

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**VIIBRYD**®

Comprimés de chlorhydrate de vilazodone
Comprimés, 10 mg, 20 mg et 40 mg, voie orale

Antidépresseur

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent, Québec
H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :
15 juillet 2015
Date de révision :
17 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 268750

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	03/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	03/2021

TABLE DE MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.2.1 Traitement initial.....	5
4.2.2 Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers	6
4.2.3 Arrêt du traitement.....	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques - enfants	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %)	19
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	20

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement	21
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	27
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	33
14.1	Études cliniques par indication	33
	Trouble dépressif majeur (TDM).....	33
15	MICROBIOLOGIE.....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VIIBRYD (comprimés de chlorhydrate de vilazodone) est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

L'efficacité à court terme de VIIBRYD a été démontrée dans le cadre de plusieurs études à répartition aléatoire et à double insu, avec contrôle par placebo, d'une durée de 8 à 10 semaines. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#). L'efficacité du traitement d'entretien à long terme n'a pas été établie. Le médecin doit réévaluer périodiquement l'utilité du médicament chez chaque patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de VIIBRYD n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population. Voir [7.1.3 Enfants](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#), 4.2.1 Traitement initial, [Personnes âgées](#) et 10.3 Pharmacocinétique, [Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

VIIBRYD est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à la vilazodone ou à l'un des excipients du produit médicamenteux. Pour obtenir une liste complète des excipients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) en concomitance. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

VIIBRYD accentue la neurotransmission sérotoninergique et ne doit pas être utilisé chez les patients qui prennent en concomitance ou qui ont cessé de prendre depuis moins de 14 jours des IMAO, dont le linézolid, un antibiotique, le bleu de méthylène, un colorant utilisé dans le cadre de certaines interventions chirurgicales, en raison du risque d'interactions médicamenteuses graves et parfois mortelles. Ces interactions ont été associées à des symptômes tels que les tremblements, la myoclonie, la diaphorèse, les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices, les étourdissements, l'hyperthermie avec manifestations évoquant le syndrome malin des neuroleptiques ou la toxicité sérotoninergique, les crises convulsives, la rigidité, l'instabilité du système nerveux autonome avec fluctuations rapides possibles des signes vitaux et l'altération des facultés mentales comprenant une agitation extrême évoluant vers les délires et le coma. Par conséquent, il faut prévoir au moins 14 jours après l'arrêt du traitement par un IMAO avant d'entreprendre le traitement par VIIBRYD. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 4.1 Considérations posologiques, [Substitution et remplacement des inhibiteurs de la monoamine-oxydase \(IMAO\)](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Au moment de l'autorisation, aucune mise en garde ou précaution importante n'était associée à ce produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

VIIBRYD n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Il faut prendre VIIBRYD avec de la nourriture. Les concentrations sanguines de VIIBRYD (ASC) à l'état de jeûne peuvent être réduites d'environ 50 %, comparativement aux concentrations après un repas, et se traduire par une diminution de l'efficacité chez certains patients. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

Substitution et remplacement des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt du traitement par un IMAO et l'amorce du traitement par VIIBRYD. En revanche, il faut prévoir au moins 14 jours après l'arrêt du traitement par VIIBRYD avant d'amorcer le traitement par un IMAO. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4

La dose de VIIBRYD ne doit pas dépasser 20 mg si celui-ci est administré en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (par ex., le kétoconazole). La dose de VIIBRYD doit être réajustée à son niveau initial lorsque le traitement par des inhibiteurs du CYP3A4 est arrêté. Voir [9.4 Interactions médicaments-médicaments](#).

Emploi concomitant d'inducteurs du CYP3A4

L'emploi concomitant de VIIBRYD et d'un inducteur puissant du CYP3A4 (carbamazépine à raison de 400 mg/jour) a réduit l'exposition générale à la vilazodone d'environ 45 %. Étant donné que les connaissances relatives à l'innocuité des doses supérieures à 40 mg sont limitées, aucun ajustement posologique n'est recommandé. Voir [9.4 Interactions médicaments-médicaments](#).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

4.2.1 Traitement initial

Adultes

La dose recommandée de VIIBRYD est de 20 mg à 40 mg une fois par jour, avec de la nourriture. Le traitement par VIIBRYD doit être amorcé à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour pendant 7 jours, suivie d'une dose de 20 mg une fois par jour. D'après l'efficacité et la tolérabilité chez chaque patient, la dose peut passer de 20 à 40 mg une fois par jour après 7 jours. La réponse thérapeutique est généralement observée après de 1 à 2 semaines de traitement.

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [1.1 Enfants](#).

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé sur la base de l'âge. Cependant, une sensibilité accrue ne peut être exclue chez certaines personnes âgées. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un plus grand nombre d'affections médicales et de prendre un plus grand nombre de traitements médicamenteux, la prudence est de mise lors du traitement des personnes âgées. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

4.2.2 Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les données relatives aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont limitées; par conséquent, il faut faire preuve de prudence si des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave sont traités. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

Insuffisance rénale

Il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave n'ont pas été étudiés et par conséquent, VIIBRYD doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

4.2.3 Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage ont été signalés avec l'arrêt du traitement par des médicaments sérotoninergiques tels que VIIBRYD. La réduction graduelle de la dose est recommandée plutôt qu'un arrêt brusque du traitement, dans la mesure du possible. Il convient de surveiller l'apparition de ces symptômes chez les patients qui arrêtent de prendre VIIBRYD. Si des symptômes intolérables se manifestent après une réduction de la dose ou au moment de l'arrêt du traitement, il faut envisager de reprendre le traitement à la dernière dose prescrite et de réduire la dose plus graduellement. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

4.5 Dose omise

Dans l'éventualité d'une dose omise, le patient doit prendre la dose dès qu'il s'en souvient. Si c'est presque le moment de prendre la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose omise et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre deux doses de VIIBRYD en même temps.

5 SURDOSAGE

L'expérience du surdosage de VIIBRYD chez l'être humain dans le cadre des essais cliniques est limitée. Les effets indésirables associés au surdosage de VIIBRYD à des doses comprises entre 200 et 280 mg tel qu'observé dans le cadre des essais cliniques sont la toxicité sérotoninergique, la léthargie, l'agitation, les hallucinations et la désorientation.

Prise en charge du surdosage

Il n'y a aucun antidote spécifique connu à la vilazodone. La prise en charge du surdosage doit tenir compte du rôle éventuel joué par plusieurs médicaments et consister à traiter les symptômes cliniques tout en assurant la surveillance pertinente. Le suivi médical dans un cadre spécialisé est recommandé. L'élimination de la vilazodone par dialyse n'a pas été étudiée; toutefois, le volume élevé de distribution de la vilazodone donne à penser que la dialyse ne sera pas efficace pour en réduire les concentrations plasmatiques.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés de 10 mg, 20 mg et 40 mg	silice sublimée, bleu FD&C n° 1 (40 mg uniquement), jaune FD&C n° 6 (20 mg uniquement), rouge FD&C n° 40 (10 mg uniquement), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés à libération immédiate VIIBRYD sont disponibles en concentrations de 10 mg, 20 mg et 40 mg.

- Comprimés de 10 mg : chaque comprimé ovale, rose, pelliculé porte l'inscription « 10 » marquée en creux d'un côté. Disponibles en flacon de 30 comprimés.
- Comprimés de 20 mg : chaque comprimé ovale, orange, pelliculé porte l'inscription « 20 » marquée en creux d'un côté. Disponibles en flacon de 30 comprimés.
- Comprimés de 40 mg : chaque comprimé ovale, bleu, pelliculé porte l'inscription « 40 » marquée en creux d'un côté. Disponibles en flacon de 30 comprimés.

VIIBRYD est également offert comme échantillon sous forme de trousse de démarrage comprenant :

- 7 comprimés de 10 mg et 7 comprimés de 20 mg dans une seule plaquette alvéolée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LIEN POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET AFFECTIFS, DONT CERTAINS AUTODESTRUCTEURS.

Enfants : Données provenant d'essais cliniques avec contrôle par placebo

- Les analyses récentes des bases de données relatives à l'innocuité d'essais cliniques avec contrôle par placebo ayant évalué des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs plus récents indiquent que l'utilisation de ces médicaments chez les patients âgés de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et affectifs,

notamment à une augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires, comparativement au placebo.

- La petite taille des dénominateurs dans la base de données des essais cliniques et la variabilité des taux de placebo empêchent de tirer des conclusions fiables concernant le profil d'innocuité de ces médicaments.

Adultes et enfants : Données additionnelles

- Plusieurs essais cliniques et rapports de pharmacovigilance portant sur les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents font état d'événements indésirables caractérisés par une agitation marquée accompagnée d'un comportement autodestructeur ou de violence dirigée contre autrui, tant chez les enfants que chez les adultes. Les manifestations associées à l'agitation sont l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces manifestations sont apparues plusieurs semaines après le début du traitement.

Il est recommandé de soumettre les patients de tous âges à une étroite surveillance clinique visant à déceler les idées suicidaires et les autres indicateurs d'un comportement suicidaire. Cela comprend la surveillance des changements comportementaux et affectifs associés à l'agitation.

Une méta-analyse de la FDA ayant porté sur des essais cliniques contrôlés par placebo ayant évalué des antidépresseurs chez des adultes âgés de 18 à 24 ans atteints d'un trouble psychiatrique a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, comparativement à un placebo.

Symptômes de sevrage

Les patients qui prennent VIIBRYD NE DOIVENT PAS cesser de le prendre brusquement en raison du risque de symptômes de sevrage. Dès que la décision médicale d'arrêter le traitement par un ISRS ou par un autre antidépresseur plus récent est prise, il est recommandé de diminuer graduellement la dose jusqu'à l'arrêt complet du traitement plutôt que d'arrêter brusquement ce dernier. Voir [4.2.3 Arrêt du traitement](#).

Arrêt du traitement :

Dès que la décision médicale d'arrêter le traitement par VIIBRYD est prise, il est recommandé de diminuer graduellement la dose jusqu'à l'arrêt complet du traitement plutôt que d'interrompre brusquement ce dernier.

Des événements indésirables ont été signalés avec l'arrêt du traitement par des antidépresseurs sérotoninergiques, surtout lorsque l'arrêt a été brusque, notamment des cas d'humeur dysphorique, d'irritabilité, d'agitation, d'étourdissements, de perturbations sensorielles (par ex., paresthésie, comme la sensation de recevoir des chocs électriques), l'anxiété, la confusion mentale, les céphalées, la léthargie, la labilité émotionnelle, l'insomnie, l'hypomanie, l'acouphène et les convulsions. Bien que ces événements tendent à disparaître d'eux-mêmes, des cas de symptômes de sevrage graves ont été signalés.

Il convient de surveiller l'apparition de ces symptômes chez les patients qui arrêtent de prendre VIIBRYD. Il faut réduire la dose graduellement dans la mesure du possible. Si des symptômes intolérables se manifestent après une réduction de la dose ou au moment de l'arrêt du traitement, il faut envisager de reprendre le traitement à la dernière dose prescrite. La dose peut être diminuée par la suite, mais plus graduellement. Voir [4.2.3 Arrêt du traitement](#).

Généralités

Risque de fracture osseuse :

Les études épidémiologiques mettent en évidence un risque accru de fractures osseuses après l'exposition à certains antidépresseurs, dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Le risque semble plus grand aux stades initiaux du traitement, mais des niveaux de risque très élevés ont également été observés aux stades ultérieurs. Il faut tenir compte du risque de fracture lors des soins dispensés aux patients traités par VIIBRYD. Les patients âgés et ceux exposés à des facteurs de risque de fracture osseuse importants doivent être avertis des événements indésirables possibles qui augmentent le risque de chute, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout aux stades initiaux du traitement, mais également peu après l'arrêt de ce dernier. Les données préliminaires des études observationnelles indiquent un lien entre les ISRS/les IRSN et une faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes âgés. D'ici à ce que de plus amples renseignements soient disponibles, un effet possible du traitement à long terme par les ISRS/IRSN, y compris VIIBRYD, sur la densité minérale osseuse ne peut pas être exclu et peut s'avérer particulièrement préoccupant chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant des facteurs de risque majeurs de fractures osseuses.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour connaître les données des études menées chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Pression artérielle :

Les patients présentant une insuffisance cardiaque grave ou un risque connu d'arythmie cardiaque grave, une hypertension non maîtrisée ou une coronaropathie grave ou instable ont été exclus des essais cliniques sur VIIBRYD. La prudence est de mise lors du traitement de patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou d'une autre affection cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale susceptible d'être aggravée par une élévation de la pression artérielle. Voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), [Pression artérielle](#).

