon à recevoir TRINTELLIX ou un placebo, puis on les a observés pendant une phase à double insu d'au

moins 24 semaines (24 à 64 semaines) afin de repérer les rechutes. Avant la randomisation, une dose fixe de 5 mg/jour ou de 10 mg/jour de TRINTELLIX avait été administrée pendant au moins les 4 dernières semaines de la période ouverte. Chez environ 70 % des patients randomisés, la dose de TRINTELLIX à la fin de la période ouverte et durant la période à double insu était de 10 mg/jour. TRINTELLIX s'est montré supérieur ( $p = 0,004$ ) au placebo pour le paramètre principal – soit l'intervalle sans rechute du TDM au cours des 24 premières semaines de la période à double insu – avec un taux de risque (HR, pour hazard ratio) de 2,0; autrement dit, le risque de rechute était 2 fois plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe TRINTELLIX.

### Études en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de TRINTELLIX ont été évaluées dans le cadre de deux études de 8 semaines, comparatives avec placebo et agent actif, randomisées et menées à double insu chez des enfants atteints d'un TDM, l'une chez des patients de 7 à 11 ans (N = 540 patients randomisés) et l'autre chez des patients de 12 à 17 ans (N = 616 patients randomisés). Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité des deux études était la variation à 8 semaines, par rapport aux valeurs initiales, du score CDRS-R (*Children's Depression Rating Scale-Revised*) total. L'échelle CDRS-R évalue la sévérité de la dépression et l'évolution des symptômes dépressifs chez les enfants et les adolescents atteints de dépression. TRINTELLIX ne s'est révélé supérieur au placebo dans aucune des deux études.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

Un programme complet d'études toxicologiques allant des études à dose unique jusqu'à 26 ou 52 semaines à doses répétées d'études de toxicité, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction a été mené pour la vortioxétine.

#### Toxicité d'une dose unique/aiguë

La toxicité aiguë d'une dose unique de vortioxétine administrée par voie orale est relativement faible, la dose maximale tolérée (DMT) s'élevant à 300 et 500 mg/kg chez la souris et le rat, respectivement. Les signes cliniques consistaient en une sensibilité marquée au toucher et à toute perturbation, une tachypnée et l'apparition de taches brunes sur le pourtour du museau chez des rats ayant reçu une dose de 500 mg/kg. Chez la souris, on a observé des tremblements, une sensibilité au toucher, un ptosis et une hypoactivité après l'administration de doses atteignant 200 et 300 mg/kg de même qu'une respiration rapide, bruyante et difficile, une incoordination, une démarche instable, une posture inclinée, une salivation et une hyperactivité après l'administration de doses de 400 et 500 mg/kg. Lorsque ces mêmes doses étaient administrées en deux doses à 1 heure d'intervalle ( $2 \times \geq 200$  mg/kg), les signes cliniques ont été plus sévères – on a notamment observé des convulsions –, et ont entraîné la mort ou nécessité l'euthanasie des rats moribonds.

On n'a pas réalisé d'études en bonne et due forme sur la toxicité aiguë chez d'autres animaux que les rongeurs. Dans une étude sur la DMT menée chez des chiens recevant une dose de 25 mg/kg/jour pendant 1 semaine, les principaux signes cliniques de toxicité ont été une

salivation, des vomissements, des contractions des muscles abdominaux, des selles molles/liquides, un manque d'entrain, une sédation, la raideur du corps et/ou des pattes, la dilatation des pupilles, une perte de poids et une consommation moindre d'aliments.

#### Toxicité de doses multiples

Lors des études sur la toxicité générale de la vortioxétine menées chez la souris, le rat et le chien, les effets cliniques ont touché principalement le SNC. Une salivation sporadique est survenue en général à toutes les doses chez le rat et aux doses élevées chez le chien. Chez le chien, la dilatation des pupilles et une réponse pupillaire anormale ont été les principaux effets cliniques observés à toutes les doses ( $\geq 3,75$  mg/kg/jour), vraisemblablement en raison de l'activité pharmacologique de la vortioxétine. Les signes cliniques plus sévères chez le chien – généralement observés à des doses plus fortes dans l'étude de 13 semaines – étaient les suivants : hyperactivité, démarche instable ou anormale, prostration, miction excessive et agitation, de même que convulsions chez un chien à la dose de 10 mg/kg/jour et à celle de 15 mg/kg/jour. Bien qu'aucune convulsion n'ait été observée à la dose de 7,5 mg/kg/jour, laquelle correspondait à une marge de sécurité  $\geq 5$  par comparaison à l'exposition systémique [ $C_{max}$ ] avec la DMRH de 20 mg/jour, l'un des épisodes de convulsions chez le chien ayant reçu 10 mg/kg/jour est survenu 23 heures après l'administration de la dose, lorsque la concentration de la vortioxétine et celle de son métabolite étaient probablement faibles.

