

A Lundbeck history of antidepressants: from A(mitriptyline) to V(ortioxetine)

October 23rd, 2021

Lundbeck

- ▶ Focusing exclusively on brain diseases
- ▶ More than 70 years of neuroscience expertise
- ▶ Results of research: a broad range of products in
 - ▶ Psychiatry
 - ▶ Depression & anxiety
 - ▶ Psychosis
 - ▶ Bipolar disorder
 - ▶ Alcohol dependence
 - ▶ Neurology
 - ▶ Parkinson's disease
 - ▶ Alzheimer's disease
 - ▶ Migraine



A history of antidepressants

A history of antidepressants

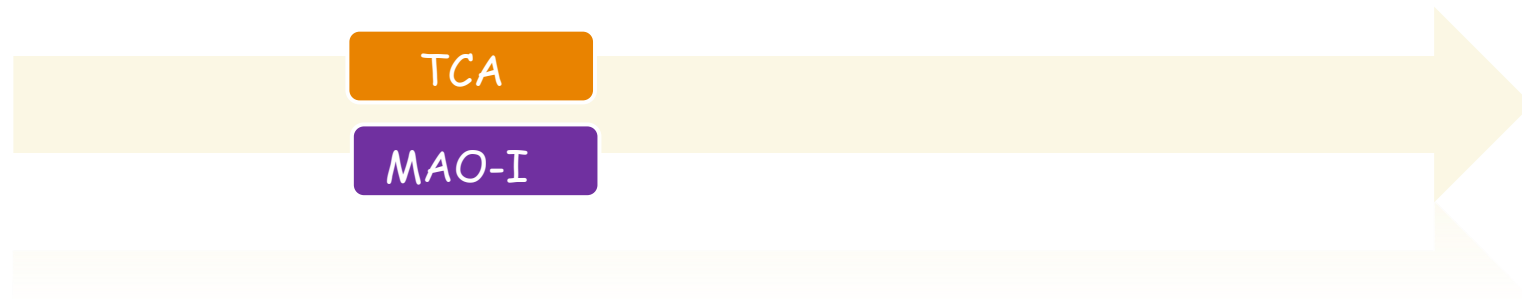
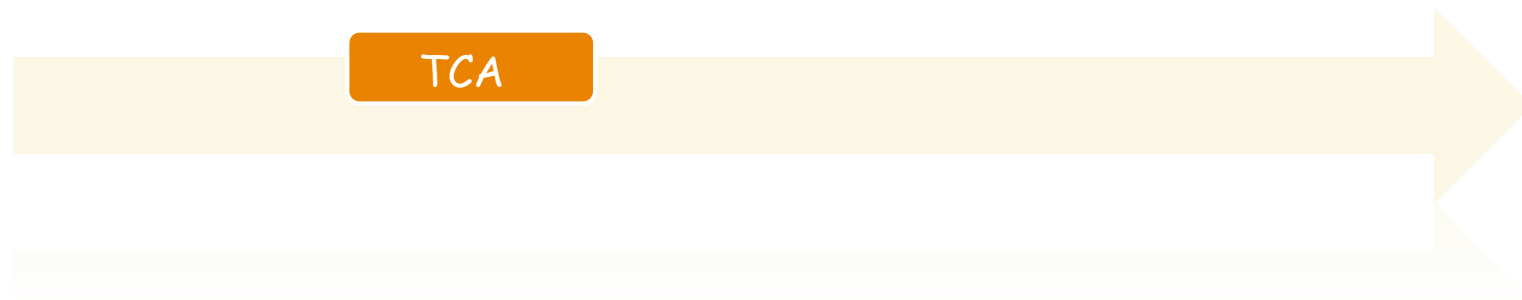


Figure after (2)
TCA: Tricyclic antidepressant
2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