Dépendance et tolérance

Potentiel d'abus :

Le potentiel d'abus de VIIBRYD n'a pas été systématiquement étudié chez l'être humain, mais aucune donnée n'a indiqué un comportement toxicophile dans le cadre des études cliniques. L'expérience clinique ne permet toutefois pas de prédire quelle sera l'ampleur du mésusage, du détournement et de l'abus d'un médicament qui agit sur le système nerveux central après sa commercialisation. Les médecins doivent donc évaluer soigneusement les antécédents d'abus de médicaments des patients et soumettre chaque patient à un suivi étroit, en recherchant les signes de mésusage ou d'abus de VIIBRYD (par ex., apparition d'une tolérance, comportement toxicophile, augmentation de la dose).

Potentiel de dépendance :

VIIBRYD a été étudié de manière systématique chez l'animal et n'a pas été associé à un potentiel de dépendance.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tout médicament psychoactif est susceptible d'altérer le jugement, la pensée ou les habiletés motrices. VIIBRYD peut causer des effets indésirables comme une sédation et des étourdissements. Par conséquent, on doit conseiller aux patients de ne pas utiliser de machines dangereuses, y compris une automobile, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs que le traitement par VIIBRYD ne nuit pas à leur capacité de se livrer à ces activités sans danger.

Système sanguin et lymphatique

Saignements anormaux :

Les ISRS et les IRSN, y compris VIIBRYD, peuvent augmenter le risque de saignements en entraînant une agrégation plaquettaire anormale. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut augmenter ce risque. Des rapports de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) font état d'un lien entre l'emploi de médicaments qui inhibent la recapture de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. Les manifestations hémorragiques liées aux ISRS et aux IRSN vont de l'ecchymose, de l'hématome, de l'épistaxis et des pétéchies à des hémorragies qui mettent la vie en danger.

Les patients doivent être mis en garde contre le risque de saignement associé à l'emploi concomitant de VIIBRYD et des AINS, de l'AAS et des autres médicaments qui agissent sur la coagulation. Voir [9.4 Interactions médicaments-médicaments](#). La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de trouble de saignement ou d'affections prédisposantes (par ex., la thrombocytopénie).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique :

Aucun effet sur la pharmacocinétique de la vilazodone n'a été observé dans le cadre d'une étude menée sur VIIBRYD chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. En conséquence, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Les données obtenues chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave sont limitées. Ces patients étaient exclus des essais cliniques de phase III. La prudence s'impose donc lorsque des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave sont traités. Voir 4.2.2 Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers, [Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Système nerveux

Crises convulsives :

VIIBRYD n'a pas été étudié de manière systématique chez des patients présentant un trouble convulsif. Les patients présentant des antécédents de crises convulsives ont été exclus des études cliniques. Les crises convulsives sont un risque possible des antidépresseurs. VIIBRYD doit être prescrit avec prudence aux patients ayant un trouble convulsif.

Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique :

La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel qui a été signalé chez des patients prenant un IRSN ou un ISRS, y compris VIIBRYD.

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque l'un des symptômes suivants est observé en présence d'au moins un médicament sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible

Si la prise concomitante de VIIBRYD et d'autres médicaments sérotoninergiques est justifiée sur le plan clinique, il est conseillé d'observer soigneusement le patient, particulièrement au moment d'instaurer le traitement et d'augmenter la dose. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et 9.4 Interactions médicament-médicament, [Médicaments sérotoninergiques](#). Si l'on soupçonne une toxicité sérotoninergique, l'arrêt de la prise des médicaments sérotoninergiques doit être envisagé.

Troubles cognitifs et moteurs :

Les effets de la vilazodone sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine n'ont pas été systématiquement évalués dans le cadre du programme de développement de la vilazodone.

Fonction visuelle

Glaucome :

Comme c'est le cas des autres ISRS/IRSN, VIIBRYD peut causer une mydriase et doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la pression intraoculaire est élevée et chez ceux qui présentent un glaucome à angle étroit.

Fonction mentale et psychique

Suicide :

Le risque de tentative de suicide est inhérent au trouble dépressif majeur (TDM) et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Le traitement médicamenteux initial doit être assorti d'une supervision étroite du patient, et la nécessité de l'hospitalisation doit être envisagée chez les patients à risque élevé.

Les patients, leur famille et leurs aidants doivent être incités à prêter attention à l'anxiété, à l'agitation, aux crises de panique, à l'insomnie, à l'irritabilité, à l'hostilité, à l'agressivité, à l'impulsivité, à l'akathisie (agitation psychomotrice), à l'hypomanie, aux manies et aux autres changements inhabituels dans le comportement, à l'aggravation de la dépression et aux idées suicidaires, surtout au moment de l'instauration du traitement et lorsqu'il y a changement de dose ou de schéma thérapeutique.

Les patients à risque élevé doivent faire l'objet d'une supervision étroite pendant le traitement médicamenteux initial. La quantité de médicament la moins grande possible doit être prescrite,

conformément aux principes de bonne gestion des patients, pour réduire le risque de surdosage de ce médicament. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Activation de manies/hypomanie :

Des symptômes de manie/d'hypomanie ont été signalés chez 0,1 % des patients traités par VIIBRYD dans le cadre des études cliniques à court terme menées auprès de sujets atteints de TDM et dont les patients atteints d'un trouble bipolaire étaient exclus. L'activation de manies/l'hypomanie a également été signalée chez un petit pourcentage de patients atteints d'un trouble affectif majeur traités par d'autres antidépresseurs. Comme c'est le cas de tous les antidépresseurs, il convient d'utiliser VIIBRYD avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire, de manie ou d'hypomanie, et d'arrêter le traitement chez les patients qui entrent en phase maniaque.

Un épisode dépressif majeur peut être le premier signe du trouble bipolaire. Les patients atteints d'un trouble bipolaire peuvent être exposés à un risque accru d'épisodes maniaques lorsqu'ils reçoivent des antidépresseurs en monothérapie. Par conséquent, la décision d'entreprendre le traitement symptomatique de la dépression doit être prise uniquement après que le patient ait fait l'objet d'une évaluation adéquate visant à déterminer s'il est à risque de trouble bipolaire. Il convient de noter que VIIBRYD n'est pas autorisé pour le traitement de la dépression bipolaire.

Électroconvulsothérapie (ECT) :

L'innocuité et l'efficacité de l'emploi concomitant de VIIBRYD et de l'ECT n'ont pas été étudiées, si bien que la prudence est de mise.

Fonction rénale

Hyponatrémie :

Des cas d'hyponatrémie ont résulté du traitement par des ISRS et des IRSN. Dans nombre de cas, l'hyponatrémie semble être le résultat du syndrome d'antidiurèse inappropriée. Des cas de taux sérique de sodium inférieurs à 110 mmol/L ont été signalés. Les personnes âgées pourraient être exposées à un risque accru d'hyponatrémie avec les ISRS et les IRSN. Le risque peut être plus grand chez les patients qui prennent des diurétiques ou dont le volume des liquides est réduit pour un autre motif. Le traitement par VIIBRYD doit être interrompu et l'intervention médicale appropriée doit être instaurée chez les patients qui présentent une hyponatrémie. Les signes et les symptômes d'hyponatrémie sont les céphalées, la difficulté de concentration, les troubles de la mémoire, la confusion mentale, la faiblesse et le manque d'équilibre, qui peuvent occasionner des chutes. Les signes et les symptômes associés à des cas plus graves et/ou aigus sont les hallucinations, la syncope, la crise convulsive, le coma, l'arrêt respiratoire et le décès.

Insuffisance rénale :

Le profil d'innocuité de la vilazodone après l'administration d'une seule dose de 20 mg par voie orale n'a pas différé chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée, comparativement à des sujets dont la fonction rénale était normale. Aucune étude n'a porté sur des patients atteints d'une insuffisance rénale grave; VIIBRYD doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou grave.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de VIIBRYD pendant la grossesse n'a pas été établie. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur VIIBRYD chez les femmes enceintes. Lorsque des femmes enceintes sont traitées par VIIBRYD, il convient de déterminer si les bienfaits possibles pour le fœtus l'emportent sur les risques potentiels. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Les études menées chez les animaux n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec la vilazodone, mais un poids foetal inférieur et un retard dans l'ossification ont été observés chez des rats avec des expositions systémiques correspondant à environ 48 fois la concentration maximale (C_{\max}) à la dose maximale recommandée chez l'être humain (40 mg/jour), et chez des lapins à environ 17 fois la C_{\max} à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Effets non tératogènes : Des rapports de pharmacovigilance indiquent que certains nouveau-nés exposés à des antidépresseurs sérotoninergiques à la fin du troisième trimestre ont présenté des complications ayant requis une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent se manifester immédiatement après l'accouchement. Au nombre des complications cliniques signalées figurent la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, les crises convulsives, l'instabilité de la température, la difficulté à alimenter le sujet, les vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexie, les tremblements, les tressautements musculaires, l'irritabilité et les pleurs continuels. Ces manifestations cadrent avec un effet toxique direct des antidépresseurs sérotoninergiques ou, éventuellement avec un syndrome de sevrage. Il convient de noter que, dans certains cas, le tableau clinique cadre avec une toxicité sérotoninergique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les nourrissons exposés aux ISRS pendant la grossesse pourraient être exposés à un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPNN). L'HPPNN survient chez de 1 à 2 naissances vivantes sur 1 000 dans la population générale et est associée à une morbidité et à une mortalité néonatales substantielles. Plusieurs études épidémiologiques récentes indiquent un lien statistique positif entre la prise d'ISRS (y compris VIIBRYD) pendant la grossesse et l'HPPNN. Les autres études n'indiquent pas de lien statistique significatif à cet égard.

Les femmes qui deviennent enceintes ou qui tentent de le devenir pendant le traitement doivent être incitées à le dire à leur médecin. Si VIIBRYD est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant celle-ci, il faut tenir compte du risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

L'effet de VIIBRYD sur le travail et l'accouchement chez l'être humain n'est pas connu. VIIBRYD ne doit être utilisé pendant le travail et l'accouchement que si le bienfait possible l'emporte sur le risque potentiel.

7.1.2 Femmes qui allaitent

La vilazodone est excrétée dans le lait des rates en lactation. L'effet de VIIBRYD sur la lactation chez l'être humain n'est pas connu. L'allaitement chez les femmes traitées par VIIBRYD ne doit être envisagé que si le bienfait possible l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant. La décision de cesser l'allaitement ou le traitement par VIIBRYD doit être prise en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de VIIBRYD n'est pas autorisée chez les enfants. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

L'efficacité de VIIBRYD n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'un TDM. L'efficacité du médicament n'a pas été démontrée dans deux études adéquates et bien contrôlées d'une durée de 8 semaines menées auprès de 1 002 enfants âgés de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. Les effets indésirables suivants, signalés chez au moins 5 % des enfants traités par VIIBRYD, se sont manifestés à une fréquence au moins deux fois plus grande que chez les enfants qui recevaient un placebo : nausées, vomissements, diarrhée, douleur ou gêne abdominale et étourdissements. Pour de plus amples renseignements, voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

7.1.4 Personnes âgées

Soixante-cinq des 3 007 patients ayant pris part aux études cliniques sur VIIBRYD (2,2 %) étaient âgés entre 65 et 70 ans, et 378 (12,6 %), entre 55 et 64 ans. Le nombre de patients âgés de 65 à 70 ans ayant pris part aux études à répartition aléatoire et à double insu avec contrôle par placebo est insuffisant pour tirer des conclusions quant à l'innocuité et à l'efficacité chez ces patients comparativement aux patients plus jeunes.

Les résultats d'une étude pharmacocinétique ayant comparé une seule dose (20 mg) chez des sujets âgés (âgés de 65 à 80 ans) et jeunes (âgés de 24 à 55 ans) a montré que le profil pharmacocinétique était généralement similaire entre les deux groupes d'âge. Comme c'est le cas de tous les médicaments, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'utiliser d'autres médicaments et de présenter des affections médicales concomitantes, il faut faire preuve de prudence lors du traitement de ce type de patients.