Les seuls organes cibles ayant été l'objet d'effets toxiques ont été les reins (rat mâle) et le foie (souris et rat); ces effets, résultant principalement de l'obstruction des tubules rénaux et des canaux biliaires par des matières cristallines issues de la vortioxétine, sont peu susceptibles de se produire chez l'humain aux doses thérapeutiques. Les observations susmentionnées ont été signalées à des expositions supérieures à celles qui résultent d'une utilisation thérapeutique et sont donc considérées comme de faible risque chez l'humain. Chez le rat, les altérations rénales suivantes ont été observées à la dose de 80 mg/kg/jour (40 mg/kg 2 fois/jour) avec une exposition systémique ( $ASC_{0-24h}$ ) à la dose sans effet observable (DSEO) (40 mg/kg/jour) correspondant à 7 fois celle de la DMRH : matières cristallines dans les tubes/papilles/glomérules, basophilie tubulaire/hyperplasie de régénération, dilatation des tubes collecteurs, dilatation tubulaire, nécrose/raccourcissement des papilles, hyperplasie de l'épithélium pelvien et/ou papillaire, inflammation tubulaire et/ou papillaire et fibrose interstitielle ou glomérulonéphrite.

Dans l'étude de 26 semaines sur la toxicité hépatobiliaire chez le rat, les effets suivants ont été observés à 40 mg et 80 mg/kg/jour [20 et 40 mg/kg 2 fois/jour, respectivement] : matières cristallines dans les canaux biliaires, hyperplasie des canaux biliaires et péricholangite); la DSEO était de 20 mg/kg/jour (10 mg/kg 2 fois/jour), correspondant à une exposition systémique ( $ASC_{0-24}$ ) 1,6 et 2,3 fois plus élevée que l'exposition associée à la DMRH chez les rats mâles et femelles, respectivement. Les chercheurs ont aussi observé une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocellulaire et une nécrose hépatocellulaire focale, généralement aux mêmes doses. Chez le chien, on n'a observé aucun effet rénal ou hépatique comparable, quelle qu'ait été la dose.

#### **Cancérogénicité :**

On a administré par voie orale, pendant 2 ans, des doses de vortioxétine atteignant 50 et 100 mg/kg/jour à des souris CD-1 (mâles et femelles, respectivement) et des doses atteignant 40 et 80 mg/kg/jour à des rats Wistar (20 et 40 mg/kg 2 fois/jour, mâles et femelles, respectivement). Ces doses administrées aux deux espèces représentaient, respectivement, environ 12, 24, 20 et 39 fois la DMRH de 20 mg/m<sup>2</sup>/jour pour une surface corporelle.



On considère que la vortioxétine n'expose pas l'humain à un risque important de cancérogénicité. L'incidence légèrement accrue de carcinomes hépatocellulaires observée chez les souris mâles ayant reçu une forte dose (50 mg/kg/jour) et chez les rats mâles et femelles ayant reçu une forte dose (40 et 80 mg/kg/jour, respectivement) a été attribuée à une hépatotoxicité chronique, laquelle n'existe pas chez l'humain. Chez le rat, l'augmentation de l'incidence des adénomes polypoïdes bénins du rectum était statistiquement significative chez les femelles à 39 fois la DMRH, mais pas à 15 fois la DMRH. On considère que ces adénomes sont liés à l'inflammation de la muqueuse et à l'hyperplasie du côlon et possiblement à l'exacerbation d'un effet du véhicule (hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine) utilisé dans le cadre de l'étude. La faible augmentation statistiquement significative de l'incidence des sarcomes histiocytaires que l'on a observée uniquement chez les rats mâles recevant la forte dose (40 mg/kg/jour) a été considérée comme accidentelle. L'augmentation dose-dépendante de l'incidence des hémangiomes dans les ganglions mésentériques de mâles recevant des doses de 14 et 40 mg/kg/jour était aussi accidentelle selon toutes probabilités, puisqu'on n'a pas observé d'incidence accrue des hémangiosarcomes et des tumeurs vasculaires chez les femelles ni dans d'autres tissus chez les rats, dont l'espèce est généralement plus vulnérable au développement de tumeurs vasculaires.