MAO-I: monoamine oxidase inhibitor

A history of antidepressants



A Lundbeck history of antidepressants

- ▶ 1960: Amitriptyline, Redomex ®
- ▶ 1963: Nortriptyline, Nortrilen ®

Tricyclic antidepressants

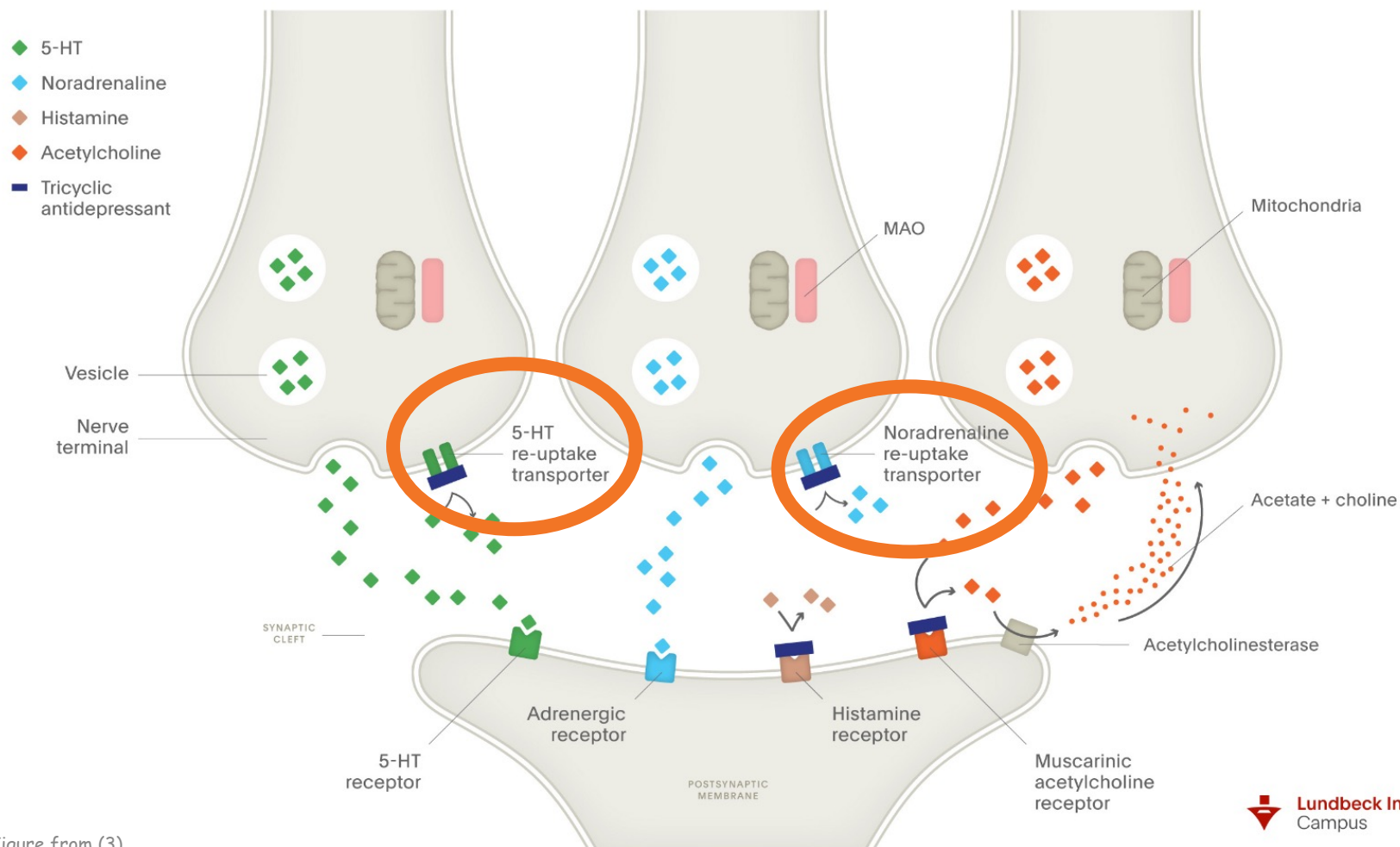


Figure from (3)
5-HT: serotonin

MAO: monoamine oxidase

3. www.institute.progress.im/en/content/mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas; accessed October 4th, 2021