Les antidépresseurs sérotoninergiques ont été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significative chez les patients âgés, qui pourraient être exposés à un risque plus élevé de présenter cet effet indésirable. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), 4.2.1 Traitement initial, [Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de VIIBRYD a été évaluée auprès de 3 007 patients (âgés de 18 à 70 ans) ayant reçu le diagnostic de TDM, ce qui représente 676 patients-années d'exposition. Parmi les 3 007 patients traités par VIIBRYD, 2 408 ont été exposés au médicament dans le cadre d'études de courte durée avec contrôle par placebo. L'âge moyen des patients ayant pris part aux études de phase III avec contrôle par placebo était de 41 ans (plage de 18 à 70 ans) et environ 57 % de ces patients étaient des femmes (43 % étaient des hommes). Dans le cadre d'une étude ouverte de 52 semaines ayant évalué la dose de 40 mg administrée une fois par jour, 599 patients ont été exposés à VIIBRYD, dont 314 patients exposés pendant au moins 6 mois et 118, pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables le plus souvent observés chez les patients atteints d'un TDM traités par VIIBRYD (n = 1 266) lors des études avec contrôle par placebo (incidence égale ou supérieure à 5 % et au moins deux fois plus souvent qu'avec le placebo) ont été la diarrhée, les nausées, les vomissements et l'insomnie.

Effets indésirables signalés au nombre des motifs ayant conduit à l'arrêt du traitement

D'une manière générale, 7,3 % des patients traités par VIIBRYD ont arrêté le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 3,5 % des patients ayant reçu un placebo dans le cadre de ces études. Les effets indésirables ayant mené le plus souvent à l'arrêt du traitement chez au moins 1 % des patients traités par VIIBRYD dans le cadre des études avec contrôle par placebo ont été les nausées (1,4 %) et la diarrhée (1,1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'information présentée dans les sections qui suivent est tirée des études menées sur VIIBRYD dans le traitement du trouble dépressif majeur, à savoir : 1) 4 études avec contrôle par placebo d'une durée de 8 à 10 semaines menées auprès de 2 233 patients, dont 1 266 traités par VIIBRYD; 2) une étude ouverte de 52 semaines menée auprès de 599 patients. Les patients ayant pris part à ces études sont passés graduellement à une dose de VIIBRYD de 20 mg par jour en l'espace d'une semaine, ou à une dose de 40 mg par jour en l'espace de deux semaines. VIIBRYD a été administré avec de la nourriture dans le cadre de ces études.

Effets indésirables fréquents dans le cadre des études avec contrôle par placebo sur le TDM

Le **tableau 2** illustre l'incidence des effets indésirables fréquents survenus chez ≥ 2 % des patients atteints d'un TDM traités par VIIBRYD et plus souvent que chez les patients ayant reçu un placebo, dans le cadre de quatre études avec contrôle par placebo. Le **tableau 2** présente les effets indésirables associés au placebo et à VIIBRYD sous la forme de données groupées.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients par VIIBRYD et plus souvent que chez les patients ayant reçu un placebo, dans le cadre des études avec contrôle par placebo menées sur le TDM.

	VIIBRYD 20 mg/jour N = 288 (%)	VIIBRYD 40 mg/jour N = 978 (%)	Placebo N = 967 (%)
Troubles cardiaques			
Palpitations	1	2	< 1
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	26	29	10
Nausées	22	24	7
Sécheresse buccale	8	7	5
Vomissements	4	5	2
Douleur abdominale ¹	7	4	3
Dyspepsie	2	3	2

	VIIIBRYD 20 mg/jour N = 288 (%)	VIIIBRYD 40 mg/jour N = 978 (%)	Placebo N = 967 (%)
Flatulences	3	3	1
Gastro-entérite	1	2	1
Distension abdominale	2	1	1
Troubles généraux			
Fatigue	4	3	3
Examens et analyses			
Gain pondéral	1	2	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Augmentation de l'appétit	1	3	1
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	2	1	1
Troubles du système nerveux			
Céphalées ²	15	14	14
Étourdissements	6	8	5
Somnolence	4	5	2
Paresthésie	1	2	1
Troubles psychiatriques			
Insomnie	7	6	2
Rêves anormaux	2	3	2
Agitation ³	2	3	1
¹ Comprend la gêne abdominale, la douleur dans le haut de l'abdomen et la douleur abdominale. ² Comprend les céphalées et les céphalées de tension. ³ Comprend l'agitation, l'akathisie et le syndrome des jambes sans repos. Les effets indésirables de nature sexuelle sont présentés au tableau 3.			

Gastro-intestinal

Les manifestations gastro-intestinales le plus souvent signalées chez les patients traités par la vilazodone ont été la diarrhée (28,1 % par rapport à 9,5 % avec le placebo), les nausées (23,4 % par rapport à 6,8 % avec le placebo) et les vomissements (4,7 % par rapport à 1,7 % avec le placebo). Aucun effet indésirable grave n'est survenu lors des quatre études avec contrôle par placebo. La diarrhée et les nausées se sont surtout déclarées au cours de la période d'ajustement posologique initiale de 2 semaines, et leur durée médiane a été de 5 jours pour les nausées (durée moyenne de 15 jours) et de 8 jours pour la diarrhée (durée moyenne de 19 jours). Environ la moitié des cas de vomissements ont été observés au cours des 2 semaines initiales de traitement et leur durée médiane a été de 1 jour (durée moyenne de 3,4 jours). Les effets indésirables de nature gastro-intestinale ont mené à l'arrêt du traitement chez 3,2 % des patients traités par la vilazodone, comparativement à 0,6 % des patients ayant reçu un placebo.

Les effets indésirables le plus souvent observés dans le cadre de l'étude ouverte de 52 semaines ont été la diarrhée (35,7 %), les nausées (31,6 %), la sécheresse buccale (11,0 %) et les vomissements (7,3 %). La majorité de ces effets ont été d'intensité légère ou modérée. Un seul patient a présenté un effet indésirable de nature gastro-intestinale grave, soit une sténose duodénale. Les effets indésirables de nature gastro-intestinale ont mené à l'arrêt du traitement chez 4,0 % des patients traités par la vilazodone dans le cadre de cette étude de 52 semaines.

Symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage ont été évalués dans le cadre de 4 essais avec contrôle par placebo (d'une durée de 8 ou 10 semaines), après l'arrêt brusque du traitement (2 études) et après l'arrêt graduel du traitement sur une période de 2 semaines (2 études). L'arrêt du traitement par la vilazodone a été associé à une incidence légèrement plus élevée des effets indésirables comparativement au placebo, en général. Aucun effet indésirable spécifique n'est survenu à une incidence égale ou supérieure à 1 % et aucune tendance n'a été dégagée au regard d'un système ou appareil, d'un organe ou d'une classe d'organes en particulier. Il est recommandé d'arrêter le traitement par VIIBRYD de façon graduelle plutôt que brusquement, dans la mesure du possible. Voir [4.2.3 Arrêt du traitement](#).

Paramètres cardiovasculaires

Pression artérielle

Les groupes de patients atteints d'un TDM ayant pris part aux 4 études avec contrôle par placebo traités par VIIBRYD et un placebo ont été comparés pour ce qui est de la variation moyenne des signes vitaux par rapport au début de l'étude (pouls, pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique) et de l'incidence des patients répondant aux critères définissant des variations par rapport au début de l'étude potentiellement significatives sur le plan clinique au regard de ces variables. Ces analyses n'ont mis en évidence aucune variation cliniquement importante au niveau de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque en relation avec le traitement par VIIBRYD.

Des évaluations sérielles de la pression artérielle ont été réalisées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire avec groupes parallèles et contrôle par placebo et témoin actif reposant sur une évaluation à l'ECG et menée auprès de 157 sujets en bonne santé. Le traitement par VIIBRYD a été associé à des élévations de la pression artérielle systolique statistiquement significatives et dépendantes de la dose à des doses égales ou supérieures à 20 mg/jour, et à des élévations de la pression artérielle diastolique dépendantes de la dose à des doses égales ou supérieures à 40 mg/jour. La différence moyenne maximale par rapport au placebo au niveau de la pression artérielle systolique a été de 4,4 mm Hg (IC à 90 % : 1,7; 7,2) avec VIIBRYD administré à raison de 20 mg/jour et de 5,3 mm Hg (IC à 90 % : 2,5; 8,1) avec VIIBRYD administré à raison de 40 mg/jour. La différence moyenne maximale par rapport au placebo au niveau de la pression artérielle diastolique a été de 0,8 mm Hg (IC à 90 % : -1,4; 3,0) avec VIIBRYD administré à raison de 20 mg/jour et de 3,9 mm Hg (IC à 90 % : 1,4; 6,3) avec VIIBRYD administré à raison de 40 mg/jour. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Dans le cadre des études à court terme combinées sur le traitement du TDM, la variation moyenne de la pression artérielle systolique entre le début de l'étude et la dernière évaluation a été de 0,3 mm Hg pour toutes les doses de vilazodone combinées et de -0,2 mm Hg pour le placebo. Dans le cas de la vilazodone administrée à raison de 20 mg seulement, la variation moyenne a été de 0,2 mm Hg. Dans le cadre de l'étude ouverte à long terme d'une durée de 52 semaines menée dans le traitement du TDM, la variation moyenne de la pression artérielle systolique entre le début de l'étude et la dernière évaluation a été de 0,4 mm Hg avec la vilazodone administrée à raison de 40 mg.

Électrocardiogrammes

À la fin de la période de traitement à double insu, les variations moyennes au niveau de tous les paramètres évalués à l'ECG (fréquence cardiaque ventriculaire, intervalles QRS, PR et QT) ont été similaires entre les patients traités par la vilazodone et ceux ayant reçu un placebo.

Les effets de la vilazodone sur l'intervalle à l'ECG et sur les paramètres hémodynamiques ont été évalués dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire avec groupes parallèles et contrôle par placebo et témoin actif reposant sur une évaluation à l'ECG, menée auprès de 157 sujets en bonne santé. Voir [10.2 Pharmacodynamie](#).

Poids

Dans le cadre des quatre études avec contrôle par placebo d'une durée de 8 à 10 semaines, de légères variations moyennes du poids corporel ont été observées dans les groupes traités par la vilazodone administrée à raison de 20 mg (+ 0,59 kg) et de 40 mg (+ 0,32 kg), comparativement au placebo (+ 0,22 kg). Le pourcentage de patients dont le poids a augmenté d'au moins 7 % a été de 1,7 % dans le groupe ayant reçu la dose de 20 mg, de 1,3 % dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg et de 1,0 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients dont le poids a diminué d'au moins 7 % a été de 1,7 % dans le groupe ayant reçu la dose de 20 mg, de 0,7 % dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg et de 0,7 % dans le groupe placebo.

Dans le cadre de l'étude ouverte de 52 semaines, le poids moyen a légèrement augmenté au fil du temps. L'augmentation moyenne du poids entre le début de l'étude et la dernière visite (durée moyenne : 31 semaines) chez tous les patients admis à l'étude a été de 1,0 kg. L'augmentation moyenne du poids entre le début de l'étude et la semaine 52 a néanmoins été de 1,7 kg. D'une manière générale, la variation du poids cadrait avec les résultats des quatre études avec contrôle par placebo de 8 ou 10 semaines.

Fonction sexuelle

Si les changements au niveau de la fonction sexuelle sont une manifestation fréquente de la dépression, ils peuvent également être une conséquence du traitement pharmacologique. L'incidence des effets indésirables de nature sexuelle tels que signalés par les patients a été faible et similaire à celle associée au placebo dans le cadre des études cliniques, comme l'a indiqué le score à l'ASEX (Arizona Sexual Experiences Scale ou l'échelle d'évaluation des expériences sexuelles de l'Arizona) ou au CSFQ (Changes in Sexual Function Questionnaire ou le questionnaire évaluant les changements au niveau de la fonction sexuelle). Les effets signalés ont été généralement de nature légère et passagère. Les résultats de l'étude ouverte de 52 semaines cadraient avec ceux des études avec contrôle par placebo. Le **tableau 3** illustre l'incidence des effets indésirables associés au dysfonctionnement sexuel dans le cadre des études avec contrôle par placebo.