#### **Génotoxicité :**

La vortioxétine ne s'est pas montrée génotoxique ni *in vitro* ni *in vivo* lors d'une batterie de tests courants, à savoir une épreuve de mutagénicité bactérienne, une épreuve cytogénétique *in vitro* sur lymphocytes de sang périphérique humain et un test du micronoyau sur moelle osseuse réalisé *in vivo* chez le rat mâle exposé à des concentrations plasmatiques ( $C_{max}$ ) de vortioxétine jusqu'à 44 fois plus élevées que l'exposition atteinte chez l'humain recevant la DMRH, à savoir 20 mg/jour.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

La vortioxétine n'a pas eu d'effet sur la fertilité, la performance d'accouplement, les organes reproducteurs ni la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes chez le rat à des doses atteignant 120 mg/kg/jour (60 mg/kg 2 fois/jour) et correspondant à des concentrations plasmatiques de 24 et 17 fois celles de la DMRH. La vortioxétine n'a pas été tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses atteignant 160 et 60 mg/kg/jour, respectivement (80 et 30 mg/kg, 2 fois/jour). Toutefois, on a observé une toxicité pour la reproduction, plus précisément des effets sur le poids fœtal et un retard d'ossification, chez le rat, à  $\geq 30$  mg/kg/jour ( $\geq 15$  mg/kg 2 fois/jour), la concentration plasmatique associée à la DSEO de 10 mg/kg/jour (5 mg/kg 2 fois/jour) correspondant à environ 6 fois la  $C_{max}$  associée à la DMRH, à savoir 20 mg/jour. Des retards de développement similaires ont été observés chez le lapin à une exposition subthérapeutique.

Lors d'une étude prénatale et postnatale menée chez le rat, la vortioxétine a été associée à une mortalité accrue des petits, à un gain de poids corporel moindre et à un retard de développement des ratons à des doses non toxiques pour la mère et correspondant à des expositions systémiques semblables à l'exposition obtenue chez l'humain traité à raison de 20 mg/jour de vortioxétine (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Des substances issues de la vortioxétine ont été retrouvées dans le lait de rates allaitantes (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

Lors d'études réalisées chez de jeunes rats, toutes les constatations liées au traitement par la vortioxétine étaient conformes aux observations faites chez les animaux adultes.

**Toxicologie particulière :**

## Immunotoxicité

Une évaluation immunotoxicologique, réalisée chez le rat Han Wistar dans le cadre d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de la vortioxétine assortie d'une période de récupération de 4 semaines, n'a mis en lumière aucune réaction immunotoxicologique d'après l'immunophénotypage lymphocytaire et le test d'activation des cellules tueuses naturelles (NK).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PrTRINTELLIX<sup>MD</sup> Comprimés de vortioxétine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Trintellix et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Trintellix.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux :

- Quand vous commencerez à prendre Trintellix ou que votre dose sera modifiée, il se peut que vous vous sentiez moins bien plutôt que mieux. Des sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité peuvent apparaître ou s'aggraver.
- Durant votre traitement par Trintellix, il est important que vous discutiez régulièrement avec votre professionnel de la santé pour qu'il sache comment vous vous sentez. Il vous suivra étroitement afin de repérer l'apparition ou l'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez Trintellix.
- Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un proche ou à un ami. Invitez-le à lire ce dépliant. Vous pourriez aussi lui demander de vous avertir :
  - s'il perçoit une aggravation de votre état, ou
  - s'inquiète d'un changement dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou que vous observez un changement dans votre comportement, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre votre médicament car Trintellix met du temps à agir.

##### Automutilation ou suicide :

- Les antidépresseurs, comme Trintellix, peuvent augmenter le risque de pensées ou de gestes suicidaires.
- Si vous songez à vous faire du mal ou à vous tuer à n'importe quel moment, contactez votre professionnel de la santé ou allez à un hôpital immédiatement. De cette façon, il vous suivra plus étroitement pendant que vous êtes dans cette situation.