Tableau 3 : Effets indésirables de nature sexuelle fréquents survenus chez ≥ 2 % des patients traités par VIIBRYD et plus souvent que chez les patients ayant reçu un placebo

Terme privilégié	Hommes			Femmes		
	Placebo N = 416	VIIBRYD à raison de 20 mg/jour N = 122	VIIBRYD à raison de 40 mg/jour N = 417	Placebo N = 551	VIIBRYD à raison de 20 mg/jour N = 166	VIIBRYD à raison de 40 mg/jour N = 561
Orgasme anormal*	< 1 %	2 %	2 %	0 %	1 %	1 %
Dysfonctionnement érectile	1 %	0 %	3 %	-	-	-
Diminution de la libido	< 1 %	3 %	4 %	< 1 %	2 %	2 %
Trouble de l'éjaculation	0 %	1 %	2 %	-	-	-
- Ne s'applique pas						
* Comprend l'orgasme anormal et l'anorgasmie						

Étant donné que les effets indésirables liés à la fonction sexuelle sont jugés comme faisant l'objet d'une sous-déclaration volontaire, des paramètres validés (l'échelle d'évaluation des expériences sexuelles de l'Arizona et le questionnaire évaluant les changements au niveau de la fonction sexuelle) ont été utilisés de manière prospective dans le cadre des essais avec contrôle par placebo. Les médecins doivent systématiquement interroger leurs patients sur les effets indésirables de nature sexuelle possibles. Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques - enfants

Deux études d'innocuité et d'efficacité à répartition aléatoire et à double insu, avec contrôle par placebo, d'une durée de 8 semaines et une étude d'innocuité ouverte d'une durée de 26 semaines portant sur VIIBRYD et menées auprès d'enfants âgés de 7 à 17 ans atteints d'un TDM ont fait état de quelques différences entre les adultes et les enfants en ce qui concerne le profil d'innocuité du médicament. Les différences notables qui ont été observées chez au moins 2 % des enfants, à une fréquence plus élevée que chez ceux recevant le placebo, et qui ne sont pas indiquées dans le tableau 1 sont les suivantes : cauchemars, idées suicidaires, irritabilité, sédation, augmentation de la fréquence cardiaque et insomnie initiale.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %)

La liste qui suit ne comprend pas les effets : 1) déjà énumérés dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la monographie; 2) avec lesquels le lien de causalité avec le médicament était éloigné; 3) à ce point généraux qu'ils ne sont pas instructifs; 4) qui ne sont pas considérés comme ayant des implications cliniques significatives; 5) dont l'incidence est égale ou inférieure à celle observée avec le placebo.

Les effets sont rangés en fonction des appareils et systèmes de l'organisme, d'après les définitions suivantes : les effets indésirables *fréquents* sont ceux survenus chez au moins un patient sur 100; les effets indésirables *peu fréquents* sont ceux survenus chez entre 1 patient sur 100 et 1 patient sur 1 000; les effets *rares* sont ceux survenus chez moins de 1 patient sur 1 000 :

Troubles cardiaques : *peu fréquents* : tachycardie, extrasystoles ventriculaires

Troubles oculaires : *peu fréquents* : sécheresse oculaire, vision trouble; *rares* : cataractes

Troubles généraux : *fréquents* : tressautements; *peu fréquents* : sensations anormales

Troubles du métabolisme et de la nutrition : *peu fréquents* : diminution de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : *fréquents* : spasmes musculaires

Troubles du système nerveux : *fréquents* : sédation, tremblements; *peu fréquents* : dysgueusie, migraine

Troubles psychiatriques : *peu fréquents* : crises de panique

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : *peu fréquents* : hyperhidrose, sueurs nocturnes

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Résultats des études cliniques

Analyses de laboratoire

VIIBRYD n'a pas été associé à des variations cliniquement importantes au niveau des paramètres de laboratoire évaluant la chimie sanguine (y compris les tests de la fonction hépatique), ni au niveau des paramètres hématologiques et urinaires, tels qu'évalués dans le cadre des études avec contrôle par placebo. Les résultats de l'étude ouverte de 52 semaines cadraient avec ceux des études avec contrôle par placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables qui suivent ont été signalées après la mise sur le marché de VIIBRYD. Comme ces effets ont été signalés spontanément par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Ces effets sont les suivants :

Appareil gastro-intestinal - pancréatite aiguë

Troubles généraux - irritabilité

Troubles du système nerveux - paralysie du sommeil

Troubles psychiatriques - agitation, agressivité, anxiété, hallucinations, tentatives de suicide, idées suicidaires

Troubles de la peau et du tissu cutané - éruption cutanée, éruption d'origine médicamenteuse, éruption généralisée, urticaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase :

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La vilazodone est principalement métabolisée par le CYP3A4 et très accessoirement par le CYP2C19 et le CYP2D6. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#). La vilazodone n'est

pas un inducteur général des enzymes du CYP. Les études *in vitro* indiquent que la vilazodone est un inhibiteur modéré du CYP2C19 et du CYP2D6. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : Comme c'est le cas des autres médicaments psychotropes, la consommation d'alcool n'est pas recommandée chez les patients traités par VIIBRYD. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

VIIBRYD est contre-indiqué chez les patients qui prennent des IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène, un colorant), ou pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement par un IMAO. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#).

Médicaments sérotoninergiques

Compte tenu du mode d'action de la vilazodone et du potentiel de toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, il est recommandé d'user de prudence lorsque VIIBRYD est administré en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'affecter les réseaux de neurotransmetteurs sérotoninergiques (par ex., les ISRS, les IRSN, le tryptophan, les triptans, le lithium, le millepertuis, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Triptans (agonistes de la 5HT₁)

Des cas de syndrome sérotoninergique mettant la vie en danger ont été signalés pendant le traitement concomitant par des ISRS/IRSN et des triptans. Si le traitement concomitant par VIIBRYD et un triptan est justifié sur le plan clinique, il convient de soumettre le patient à une surveillance étroite pendant l'instauration du traitement et chaque fois que la dose est augmentée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Lithium et tryptophan

Des cas d'effets accentués ont été signalés lorsque des antidépresseurs exerçant un effet sérotoninergique ont été administrés avec du lithium ou du tryptophan, si bien que l'emploi concomitant de la vilazodone et de ces produits médicamenteux doit être envisagé avec prudence.

Agents exerçant un effet sur le système nerveux central (SNC)

Le risque d'utiliser VIIBRYD en association avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique. Il faut donc user de prudence lorsque VIIBRYD est prescrit en association avec de tels médicaments.

Médicaments qui agissent sur la fonction plaquettaire (par ex., les AINS, l'AAS et d'autres anticoagulants)

La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques cas-témoins ou de cohorte ayant mis en évidence un lien entre l'emploi de médicaments psychotropes qui perturbent la recapture de la sérotonine et la survenue de saignements dans le tractus gastro-intestinal supérieur ont également montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres coagulants pouvait potentialiser le risque de saignement. Une altération des effets anticoagulants, et notamment une augmentation des saignements, a été signalée lorsque des ISRS et

des IRSN ont été administrés en concomitance avec de la warfarine. Les patients qui reçoivent de la warfarine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque le traitement par VIIBRYD est amorcé ou arrêté. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

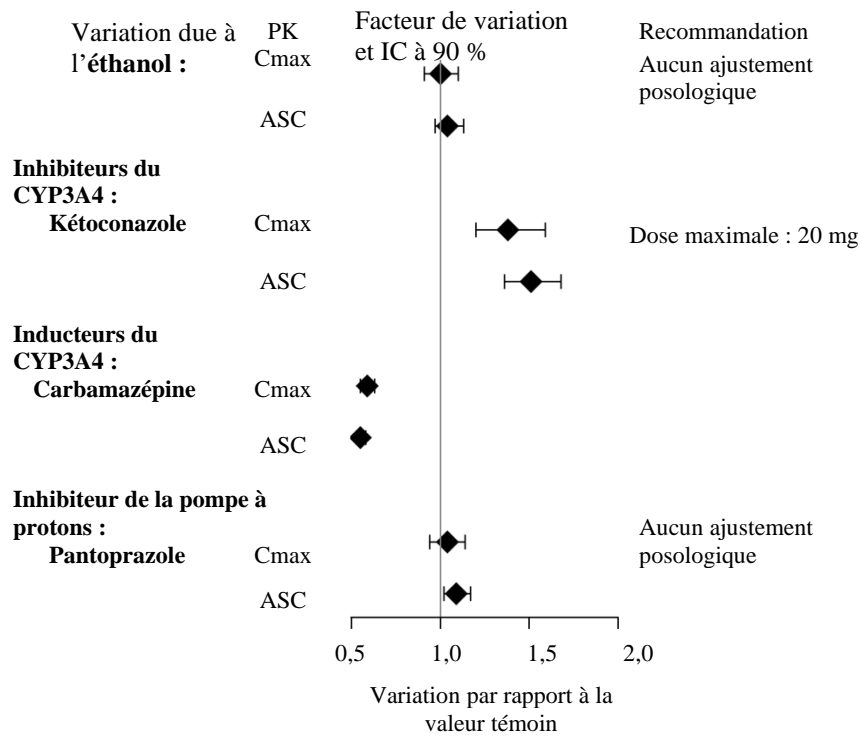
Effet potentiel des autres médicaments sur la vilazodone

Tableau 4 : Résumé de l'effet du médicament concomitant sur l'exposition à la vilazodone

Médicament concomitant	Réf	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur la pharmacocinétique de VIIBRYD		Recommandation
		Médicament concomitant	VIIBRYD	C _{max}	ASC	
Éthanol (alcool)	EC	Dose unique de 30 mL administrée par voie orale	Dose unique de 40 mg	Aucun changement	Aucun changement	Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.
Pantoprazole (pompe à protons)	EC	40 mg par jour pendant 7 jours	Dose unique de 40 mg	Aucun changement	Aucun changement	Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.
Kétoconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4)	EC	200 mg par jour pendant 13 jours	Dose unique de 5 ou 10 mg	Augmenté d'environ 50 %	Augmenté d'environ 50 %	La dose maximale de VIIBRYD est de 20 mg. La dose doit être ramenée à son niveau initial lorsque le traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté.
Carbamazépine (inducteur puissant du CYP3A4)	EC	400 mg par jour pendant 9 jours	20 mg par jour pendant 2 jours suivis de 40 mg par jour pendant 7 jours	Diminué de 41 %	Diminué de 45 %	Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.
Inhibiteurs des autres enzymes du CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2E1)	<i>In vitro</i>	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Les études <i>in vitro</i> ont montré que les CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9 et CYP2E1 jouaient un rôle mineur dans le métabolisme de la vilazodone. Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.
Inhibiteurs des transporteurs de la glycoprotéine P	<i>In vitro</i>	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Les études <i>in vitro</i> ont montré que la vilazodone n'est pas un substrat de la glycoprotéine P. Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.

Légende : EC = essai clinique

Figure 1 : Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de la vilazodone



Effet potentiel de la vilazodone sur les autres médicaments

Tableau 5 : Résumé de l'effet de VIIBRYD sur l'exposition aux médicaments concomitants

Médicament concomitant	Réf	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur la pharmacocinétique du médicament concomitant		Recommandation
		Médicament concomitant	VIIBRYD	C _{max}	ASC	
Médicaments métabolisés par le CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP2C19	EC	Dose unique de 100 mg de caféine Dose unique de 50 mg de flurbiprofène Dose unique de 20 mg de nifédipine Dose unique de 10 mg de débrisoquine	VIIBRYD à 20 mg pendant 8 à 10 jours	Aucun changement	Aucun changement	Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.

Médicament concomitant	Réf	Schéma posologique Commentaire clinique		Effet sur la pharmacocinétique du médicament concomitant		Recommandation
		Médicament concomitant	VIIBRYD	C _{max}	ASC	
Médicaments métabolisés par le CYP2C19	EC	Dose unique de 100 mg de méphénytoïne	VIIBRYD à 20 mg pendant 8 à 10 jours	Augmentation de 11 % de la bioconversion de la méphénytoïne, ce qui indique une faible induction du CYP2C19		Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.
Médicaments métabolisés par le CYP2C8	<i>In vitro</i>	S.O.	S.O.	Les études <i>in vitro</i> indiquent que VIIBRYD pourrait inhiber la biotransformation des substrats du CYP2C8.		L'administration concomitante de VIIBRYD et d'un substrat du CYP2C8 peut se traduire par une augmentation de la concentration de l'autre médicament.
Induction des isoformes du CYP	<i>In vitro</i>	S.O.	Les hépatocytes ont été exposés à 60 µM de vilazodone (environ 200 fois la C _{max} plasmatique d'une dose de 40 mg par jour chez l'humain) pendant 24, 48 et 60 heures.	Vilazodone n'a pas induit les isoformes du CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A5		Aucun ajustement de la dose de VIIBRYD n'est nécessaire.
Digoxine (substrat de la glycoprotéine P)	EC	Dose unique de 0,5 mg de digoxine	VIIBRYD à 40 mg par jour pendant 10 jours	Augmenté de 18 %	Augmenté de 8 %	Compte tenu de l'étroitesse de la plage thérapeutique de la digoxine, une surveillance est recommandée.

Légende : EC = essai clinique

Médicaments ayant une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques

L'interaction entre la vilazodone et les autres médicaments ayant une forte affinité de liaison pour les protéines n'a pas été évaluée. Étant donné que la vilazodone possède une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques, l'administration de VIIBRYD à un patient qui prend un autre médicament présentant une forte affinité pour les protéines pourrait se traduire par une augmentation de la concentration libre de cet autre médicament.

9.5 Interactions médicament-aliment

Il faut prendre VIIBRYD avec de la nourriture. Les concentrations sanguines de VIIBRYD (ASC) à l'état de jeûne peuvent être réduites d'environ 50 %, comparativement aux concentrations après un repas, et se traduire par une diminution de l'efficacité chez certains patients. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été établies.

Millepertuis

L'emploi concomitant d'antidépresseurs exerçant un effet sérotoninergique et de remèdes à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourrait entraîner une augmentation de l'incidence des effets indésirables, dont la toxicité sérotoninergique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#). Le millepertuis est également un inducteur connu du CYP3A4. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les paramètres évalués en laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

VIIBRYD est à la fois un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et un agoniste partiel des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 1A (5HT_{1A}). Le mécanisme exact qui sous-tend l'effet antidépresseur de VIIBRYD n'est pas entièrement compris, mais serait lié à l'accentuation de l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central.

10.2 Pharmacodynamie

VIIBRYD se lie spécifiquement avec une haute affinité et inhibe les sites de la recapture de la sérotonine ($K_i = 0,1 \text{ nM}$; $IC_{50} = 1,6 \text{ nM}$). La vilazodone exerce également une activité agoniste partielle sur les récepteurs 5HT_{1A} ($IC_{50} = 2,1 \text{ nM}$). La vilazodone est plus sélective pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine que la dopamine ($K_i = 37 \text{ nM}$), ou de la recapture de la noradrénaline ($K_i = 56 \text{ nM}$).

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique

Les effets de la vilazodone sur l'intervalle à l'ECG et sur les paramètres hémodynamiques ont été évalués dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire avec groupes parallèles et contrôle par placebo et témoin actif (moxifloxacine à 400 mg) reposant sur une évaluation à l'ECG de l'allongement de l'intervalle QT, menée auprès de 157 sujets en bonne santé. Les sujets répartis aléatoirement pour recevoir de la vilazodone ($n = 66$) ont reçu des doses ascendantes séquentielles de 10 mg/jour, de 20 mg/jour, de 40 mg/jour, de 60 mg/jour et de 80 mg/jour sur une période de 15 jours, chaque dose étant administrée pendant trois jours. Les évaluations à l'ECG ont été réalisées à 13 points dans le temps, au début de l'étude et le troisième jour de l'administration de vilazodone aux doses thérapeutiques de 20 et 40 mg et aux doses suprathérapeutiques de 60 et 80 mg, ainsi qu'aux jours correspondants dans les groupes témoins.

La vilazodone a été associée à une augmentation de la fréquence cardiaque dépendante de la concentration, et des différences statistiquement significatives ont été observées par rapport au placebo aux doses suprathérapeutiques égales et supérieures à 60 mg/jour. Le jour 15, pendant le

traitement par la vilazodone aux doses suprathérapeutiques de 80 mg, des élévations statistiquement significatives de la fréquence cardiaque ventriculaire ont été observées de 3 à 6 heures après l'administration de la dose, la différence moyenne maximale par rapport au placebo étant de 7,6 bpm (IC à 90 % : 5,9; 9,3) à 6 h.

La vilazodone a été associée à un raccourcissement de l'intervalle PR aux doses égales et supérieures à 20 mg/jour. Le jour 9, pendant le traitement par la vilazodone à raison de 40 mg, des différences moyennes négatives statistiquement significatives ont été observées par rapport au placebo à 10 des 13 points dans le temps, avec une différence moyenne maximale par rapport au placebo de -5,9 ms (IC à 90 % : -7,8; -3,9) à 8 heures. Le jour 15, pendant le traitement par la vilazodone à raison de 80 mg, des différences moyennes négatives statistiquement significatives ont été observées par rapport au placebo à 10 des 13 points dans le temps, avec une différence moyenne maximale par rapport au placebo de -8,2 ms (IC à 90 % : -10,3; -6,1) à 6 heures.

Aucun effet continu ou dépendant de la dose n'a été observé au niveau de la durée de l'intervalle QTc et du complexe QRS.

La vilazodone a été associée à des élévations passagères de la pression artérielle systolique aux doses égales et supérieures à 20 mg/jour. Trente minutes après l'administration, le troisième jour de chaque traitement séquentiel ascendant, des différences moyennes statistiquement significatives par rapport au placebo ont été observées avec la vilazodone au niveau de la pression artérielle systolique. Des élévations statistiquement significatives dépendantes de la dose ont été observées au niveau de la pression artérielle diastolique avec les doses de vilazodone égales ou supérieures à 40 mg/jour (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Variation de la pression artérielle par rapport aux valeurs initiales^a

Dose	PA systolique (mm Hg) Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 90 %)			PA diastolique (mm Hg) Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 90 %)		
	Placebo	Vilazodone	Différence	Placebo	Vilazodone	Différence
20 mg	-1,1 (-3,2; 1,0)	3,3 (1,5; 5,1)	4,4 ^b (1,7; 7,2)	-2,0 (-3,9; -0,1)	-1,5 (-3,1; 0,1)	0,5 (-2,0; 3,0)
40 mg	-3,1 (-5,3; -0,9)	2,0 (0,1; 3,8)	5,0 ^b (2,2; 7,9)	-3,3 (-5,3; -1,4)	-1,6 (-3,2; 0,1)	1,7 (-0,8; 4,3)
60 mg	-1,1 (-3,3; 1,1)	6,0 (4,1; 7,9)	7,1 ^b (4,2; 10,0)	-2,2 (-4,0; -0,4)	0,8 (-0,7; 2,3)	3,0 ^c (0,7; 5,4)
80 mg	-4,3 (-6,6; -1,9)	2,5 (0,5; 4,6)	6,8 ^b (3,7; 9,9)	-4,7 (-6,6; -2,9)	-0,1 (-1,7; 1,5)	4,6 ^b (2,2; 7,1)

a : D'après la mesure réalisée 30 minutes après l'administration, le troisième jour du traitement à la dose correspondante.
b : p < 0,01
c : p < 0,05

Dans le cadre des études à court terme combinées menées auprès de 2 233 patients atteints d'un TDM, les variations moyennes entre le début de l'étude et la fin du traitement au niveau de la fréquence cardiaque, de l'intervalle PR, de la durée du complexe QRS, de l'intervalle QTc, de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique ont été similaires chez les patients qui ont reçu de la vilazodone et chez ceux qui ont reçu un placebo. La variation moyenne de la pression artérielle systolique entre le début de l'étude et la dernière évaluation a été de 0,3 mm Hg pour toutes les doses de vilazodone combinées et de -0,2 mm Hg pour le placebo. La variation moyenne de la pression artérielle diastolique entre le début de l'étude et la dernière évaluation a été de 0,9 mm Hg pour toutes les doses de vilazodone combinées et de 0,2 mm Hg pour le placebo.

10.3 Pharmacocinétique

L'activité de la vilazodone est principalement attribuable au médicament parent. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la vilazodone (doses de 5 mg à 80 mg) sont proportionnelles à la dose. L'accumulation de vilazodone, après l'administration de doses uniques de VIIBRYD, ne varie pas avec la dose, tandis que l'état d'équilibre est atteint en l'espace d'environ 3 jours. L'élimination de la vilazodone se fait surtout par métabolisme hépatique, sa demi-vie terminale étant d'environ 25 heures. À l'état d'équilibre, après l'administration quotidienne de VIIBRYD à 40 mg avec de la nourriture, la C_{\max} moyenne est de 156 ng/ml, tandis que la valeur moyenne de l'ASC ($_0$ à 24 heures) est de 1 645 ng·h/ml.

Absorption

Les concentrations de vilazodone culminent à une médiane de 4 à 5 heures (T_{\max}) après l'administration pour baisser ensuite avec une demi-vie terminale d'environ 25 heures. La biodisponibilité absolue de la vilazodone est de 72 % avec de la nourriture. L'administration de VIIBRYD avec de la nourriture (repas léger ou riche en matière grasse) augmente la biodisponibilité orale (augmentation de la C_{\max} d'environ 147 à 160 % et augmentation de l'ASC d'environ 64 à 85 %).

L'absorption diminue d'environ 25 % en cas de vomissements dans les 7 heures suivant l'ingestion; la prise d'une dose de remplacement n'est pas nécessaire.

Distribution

La vilazodone est largement distribuée et se lie aux protéines à environ 96-99 %.

Métabolisme

VIIBRYD est métabolisé de façon extensive par les voies du CYP et d'autres voies (peut-être par la carboxylestérase). Le CYP3A4 est la principale voie du CYP responsable de son métabolisme, tandis que les CYP2C19 et CYP2D6 jouent un rôle mineur. Les études *in vitro* menées sur des microsomes et des hépatocytes humains indiquent que la vilazodone est peu susceptible d'inhiber ou d'induire le métabolisme d'autres substrats du CYP (à l'exception du CYP2C8); une étude *in vivo* avec des substrats-sondes des CYP2C19, 2D6 et 3A4 a montré que la vilazodone n'a pas modifié la pharmacocinétique des substrats-sondes. Toutefois, une étude *in vivo* avec un substrat-sonde du CYP2C19 a mis en évidence une induction mineure du CYP2C19. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., le kétoconazole) peuvent réduire le métabolisme de la vilazodone *in vivo* et augmenter l'exposition. En revanche, les inducteurs du CYP3A4 peuvent réduire l'exposition à la vilazodone. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Élimination

VIIBRYD est éliminé principalement par métabolisme hépatique; seulement 1 % de la dose est récupérée dans l'urine et 2 %, dans les fèces, sous forme de vilazodone inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de VIIBRYD chez les enfants n'ont pas été établies. L'utilisation de VIIBRYD n'est pas autorisée chez les enfants. Voir [7.1.3 Enfants](#).

- **Personnes âgées (> 65 ans)**

Aucun ajustement posologique n'est recommandé sur la base de l'âge (voir la figure 2). Les résultats d'une étude pharmacocinétique ayant comparé une seule dose (20 mg) chez des sujets âgés (âgés de 65

à 80 ans) et jeunes (âgés de 24 à 55 ans) a montré que le profil pharmacocinétique était généralement similaire entre les deux groupes d'âge.

- **Sexe**

Après ajustement pour tenir compte du poids corporel, l'exposition générale s'est avérée être similaire chez les hommes et chez les femmes (voir la **figure 2**).