##### Pour quoi Trintellix est-il utilisé?

Trintellix est utilisé pour le traitement de la dépression chez les adultes (18 ans ou plus). Trintellix permet de soulager les symptômes de la dépression, p. ex. :

- sentiment de tristesse
- sentiment d'agitation
- irritabilité
- changement de l'appétit ou du poids
- difficulté à se concentrer ou à dormir
- sentiment de fatigue
- maux de tête
- maux et douleurs inexplicables

##### Comment Trintellix agit-il?

Trintellix appartient à un groupe de médicaments appelés « antidépresseurs ». On croit qu'il agit en corrigeant le déséquilibre de la sérotonine dans le cerveau, ce qui pourrait aider à atténuer les

symptômes émotionnels et physiques de la dépression.

### **Quels sont les ingrédients dans Trintellix?**

Ingrédients médicinaux : bromhydrate de vortioxétine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E 171), glycolate d'amidon sodique (type A), hydroxypropylcellulose, hypromellose, Macrogol 400, mannitol, oxyde de fer jaune (10 mg et 15 mg) et/ou oxyde de fer rouge (5 mg, 15 mg et 20 mg), stéarate de magnésium.

### **Trintellix est disponible sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés : 5 mg (rose), 10 mg (jaune), 15 mg (orange) ou 20 mg (rouge).

### **Ne prenez pas Trintellix si :**

- vous êtes allergique à la vortioxétine ou à tout autre ingrédient de Trintellix.
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)
  - Si vous n'êtes pas certain de prendre un IMAO, consultez votre médecin ou pharmacien.
  - Exemples d'IMAO : phénelzine, tranlycypromine, moclobémide, sélégiline, rasagiline, linézolide (antibiotique) ou bleu de méthylène (colorant utilisé lors de certaines interventions chirurgicales).
  - Si vous avez arrêté de prendre un IMAO au cours des 14 derniers jours, commencez à prendre Trintellix seulement quand le médecin vous dira de le faire.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Trintellix, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez déjà eu la moindre réaction allergique à des médicaments, à des aliments, etc.;
- avez le moindre problème médical, y compris des antécédents de crises convulsives, de maladie du foie, de maladie du rein ou de problèmes cardiaques;
- prenez ou avez pris des médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) ou tout produit naturel ou à base de plantes au cours des 14 derniers jours;
- souffrez ou avez déjà souffert de glaucome ou présentez une élévation de la pression dans les yeux;
- avez des antécédents personnels ou familiaux de trouble maniaque ou bipolaire;
- êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- si vous allaitez;
- faites des bleus facilement ou avez tendance à saigner, ou si l'on vous a dit que vous avez un faible nombre de plaquettes;
- avez un faible taux de sodium dans le sang selon ce que l'on vous a dit;
- prenez des médicaments qui peuvent nuire à la coagulation et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine), l'acide acétylsalicylique (AAS – aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- avez un âge avancé, avez eu récemment une fracture ou si l'on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose (os qui cassent facilement) ou que vous avez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- consommez ou avez déjà consommé des drogues.

**Trintellix ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.**

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### **Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux**

Le traitement par Trintellix ou tout autre type d'antidépresseur est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication avec le médecin traitant et que ce dernier sait vraiment comment vous vous sentez. Il serait peut-être bon de parler de votre dépression à un membre de la famille ou à un ami proche. Vous pourriez lui demander de vous avertir s'il pense que votre état s'aggrave ou s'il s'inquiète d'un changement dans votre comportement.

Lorsque vous commencerez à prendre un médicament tel que Trintellix ou que le médecin en ajustera la dose, il se pourrait que vous vous sentiez moins bien plutôt que mieux. Votre médecin vous surveillera de près. Vous pourriez :

- ressentir une agitation, une colère, une agressivité ou une nervosité ou avoir la mèche courte (ces problèmes peuvent être nouveaux ou être déjà présents mais aggravés). **Si cela se produit, parlez-en à votre médecin.**
- avoir des idées suicidaires ou avoir envie de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres personnes. Les idées et comportements suicidaires peuvent survenir surtout si vous avez déjà eu l'idée de vous faire du mal à vous-même par le passé. Les idées et comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel âge, mais sont plus probables chez les 18 à 24 ans. Si cela vous arrive, **consultez immédiatement pour obtenir une aide médicale.** Ne prenez PAS vous-même la décision d'arrêter de prendre Trintellix.

#### **Arrêt du traitement :**

Si vous arrêtez soudainement de prendre Trintellix, vous pourriez avoir des symptômes de retrait. Si votre médecin vous recommande d'arrêter de prendre Trintellix, il en diminuera la dose graduellement, ce qui pourrait aider à atténuer les symptômes de retrait, p. ex. :

- étourdissements, mal de tête, nez qui coule
- transpiration ou impression d'avoir la grippe
- rêves/cauchemars plus fréquents, difficulté à dormir ou sensation de fatigue
- sentiment de colère, d'irritabilité, de confusion ou sautes d'humeur
- douleurs, raideurs ou tensions musculaires

#### **Effets sur la grossesse et les nouveau-nés**

Trintellix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si votre médecin décide que les avantages l'emportent sur les risques pour le bébé à naître. Si vous prenez déjà Trintellix et venez juste de découvrir que vous êtes enceinte, **vous devez parler à votre médecin immédiatement.**

Si vous prenez Trintellix vers la fin de votre grossesse, le risque de saignements abondants peu de temps après l'accouchement est plus élevé.

Si vous planifiez une grossesse, vous devez aussi le dire à votre médecin. Il est très important **que vous N'ARRÊTIEZ PAS de prendre Trintellix sans d'abord en parler à votre médecin.**

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris un médicament semblable à Trintellix pendant la grossesse ont eu des problèmes à la naissance. Ces problèmes sont survenus surtout lorsque le médicament avait été pris au cours des trois derniers mois de grossesse. Voici quelques-uns de ces problèmes :

- besoin d'un soutien respiratoire, besoin d'une alimentation par gavage et hospitalisation prolongée;
- difficulté à téter et/ou à respirer, crises convulsives (épileptiques), raideur ou relâchement musculaires, énervement et pleurs constants;
- vomissements, faible taux de sucre dans le sang, et variations de la température corporelle;
- difficulté à dormir;
- maladie grave appelée « hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né » : le bébé respire plus rapidement, et sa peau prend une teinte bleuâtre.

En général, ces symptômes disparaissent avec le temps. Cela dit, si votre nouveau-né a l'un de ces symptômes, contactez votre médecin immédiatement.

#### **Effets sur la fonction sexuelle**

La prise de médicaments comme Trintellix pourrait augmenter le risque de problèmes sexuels. Dans certains cas, ces problèmes persistent après l'arrêt du traitement par Trintellix, parfois pendant des mois ou des années. Si vous avez des symptômes sexuels comme une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction, parlez-en à votre professionnel de la santé. Des médicaments comme Trintellix peuvent nuire à la qualité des spermatozoïdes. Le traitement par Trintellix peut avoir un effet sur la

fertilité de certains hommes.

### **Risque de fracture**

Le fait de prendre Trintellix pourrait accroître votre risque de fracture si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez d'autres facteurs de risque de fracture importants. Vous devez faire très attention pour éviter les chutes, surtout si vous avez des étourdissements ou que votre pression artérielle est basse.

### **Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :**

Trintellix peut entraîner l'apparition d'une toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, ou d'un syndrome malin des neuroleptiques, deux maladies rares, mais parfois mortelles. Ces deux maladies peuvent causer de graves changements dans la façon dont votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif fonctionnent. Une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître si vous prenez Trintellix avec certains médicaments utilisés pour le traitement de la dépression, d'autres problèmes de santé mentale comme la schizophrénie, et de la migraine. .

Parlez immédiatement à votre médecin de la possibilité de mettre fin au traitement par Trintellix si vous développez l'une des combinaisons suivantes de symptômes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- secousses, contractions ou raideurs musculaires, changement de vos réflexes , perte de coordination;
- palpitations, fluctuations de la pression artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.

### **Problèmes aux yeux**

Trintellix peut causer des problèmes aux yeux, une mydriase par exemple. La mydriase est une affection qui se caractérise par un agrandissement inhabituel des pupilles et qui peut entraîner une accumulation de liquide et une augmentation de la pression dans les yeux. Prévenez votre médecin sans tarder si vous remarquez des changements visuels, si vous avez des douleurs aux yeux ou si vous avez les yeux/le pourtour des yeux rouges.