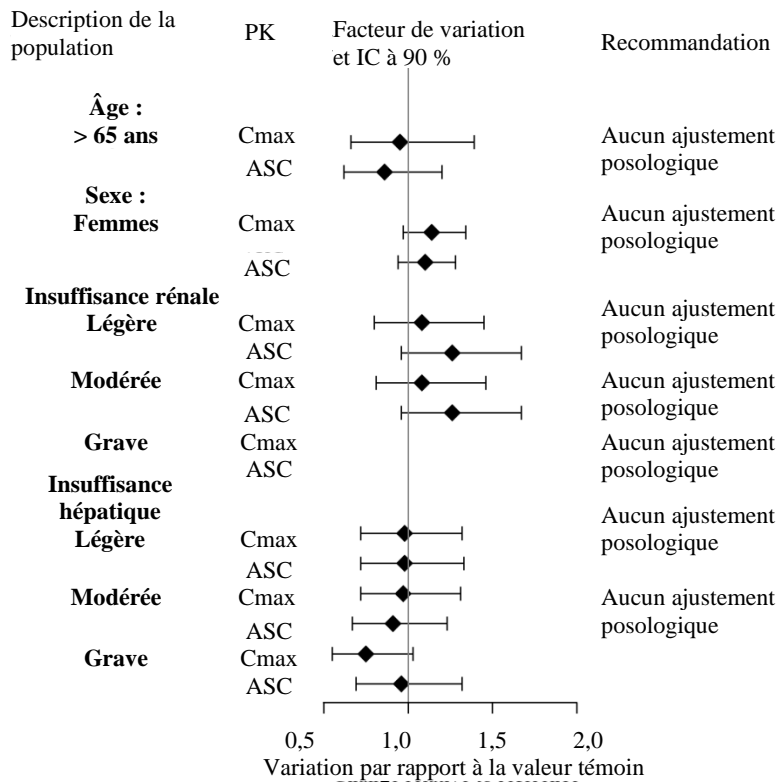
- **Insuffisance hépatique**

Après l'administration d'une dose de 20 mg à des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A = 5 – 6; n = 8) ou modérée (score de Child Pugh B = 7 – 9; n = 8), les rapports de la C_{max} et de l'ASC de la vilazodone par rapport à des témoins appariés en bonne santé ont été de 0,977 à 0,980 pour les comparaisons entre sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère et sujets en bonne santé, et de 0,895 à 0,972 pour les comparaisons entre sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée et sujets en bonne santé. Après l'administration d'une dose de 20 mg à des sujets atteints d'une insuffisance hépatique grave (score Child-Pugh C = 10 – 15; n = 8), la moitié des sujets atteints d'une insuffisance (n = 4) ont vomi dans les 2 à 4 heures suivant l'administration, ce qui a empêché l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques chez ces patients. Les rapports des moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC de la vilazodone ont été de 0,750 et de 0,960, respectivement, pour les sujets atteints d'une insuffisance hépatique grave (qui n'ont pas vomi; n = 4) comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale. En présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir la **figure 2**). La prudence est de mise si des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave sont traités.

- **Insuffisance rénale**

Après l'administration d'une dose de 20 mg, la présence d'une insuffisance rénale légère ($50 \text{ ml/min} < \text{TFG} \leq 80 \text{ ml/min}$) à modérée ($30 \text{ ml/min} < \text{TFG} \leq 50 \text{ ml/min}$) n'a rien changé à la clairance apparente de la vilazodone. Les rapports de la C_{max} et de l'ASC de la vilazodone ont été de 1,076 à 1,286 chez les sujets atteints d'une insuffisance légère comparativement aux témoins appariés, et de 1,083 à 1,098 chez les sujets atteints d'une insuffisance modérée par rapport aux témoins appariés. En présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir la **figure 2**).

Figure 2 : Effet de facteurs intrinsèques sur la pharmacocinétique de la vilazodone



Les données illustrées concernent les sujets âgés (âgés > 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (âgés de 24 à 55 ans).
 Les données illustrées concernent les femmes par rapport aux hommes.
 Les données illustrées concernent les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique par rapport aux sujets dont la fonction rénale et hépatique est normale, respectivement.

Pharmacologie chez l'animal

La pharmacologie de la vilazodone a été étudiée afin de déterminer son effet inhibiteur sur la recapture de la sérotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT), sa fixation aux récepteurs, la régulation de la neurotransmission 5-HT et ses effets dans des modèles animaux de dépression et d'anxiété. La vilazodone combine la recapture de la sérotonine à un agonisme partiel des récepteurs 5-HT_{1A}.

La vilazodone a inhibé la recapture de la 5-HT dans les synaptosomes du tissu cérébral de rat à une IC₅₀ de 0,2 nM et a été associé à une inhibition relativement plus faible de la recapture de la noradrénaline (IC₅₀ = 60 nM) et de la dopamine (IC₅₀ = 90 nM). Après administration orale, la vilazodone a bloqué la recapture de la 5-HT à une DE₅₀ de 1,4 mg/Kg chez la souris. Dans le cadre d'une étude ex vivo chez le rat, les doses de vilazodone administrées par voie orale à raison de 3 mg/kg et de 10 mg/kg se sont traduites par une occupation des récepteurs 5-HT_{1A} corticaux d'environ 50 et 90 %, respectivement. Dans des coupes cérébrales de rat, la vilazodone s'est traduite par des niveaux différents d'activité agoniste en fonction de la région. Parallèlement à d'autres études ex vivo et in vivo, ces résultats donnent à penser que la vilazodone est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} présentant à la fois des similitudes et des différences avec les agonistes connus des récepteurs 5-HT_{1A}.

Les effets antidépresseurs de la vilazodone ont été démontrés dans des tests de désespoir comportemental réalisés chez la souris et chez le rat, et dans le test de suspension par la queue chez la souris. La vilazodone s'est avérée active dans certains, mais pas dans tous les tests réalisés dans des modèles anti-anxieux, notamment dans le test des vocalisations induites par choc électrique aux pattes, dans le test des quatre plaques chez la souris, et dans le test de la boîte clair/obscur.

Des études pharmacologiques sur l'innocuité ont été réalisées pour évaluer les effets sur le système nerveux central (SNC), l'appareil cardiovasculaire et le système gastro-intestinal, ainsi que les effets de la vilazodone sur des tissus isolés et sur la dépendance aux médicaments. Après l'administration orale de doses comprises entre 36 et 360 mg/kg, le chlorhydrate de vilazodone s'est avéré stimuler le SNC (augmenter la locomotion) chez le rat et la souris; il n'a exercé aucun effet sur le transit gastrique, la vidange gastrique ou la sécrétion d'acide gastrique chez le rat. Le chlorhydrate de vilazodone n'a exercé aucun effet sédatif ni cholinergique chez la souris; il n'a pas non plus exercé d'effets sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque chez des rats spontanément hypertendus à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg administrées par voie orale. Dans des préparations de tissu isolé, la vilazodone n'a exercé aucun effet anticholinergique ou antisérotoninergique et a eu une faible activité antihistaminique, spasmolytique et inotrope négative. Aucun signe de tendance à l'abus n'a été observé avec la vilazodone dans trois modèles de rongeurs évaluant le potentiel de dépendance au médicament. Les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de vilazodone n'ont pas été déterminées dans le cadre de ces études, mais l'administration orale à raison de 25 mg/kg chez le rat avoisinerait les expositions thérapeutiques à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Le profil pharmacocinétique de la vilazodone a été étudié chez la souris, chez le rat, chez des rates gravides, chez des lapines gravides, chez le chien, chez le singe et chez l'être humain. La vilazodone a été absorbée après administration orale, avec une exposition plasmatique dans toutes les espèces suffisantes pour évaluer les effets pharmacologiques et établir les marges d'innocuité toxicologique, bien que la biodisponibilité dans toutes les espèces évaluées sur le plan de la toxicologie ait été faible (de 5 à 28 %, comparativement à de 72 à 81 % chez l'être humain). La liaison aux protéines sériques a été déterminée *in vitro* dans du sérum de rat, de chien, de souris, de singe et d'être humain, et a été élevée (> 96 %) dans toutes les espèces évaluées. La distribution tissulaire de la vilazodone et/ou la radioactivité totale après l'administration d'une seule dose de vilazodone marquée au ¹⁴C a été évaluée chez la souris et chez le rat, tandis que le taux de vilazodone a été mesuré dans certains tissus dans le cadre d'études toxicologiques portant sur des doses répétées menées chez la souris, chez le rat et chez le chien. Les volumes de distribution ont été supérieurs au volume total d'eau dans le corps dans toutes les espèces, y compris l'être humain, et se situaient entre 4 et 8 litres/kg, ce qui indique que la vilazodone est largement distribuée dans les tissus. La clairance plasmatique allait de 0,2 à 3 litres/heure/kg. Chez les rates gravides ayant reçu de la vilazodone marquée au ¹⁴C à raison d'une seule dose administrée par voie orale ou i.v., entre 0,14 et 0,76 % de la dose a été récupérée dans les fœtus jusqu'à 24 heures après l'administration, ce qui indique un transfert placentaire limité. Les petits allaités contenaient jusqu'à 0,42 % de la dose administrée aux rates allaitantes, ce qui indique une sécrétion limitée dans le lait maternel.

La biotransformation de la vilazodone a été étudiée *in vitro* et *in vivo* chez la souris, chez le rat, chez le lapin, chez le chien, chez le singe et chez l'être humain. Chez toutes les espèces, y compris l'être humain, la vilazodone a été fortement métabolisée. La principale voie d'excrétion de la matière associée à la vilazodone chez les espèces non humaines a été la voie fécale, qui est la principale voie d'élimination chez l'être humain. La vilazodone n'a pas été un inducteur significatif des enzymes microsomales hépatiques chez la souris.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés de VIIBRYD doivent être entreposés à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

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

La mise au rebut des comprimés de VIIBRYD doit se faire conformément aux recommandations sur l'élimination des déchets pharmaceutiques biodangereux.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

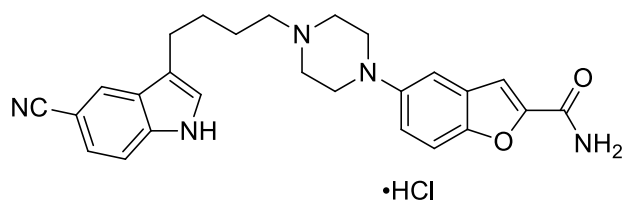
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de vilazodone

Nom chimique : Chlorhydrate de 2-benzofurancarboxamide, 5-[4-[4-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butyl]-1-piperazinyl] (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{26}H_{27}N_5O_2 \times HCl$ et 477,99 (chlorhydrate de vilazodone)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Solide de couleur blanche à crème

Solubilité : Eau (32 mg/100 ml)

Solution de chlorure de sodium physiologique (0,2 mg/100 ml)

Liquide gastrique simulé (0,2 mg/100 ml)

Liquide intestinal simulé (0,04 mg/100 ml)

Éthanol (31 mg/100 ml)

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Trouble dépressif majeur (TDM)

L'efficacité de VIIBRYD (chlorhydrate de vilazodone) en tant que traitement du trouble dépressif majeur (TDM) a été démontrée dans le cadre de quatre études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, avec contrôle par placebo, menées chez des adultes (âgés de 18 à 70 ans) traités en externe et satisfaisants aux critères DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) pour le TDM.

Plan et caractéristiques démographiques des études de 8 à 10 semaines sur le TDM

Trois études de 8 semaines ont évalué l'efficacité de VIIBRYD à raison de 40 mg (études 1 à 3) et une étude de 10 semaines (étude 4) a évalué l'efficacité de VIIBRYD à raison de 20 et 40 mg. Dans le cadre de ces études, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir VIIBRYD à raison de 20 ou 40 mg ou un placebo une fois par jour avec de la nourriture. Les patients sont passés graduellement à une dose de VIIBRYD de 20 mg par jour en l'espace de 1 semaine, ou à une dose de 40 mg par jour en l'espace de 2 semaines, avec de la nourriture. La conception des quatre études est résumée au tableau 7.

Les principaux critères d'inclusion étaient un score HAM-D-17 \geq 22 et un score à l'item 1 de l'indice HAM-D (humeur dépressive) \geq 2 au moment de la sélection et aux visites initiales des études 1 et 2, et un score MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) de \geq 26 dans le cadre des études 3 et 4.

Tableau 7 : Résumé des études cliniques à l'appui de l'efficacité de VIIBRYD dans le traitement du TDM (population en intention de traiter)

N° de l'étude	Plan/Durée de l'étude	Administration orale (une fois par jour)	Nombre de sujets à l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)]	Âge moyen (plage)	Score MADRS moyen initial
1	Étude multicentrique d'une durée de 8 semaines, menée à double insu, avec groupes parallèles, contrôle par placebo et répartition aléatoire	VIIBRYD avec augmentation graduelle de la dose jusqu'à 40 mg ou placebo	n = 397 40 mg : n = 198 Placebo : n = 199 [251 F/146 H]	40,1 (18 à 65 ans)	31
2	Étude multicentrique d'une durée de 8 semaines, menée à double insu, avec groupes parallèles, contrôle par placebo et répartition aléatoire	VIIBRYD avec augmentation graduelle de la dose jusqu'à 40 mg ou placebo	n = 463 40 mg : n = 231 Placebo : n = 232 [261 F/202 H]	41,7 (18 à 70 ans)	32
3	Étude multicentrique de 8 semaines avec répartition	VIIBRYD avec augmentation	n = 505	40,1	31

N° de l'étude	Plan/Durée de l'étude	Administration orale (une fois par jour)	Nombre de sujets à l'étude (N) [Femmes/Hommes (F/H)]	Âge moyen (plage)	Score MADRS moyen initial
	aléatoire, groupes parallèles, double insu et contrôle par placebo	graduelle de la dose jusqu'à 40 mg ou placebo	40 mg : n = 253 Placebo : n = 252 [272 F/233 H]	(18 à 69 ans)	
4	Étude multicentrique de 10 semaines avec répartition aléatoire, groupes parallèles, double insu et contrôle par placebo et témoin actif	VIIBRYD avec augmentation graduelle de la dose jusqu'à 20 ou 40 mg ou citalopram à 40 mg ou placebo	n = 1 133 20 mg : n = 288 40 mg : n = 284 Citalopram : n = 280 Placebo : n = 281 [651 F/482 H]	41,8 (18 à 70 ans)	31

Le principal paramètre d'évaluation dans toutes les études était la variation du score total entre le début de l'étude et la semaine 8 (études 1 à 3) ou à la semaine 10 (étude 4) au niveau du score MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Le paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité des études 3 et 4 était la variation du score CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) par rapport au début de l'étude.

Résultats des études de 8 à 10 semaines

Dans les quatre études, VIIBRYD s'est avéré être supérieur par rapport au placebo pour ce qui est de l'amélioration des symptômes dépressifs, mesurée en fonction de la variation du score MADRS total entre le début de l'étude et la visite d'évaluation (voir le tableau 8).

Tableau 8 : Efficacité de VIIBRYD dans le traitement du TDM (population en intention de traiter)

Paramètres d'évaluation	Étude 1	Étude 2	Étude 3	Étude 4	
	VIIBRYD 40 mg	VIIBRYD 40 mg	VIIBRYD 40 mg	VIIBRYD 20 mg	VIIBRYD 40 mg
Score MADRS total^a (variation par rapport au début de l'étude)					
DMMC	-3,2	-2,5	-5,1	-2,6	-2,8
IC à 95 %	(-5,2; -1,3)	(-4,4; -0,6)	(-6,9; -3,3)	(-4,3; -0,8)	(-4,6; -1,1)
Valeur p	0,0010	0,0093	< 0,00001	0,0073 ^b	0,0034 ^b

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité d'une dose unique

La vilazodone possède un faible taux de toxicité aiguë chez la souris et chez le rat; aucun décès n'a été observé après l'administration orale d'une dose de 1 500 mg/kg chez la souris et de 5 000 mg/kg chez le rat. Le chien semble plus sensible aux effets de la vilazodone et l'administration d'une dose $\geq 0,25$ mg/kg par voie intraveineuse s'est traduite par une vocalisation, des tremblements intéressant le corps entier, des pupilles entièrement dilatées et une agitation.

Toxicité de doses répétées

Le chlorhydrate de vilazodone a été bien toléré après l'administration de plusieurs doses par voie orale à des souris et à des rats, sans qu'aucun signe clinique lié à la vilazodone soit observé à une dose de 580 mg/kg/jour chez la souris et en l'absence de mortalité à une dose de 1 000 mg/kg/jour chez le rat. Chez le rat, le rougissement de zones cutanées dépourvues de poils a été observé chaque jour après l'administration d'une dose ≥ 3 mg/kg/jour tout au long des périodes d'administration (jusqu'à 26 semaines). Chez le chien, l'émission de bave, la craintivité, l'hypokinésie et/ou la mydriase ont été observées avec une dose ≥ 10 mg/kg/jour. Ces signes ont été transitoires et sont disparus avec la poursuite de l'administration à compter de la semaine 4. Dans le cadre de l'étude de 52 semaines, 4 morts sont survenues entre les semaines 9 et 50 à la dose de 40 mg/kg/jour. Des convulsions précédant la mort ont été observées chez 3 de ces animaux et l'exposition à la vilazodone à cette dose était entre 7 et 24 fois plus élevée que celle à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Une opacité cornéenne a été notée chez certains chiens avec les doses de 10 et 40 mg/kg/jour. L'opacité cornéenne a parfois été observée dans un seul œil et n'a ni évolué ni persisté avec les doses subséquentes. Aucun autre effet oculaire lié au traitement n'a été observé pendant les examens ophtalmologiques réalisés chez le chien et aucune trouville oculaire liée au traitement n'a été réalisée chez le rat.

La vilazodone n'a exercé aucun effet sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou la morphologie du tracé et les intervalles à l'ECG obtenus chez des chiens à la C_{max} approximative (2 h après l'administration de la dose), après administration de doses répétées allant jusqu'à 40 mg/kg/jour pendant 52 semaines.

Les changements au niveau de la pathologie clinique ont été généralement légers, pas toujours uniformes entre les études et/ou observés chez les sujets d'un seul sexe.

Aucune trouville histopathologique liée à l'article de test n'a été réalisée chez le chien à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour. Après 13 semaines de traitement, une histiocytose légère à grave a été observée dans l'intestin et le système lymphatique abdominal, à une dose ≥ 270 mg/kg/jour chez la souris et à une dose ≥ 300 mg/kg/jour chez le rat. Les histiocytes présentaient un cytoplasme généralement vacuolé tandis que les vacuoles avaient l'apparence d'interstices remplis de cristaux, un aspect qui cadre avec l'entreposage intracytoplasmique de la vilazodone ou de ses métabolites. Chez la souris, mais pas chez le rat, une érythroïose a été notée dans la rate et une hyperplasie myéloïde dans la moelle osseuse, sans doute une réaction systémique à l'inflammation. Chez la souris, après 13 semaines de traitement, une légère hypertrophie des ovaires et/ou un accroissement du nombre de corps jaunes, une atrophie légère à modérée de l'endomètre utérin, une hyperplasie des glandes mammaires et une dilatation canalaire avec augmentation de la sécrétion ont été notés avec les doses ≥ 135 mg/kg/jour, tandis qu'une légère hyperplasie de la glande mammaire et un accroissement du nombre de corps jaunes ont été notés avec les doses de 45 et 135 mg/kg/jour. Lors d'une étude de

26 semaines chez le rat ayant évalué des doses ≥ 15 mg/kg/jour, une faible incidence de sécrétion mammaire a été observée chez les mâles, ainsi qu'un cas d'atrophie mammaire chez un seul mâle à la dose de 75 mg/kg/jour.

Tous les effets indésirables observés dans le cadre des études ayant évalué la toxicité de doses répétées sont survenus à des expositions systémiques à la vilazodone supérieures à l'exposition après l'utilisation clinique. La marge d'innocuité de la vilazodone d'après l'exposition à la DSENO (dose sans effet nocif observé) chez les espèces non cliniques a été ≥ 2 , comparativement aux expositions à la vilazodone à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Cancérogénicité:

Des études sur la carcinogénicité ont été réalisées. Dans le cadre de ces études, de la vilazodone a été administrée par voie orale à raison de 15, 45 et 135 mg/kg/jour à des souris B6C3F1, et à raison de 7,5, 25, 65 et 150 mg/kg/jour à des rats Wistar pendant 2 ans. Les doses élevées correspondent à environ 16,5 et 36 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain, exprimée en mg/m², chez la souris et chez le rat, respectivement.

Chez la souris, les tumeurs malignes des glandes mammaires ont augmenté chez les femelles avec les doses de 45 et 135 mg/kg/jour, avec une exposition systémique à la vilazodone à la dose sans effet nocif observé, soit 15 mg/kg/jour, correspondant à environ deux fois celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Des taux élevés de prolactine ont été observés dans le cadre d'une étude de 2 semaines sur la vilazodone, à des doses de vilazodone/une exposition systémique à la vilazodone comparables. L'élévation du taux de prolactine est connue pour provoquer des tumeurs mammaires chez les rongeurs.

L'incidence des adénomes et/ou carcinomes hépatocellulaires a augmenté chez les mâles et/ou les femelles à toutes les doses. Une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie des cellules folliculaires de la glande thyroïde chez les mâles et/ou les femelles a été observée à toutes les doses, ainsi que des adénomes chez les mâles et les femelles qui ont reçu les doses de 45 et 145 mg/kg/jour. La faible dose de 15 mg/kg/jour a été la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour l'augmentation de l'incidence des adénomes folliculaires thyroïdiens, dose à laquelle l'exposition systémique à la vilazodone a été environ deux fois plus élevée que celle à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Le mécanisme responsable de l'accroissement des tumeurs hépatiques et thyroïdiennes chez la souris n'est pas connu. Les tumeurs thyroïdiennes peuvent résulter d'un taux plasmatique de TSH plus élevé chez les rongeurs, un mécanisme qui n'est généralement pas considéré pertinent chez l'être humain. Toutefois, les données attestant d'une élévation du taux de TSH après l'administration de vilazodone à des souris sont limitées et contradictoires. La vilazodone n'a pas été un inducteur significatif des enzymes microsomaux hépatiques responsables du métabolisme des médicaments.

Dans une étude chez le rat, la vilazodone n'a pas exercé d'effet carcinogène dans aucun des sexes.

Génotoxicité :

La vilazodone n'a pas été mutagène d'après l'épreuve de mutation inverse bactérienne *in vitro* (test d'Ames). La vilazodone a été testée négative à l'épreuve de mutation directe réalisée *in vitro* sur culture de cellules mammaliennes V79/HGRPT. La vilazodone s'est avérée être clastogène dans deux épreuves de dépistage des aberrations chromosomiques réalisées *in vitro* sur culture de cellules mammaliennes. La vilazodone s'est néanmoins révélée négative pour l'activité clastogène lors d'une épreuve de dépistage des aberrations chromosomiques réalisée *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat et lors d'une épreuve du micronoyau. La vilazodone s'est également révélée négative lors d'une épreuve de synthèse d'ADN non programmée réalisée *in vivo/in vitro* chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

La fécondité a été évaluée séparément chez des rats auxquels des doses de chlorhydrate de vilazodone de 5, 25 et 125 mg/kg/jour ont été administrées. La fécondité n'a pas changé chez les rats femelles auxquelles des doses allant jusqu'à 125 mg/kg/jour ont été administrées, ce qui correspond à une exposition systémique estimative à la vilazodone environ 10 fois supérieure à celle à la dose maximale recommandée chez l'être humain. À cette même dose, soit 125 mg/kg/jour, la fécondité des rats mâles a été perturbée, l'exposition systémique prédite à la dose de vilazodone sans effet observé, soit 25 mg/kg/jour, ayant été environ 4 fois supérieure à celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Lorsque de la vilazodone a été administrée pendant la période d'organogenèse à des rates gravides à raison de 8, 40 et 200 mg/kg/jour, et à des lapines à raison de 1,6, 7,8 et 35,8 mg/kg/jour, aucun effet tératogène n'a été observé. Toutefois, une toxicité embryofœtale évidente, d'après le gain pondéral corporel plus faible et le retard dans l'ossification du squelette, a été observée avec la dose élevée chez le rat et avec la dose élevée et la dose intermédiaire chez le lapin. L'exposition systémique au chlorhydrate de vilazodone à la dose sans effet chez le rat, soit 40 mg/kg/jour, correspondait à environ 6 fois celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain; à la dose sans effet de 1,6 mg/kg/jour chez le lapin, elle était inférieure à celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Lorsque de la vilazodone a été administrée à des rates gravides à raison de 5, 25 et 125 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse et tout au long de la gestation et de la lactation, une toxicité pour la mère et pour la croissance, y compris la réduction de la survie de la progéniture et le retard de la maturation, a été observée à toutes les doses, si bien que la dose sans effet n'a pu être déterminée. La détérioration de la performance de reproduction dans la génération F₁ s'est limitée à la dose élevée, soit 125 mg/kg/jour, l'exposition systémique estimative au chlorhydrate de vilazodone à la dose sans effet de 25 mg/kg/jour ayant été environ 4 fois celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Dans le cadre d'une étude de toxicologie réalisée chez des rats juvéniles, du chlorhydrate de vilazodone a été administré par voie orale à des doses de 10, 50 et 200 mg/kg/jour, du jour 21 au jour 90 de la période post-natale. La dose de 50 mg/kg/jour a été la dose sans effet sur le développement physique, dose à laquelle l'exposition systémique à la vilazodone des rats mâles et femelles correspondait respectivement à 10 et 15 fois celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain. La dose de 10 mg/kg/jour a été la dose sans effet sur le développement neuro-comportemental F₁ (détérioration de la réponse de sursaut auditif aux doses plus fortes), dose à laquelle l'exposition systémique chez les rats mâles et chez les rats femelles a été légèrement inférieure et supérieure, respectivement, à celle observée la dose maximale recommandée chez l'être humain. La dose de 200 mg/kg/jour a été la dose sans effet sur la toxicité pour la reproduction, dose à laquelle l'exposition systémique des rats mâles et femelles correspondait respectivement 18 et 28 fois à celle observée à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **VIIBRYD**®

Comprimés de chlorhydrate de vilazodone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **VIIBRYD** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **VIIBRYD** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on VIIBRYD?