### **Conduite automobile et utilisation de machines**

Attendez de savoir comment vous vous sentez après avoir pris Trintellix pour la première fois ou avoir changé de dose. Vous ne devez pas conduire ni manier des machines lourdes tant que vous ne connaissez pas les effets de Trintellix sur vous.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Ne prenez pas Trintellix si vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou avez arrêté d'en prendre un au cours des 14 derniers jours.** Vous devez attendre au moins 21 jours après l'arrêt du traitement par Trintellix avant de commencer à prendre un IMAO. La prise d'un IMAO peut augmenter le risque d'effets secondaires graves. Voici des exemples d'IMAO :

- phénelzine
- tranylcypromine
- moclobémide
- sélégiline
- linézolide
- bleu de méthylène

### **Les produits qui suivent pourraient interagir avec Trintellix :**

- D'autres antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (p. ex. la fluoxétine, la venlafaxine, la paroxétine), certains antidépresseurs tricycliques (p. ex. l'amitriptyline, la désipramine), des médicaments utilisés pour le traitement de la schizophrénie (p. ex. l'olanzapine, la rispéridone), ou de la dépression bipolaire (p. ex. le lithium);
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, comme le lithium, des médicaments contenant du tryptophane, le millepertuis, les triptans utilisés pour le traitement de la migraine;
- certains opioïdes utilisés contre la douleur, comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour le traitement de la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine;
- certains médicaments qui peuvent agir sur la coagulation et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (AAS – aspirine) et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. l'ibuprofène);
- certains médicaments qui peuvent augmenter le risque de crise convulsive en abaissant le seuil de déclenchement d'une crise convulsive, p. ex. des médicaments utilisés pour le traitement de la dépression (les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, les IRSN); des médicaments utilisés pour le traitement des troubles mentaux (appartenant à des groupes de médicaments appelés phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones); la méfloquine (médicament pour la prévention et le traitement de la malaria), le bupropion (médicament utilisé pour le traitement de la dépression et aussi pour le sevrage du tabagisme); le tramadol (antidouleur puissant);
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- certains médicaments qui inhibent fortement l'enzyme CYP3A4, comme l'itraconazole (médicament contre les champignons), la clarithromycine (médicament antibactérien) et les inhibiteurs de la protéase du VIH;
- le bupropion (antidépresseur et médicament contre la dépendance au tabac), car il pourrait augmenter la concentration de Trintellix dans votre sang;
- la rifampicine (antibiotique), car elle pourrait abaisser la concentration de Trintellix dans votre sang.

**Trintellix et tests de dépistage urinaire :** Le traitement par Trintellix peut donner lieu à de faux résultats. Il pourrait indiquer que vous avez pris de la méthadone, même si vous n'en avez pas pris. Si tel est le cas, un test plus spécifique peut être fait.

**Trintellix et alcool :** Il est déconseillé de consommer de l'alcool avec Trintellix.

### **Comment prendre Trintellix:**

- Prenez un comprimé avec un verre d'eau, avec ou sans nourriture.
- Suivez les directives de votre médecin à la lettre.

### **Dose habituelle:**

18 à 64 ans : la dose habituelle est de 10 mg, 1 fois/jour. Selon la façon dont vous répondez au traitement, votre médecin pourrait :

- augmenter la dose jusqu'à un maximum de 20 mg, 1 fois/jour;
- abaisser la dose à un minimum de 5 mg, 1 fois/jour.

65 ans ou plus : La dose initiale habituelle est de 5 mg, 1 fois/jour.

### **Arrêt du traitement :**

Continuez de prendre Trintellix tant que votre médecin vous le recommande. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre médicament soudainement ni changer la dose de votre médicament sans d'abord en parler à votre médecin. L'arrêt soudain du traitement ou une modification de la dose peuvent causer des effets secondaires désagréables.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Trintellix, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes. Emportez la boîte de Trintellix avec vous lorsque vous allez chez le médecin ou à l'hôpital.

Voici certains signes possibles de surdosage :

- étourdissements et nausées (mal de cœur)
- diarrhée et mal à l'estomac
- démangeaisons sur tout le corps
- envie de dormir
- rougeur de la peau
- convulsions
- une affection rare appelée « toxicité sérotoninergique »

**Dose oubliée :**

Si vous avez sauté une dose de ce médicament, vous n'avez pas besoin de compenser la dose oubliée. Laissez faire la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Trintellix?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Trintellix. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici les effets secondaires de Trintellix les plus fréquents :