VIIBRYD vous a été prescrit par votre professionnel de la santé pour soulager vos symptômes de dépression, qui pourraient comprendre :

- un sentiment de tristesse
- une perte d'intérêt pour les activités habituelles
- un changement significatif au niveau du poids ou de l'appétit
- un changement dans les habitudes de sommeil
- de la difficulté à se concentrer
- de la fatigue
- des pensées suicidaires

Comment VIIBRYD agit-il?

VIIBRYD est un antidépresseur. On pense qu'il agit en augmentant l'activité de la sérotonine dans votre cerveau. La sérotonine est une substance chimique du cerveau qui contribue à améliorer l'humeur. Elle agit sur deux récepteurs différents dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients de VIIBRYD?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de vilazodone

Ingrédients non médicinaux : silice sublimée, bleu FD&C n° 1 (40 mg uniquement), jaune FD&C n° 6 (20 mg uniquement), rouge FD&C n° 40 (10 mg uniquement), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane.

VIIBRYD se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés; 10 mg (roses), 20 mg (orange), 40 mg (bleus)

N'utilisez pas VIIBRYD dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à un ou à plusieurs des ingrédients contenus dans VIIBRYD.
- Vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).
 - Si vous n'êtes pas sûr que vous prenez un IMAO, demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.
 - Le linézolid, un antibiotique, et le bleu de méthylène, un colorant utilisé dans le cadre de certaines interventions chirurgicales, sont des exemples d'IMAO.
 - Si vous avez arrêté de prendre un IMAO au cours des 14 derniers jours, ne commencez à prendre VIIBRYD que lorsque vous le dit votre professionnel de la santé.
 - Ne prenez pas un IMAO dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par VIIBRYD, à moins que votre professionnel de la santé vous le demande.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VIIBRYD, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous prenez ou avez pris récemment un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);
- si votre tension artérielle reste élevée malgré la prise d'un médicament ou si vous présentez un problème cardiaque;
- si vous avez des antécédents d'abus de drogue;
- si vous avez un trouble de saignement;
- si vous prenez certains médicaments qui pourraient nuire à la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme des anticoagulants oraux (par ex., la warfarine, le dabigatran), de l'acide acétylsalicylique et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (par ex., l'ibuprofène);
- si vous avez des crises convulsives ou des convulsions;
- si vous avez un glaucome ou une pression accrue dans les yeux;
- si vous avez des idées suicidaires;
- si vous avez des antécédents familiaux de manie ou de trouble bipolaire;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si VIIBRYD causera du tort à votre enfant à naître. Parlez avec votre professionnel de la santé des avantages et des risques de traiter la dépression pendant la grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si VIIBRYD passe dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous devriez prendre VIIBRYD pendant l'allaitement;
- si vous avez un autre problème de santé.

VIIBRYD n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Autres mises en garde

Il est important de parler avec votre professionnel de la santé des risques du traitement de la dépression, mais également du risque de ne pas la traiter. Vous devez discuter de toutes les options de traitement avec votre professionnel de la santé.

Nouveaux problèmes comportementaux ou affectifs ou aggravation d'un problème comportemental ou affectif existant :

Le traitement par ces types de médicaments est le plus sûr et le plus efficace lorsque vous et votre professionnel de la santé communiquez bien sur la manière dont vous vous sentez. Vous trouverez peut-être qu'il est utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes dépressif. Vous pourriez leur demander de vous dire s'ils pensent que votre état s'aggrave ou si les changements dans votre comportement les préoccupent.

Certains patients pourraient se sentir moins bien plutôt que mieux lorsqu'ils commencent à prendre des médicaments comme VIIBRYD ou lorsque la dose change. Il se peut que :

- vous deveniez nerveux, tendu, en colère, agité ou agressif ou que ces sentiments s'aggravent;
- vous ayez des idées suicidaires ou l'envie de vous faire du mal ou de faire du mal à autrui. Vous êtes plus susceptible d'avoir des pensées suicidaires ou de commettre des tentatives de suicide si vous avez déjà eu envie de vous faire du mal par le passé. Les pensées suicidaires et les tentatives de suicide peuvent s'observer dans tous les groupes d'âge, mais sont plus probables chez les 18 - 24 ans. **Si vous avez des pensées suicidaires, tâchez d'obtenir une assistance médicale immédiate. N'ARRÊTEZ PAS de prendre VIIBRYD de votre propre initiative.**

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés :

Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir pendant que vous prenez VIIBRYD, parlez avec votre professionnel de la santé des risques et des avantages des différents traitements à votre disposition. Il est très important de continuer à prendre VIIBRYD jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous demande d'arrêter.

Lorsque des femmes enceintes ont pris des médicaments appartenant à la même famille que VIIBRYD, certains bébés ont eu des complications à la naissance. Cela a été particulièrement le cas lorsque le médicament a été pris au cours des trois derniers mois de la grossesse. Quelques nouveau-nés :

- ont eu besoin d'une assistance respiratoire, d'être alimentés par sonde ou de séjourner plus longtemps à l'hôpital;
- avaient de la difficulté à s'alimenter ou à respirer, ont eu des crises convulsives, avaient les muscles trop tendus ou trop lâches ou étaient agités et pleuraient continuellement;
- ont eu une affection grave appelée hypertension pulmonaire persistante. Les bébés atteints de cette affection respirent plus vite et ont une apparence bleutée.

Ces symptômes disparaissent normalement avec le temps. Cependant, si votre bébé présente un ou plusieurs de ces symptômes, consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Risque de se briser un os

Vous devez aviser votre médecin si :

- vous êtes âgé et avez récemment subi une fracture osseuse ou
- on vous a dit que vous souffriez d'ostéoporose ou que vous présentiez des facteurs de risque d'ostéoporose.

Prendre VIIBRYD peut augmenter votre risque de fracture osseuse si vous êtes âgé ou si vous êtes atteint d'ostéoporose ou présentez d'autres facteurs de risque majeurs de fracture osseuse. Cela est particulièrement vrai lorsque vous commencez à prendre VIIBRYD pour la première fois et peu après avoir cessé de le prendre. Prenez bien soin d'éviter les chutes, surtout si vous avez la tête qui tourne ou si votre tension artérielle est basse.

Symptômes de sevrage :

Si votre professionnel de la santé recommande que vous arrêtiez de prendre VIIBRYD, il réduira graduellement la dose de VIIBRYD que vous prenez. Cela pourrait contribuer à atténuer les symptômes de sevrage, tels que :

- les étourdissements, les maux de tête, le bourdonnement d'oreilles, les crises convulsives;
- les nausées, la diarrhée, les vomissements;
- les picotements, la sensation de brûlure ou de piqûre au niveau de la peau, les sueurs excessives;
- la nervosité, la confusion mentale, l'irritation, l'agitation ou les sautes d'humeur;
- la fatigue, l'insomnie (l'incapacité de dormir), les cauchemars.

Ces symptômes disparaîtront habituellement sans nécessiter de traitement. Si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes ou d'autres symptômes, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster la dose de VIIBRYD pour soulager les symptômes.

Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) : VIIBRYD peut entraîner une toxicité sérotoninergique, un trouble rare mais potentiellement mortel. Ce médicament peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez VIIBRYD avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Voici les symptômes de la toxicité sérotoninergique :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, soubresauts ou raideurs musculaires, exagération des réflexes, perte de coordination;
- battements de cœur rapides, modification de la pression artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

VIIBRYD peut vous donner envie de dormir ou vous empêcher de réfléchir clairement, de prendre des décisions ou de réagir rapidement. Attendez de savoir comment vous vous sentez après avoir pris VIIBRYD avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une pièce de machinerie lourde.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec VIIBRYD :

- les autres antidépresseurs;
- les autres médicaments qui agissent sur la sérotonine, comme le lithium, le linézolid, la sibutramine, le tryptophan, les triptans, le millepertuis;
- certains médicaments qui pourraient nuire à la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (par ex., la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique et d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (par ex., l'ibuprofène);

- certains médicaments utilisés pour traiter la douleur, comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou dans le traitement de la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la toux, comme le dextrométhorphan;
- lorsque vous prenez certains médicaments comme des antifongiques (par ex., le kétoconazole), des antibiotiques (par ex., l'érythromycine) ou des médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives (la carbamazépine). Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de VIIBRYD lorsque vous prenez ces médicaments;
- la méphénytoïne;
- les diurétiques.

Vous devez éviter de consommer de l'alcool pendant que vous prenez VIIBRYD.

Comment VIIBRYD s'administre-t-il :

Il est important de prendre VIIBRYD exactement comme vous l'a demandé votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé pourrait devoir changer la dose jusqu'à trouver celle qui vous convient.

- Prenez toujours VIIBRYD avec de la nourriture. VIIBRYD pourrait ne pas bien agir si vous le prenez à jeun.
- Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre VIIBRYD sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Il est important de continuer à prendre VIIBRYD tel que recommandé par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

La dose habituelle chez l'adulte est de 20 à 40 mg, une fois par jour :

- Pendant les 7 premiers jours, la dose est d'un comprimé de 10 mg à prendre une fois par jour.
- Après 7 jours, vous prendrez un comprimé de 20 mg une fois par jour.
- Si vous ne vous sentez toujours pas mieux, il est possible que votre professionnel de la santé augmente votre dose à un comprimé de 40 mg une fois par jour.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de VIIBRYD, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez de prendre une dose de VIIBRYD, prenez la dose omise le plus rapidement possible. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose omise et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de VIIBRYD en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VIIBRYD?

Lorsque vous prenez VIIBRYD, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquemment observés chez les personnes qui prennent VIIBRYD sont les suivants :

- diarrhée,
- nausées ou vomissements,
- difficulté à dormir.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Manie/Hypomanie : euphorie ou irritabilité, diminution du besoin de sommeil, pensées qui défilent		✓	
Crise convulsive : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
RARE			
Toxicité sérotoninergique : réaction qui peut causer de l'agitation ou de la nervosité, des bouffées de chaleur, des soubresauts musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une augmentation de la température corporelle (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			✓
Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, mal aux yeux et vision trouble		✓	
Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse et confusion mentale, combinées à des muscles douloureux, raides et mal coordonnés		✓	
INCONNU			
Réaction allergique : peau rouge, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
respiration sifflante, essoufflement, éruption cutanée, cloques sur la peau, plaies ou douleur dans la bouche ou les yeux			
Faible taux de plaquettes : bleu ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou dans d'autres régions		✓	
Nouveaux problèmes comportementaux ou affectifs ou aggravation d'un problème comportemental ou affectif existant : colère, agressivité, anxiété, agitation, hostilité ou impulsivité. Violence ou idées suicidaires. Envie de vous faire du mal ou de faire du mal à autrui. Sentiment que vous n'êtes pas vous-même ou que vous êtes moins inhibé			✓
Enflure du pancréas : les symptômes comprennent des douleurs dans le haut de l'abdomen qui peuvent s'étendre jusqu'au dos, des nausées et des vomissements, de la fièvre, une augmentation de la fréquence cardiaque et une perte d'appétit			✓
Paralysie du sommeil : Incapacité temporaire de bouger ou de parler au moment du réveil ou de l'endormissement et qui peut durer plusieurs minutes		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez VIIBRYD à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

Pour en savoir plus sur VIIBRYD :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigée par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 17 novembre 2022.

© 2022 AbbVie. Tous droits réservés.

VIIBRYD et son identité graphique sont des marques de commerce d'Allergan Sales, LLC, une société d'AbbVie, utilisées sous licence par Corporation AbbVie.

Sous licence de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.