- douleurs abdominales, ballonnements
- rhume, symptômes semblables à ceux de la grippe
- nausées, vomissements
- diminution de l'appétit
- rêves inhabituels et difficulté à dormir
- étourdissements
- sécheresse de la bouche
- diarrhée, constipation
- fatigue, envie de dormir
- sédation (sensation de calme)
- démangeaisons sur tout le corps
- douleurs dans les articulations et les muscles
- augmentation de la transpiration
- toux



Et d'autres effets secondaires possibles de Trintellix :

- transpiration anormalement excessive
- sécheresse des yeux
- grincements de dents
- maux de tête
- rougeur de la peau
- sueurs durant la nuit
- prise de poids
- secousses musculaires
- bâillements
- déshydratation
- règles retardées et seins sensibles
- problèmes sexuels (diminution du désir, de la performance et de la satisfaction sexuels, lesquels peuvent s'aggraver avec le temps et persister après l'arrêt du médicament)

Trintellix peut aussi avoir des effets secondaires graves. Certains sont mentionnés ci-dessus, sous **Autres mises en garde à connaître**, et d'autres, dans le tableau ci-dessous.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b> <b>Infection urinaire</b> : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, uriner souvent, sang dans l'urine, douleur au niveau du bassin, urine qui sent fort, urine pas claire		<b>X</b>	
<b>NON COURANTS</b> <b>Faible nombre de plaquettes</b> : bleus ou saignement inhabituel de la peau ou d'autres régions		<b>X</b>	
<b>Douleur à la poitrine</b> : inconfort ou sensation de pression sous le sternum			<b>X</b>
<b>RARES</b> <b>Faible taux de sodium dans le sang</b> : fatigue, faiblesse, confusion avec douleurs ou raideurs musculaires, ou manque de coordination des muscles		<b>X</b>	
<b>Hypotension</b> (basse pression) : étourdissements, perte de conscience, sensation d'être ivre, vision brouillée, nausées, vomissements, fatigue		<b>X</b>	
<b>Crises convulsives</b> : perte de conscience avec tremblements incontrôlables (« crise d'épilepsie »)			<b>X</b>
<b>Manie</b> : humeur euphorique ou irritable, diminution du besoin de dormir et idées qui se bousculent		<b>X</b>	
<b>Toxicité sérotoninergique</b> : combinaison de la plupart ou de tous les symptômes suivants : confusion, nervosité, transpiration, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousses musculaires, raideurs musculaires, impression de grande agitation			<b>X</b>

ou irritabilité, palpitationsCes symptômes peuvent s'intensifier et entraîner une perte de conscience.			
<b>Saignements gastro-intestinaux :</b> vomissement de sang ou sang dans les selles			<b>X</b>
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b> <b>Réactions allergiques (qui peuvent être graves) :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, et/ou chute soudaine de la pression artérielle (pouvant vous faire sentir étourdi ou comme si vous étiez ivre)			<b>X</b>
<b>Glaucome :</b> élévation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux, agrandissement des pupilles et vision brouillée		<b>X</b>	
<b>Pancréatite</b> (enflure du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, palpitations, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher			<b>X</b>
<b>Augmentation du taux de prolactine (hormone) :</b> Chez la femme : inconfort des seins, écoulement de lait par les seins, absence de menstruations ou autres problèmes liés au cycle menstruel.  Chez l'homme : diminution de la pilosité corporelle et faciale, gonflement des seins, écoulement de lait par les seins, difficulté à obtenir ou à maintenir une érection, ou autres problèmes sexuels.		<b>X</b>	
<b>Apparition ou aggravation de troubles émotionnels ou comportementaux:</b> sentiment de détachement, nervosité, agitation, colère, agressivité, avoir la mèche courte		<b>X</b>	
<b>Idées de mort ou de suicide :</b> envie de se faire mal ou de faire mal à d'autres personnes			<b>X</b>

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

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

Conservez le produit à température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas Trintellix passé la date de péremption inscrite sur l'emballage après la mention « EXP ». Le médicament peut être utilisé jusqu'au dernier jour du mois inscrit.

Ne jetez jamais un médicament dans les toilettes, le lavabo ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser de vos médicaments. Vous aiderez ainsi à protéger l'environnement.

### **Pour en savoir davantage au sujet de Trintellix :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Vous pouvez vous procurer ce document sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant <http://www.lundbeck.ca>, ou en téléphonant au 1-800-586-2325.

Le présent dépliant a été rédigé par Lundbeck Canada Inc.

Dernière révision : 27 mai 2024