Tricyclic antidepressants

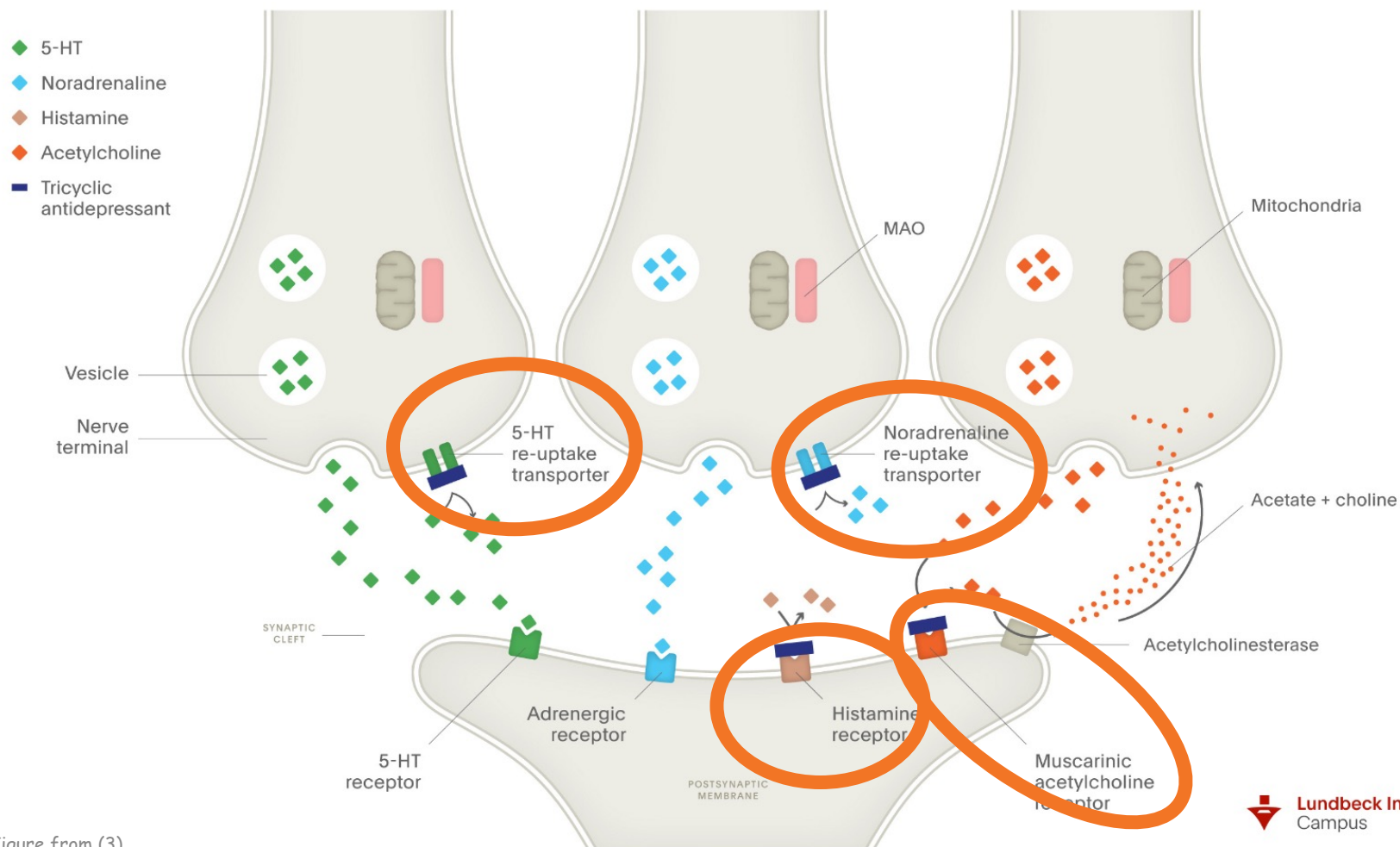


Figure from (3)
 5-HT: serotonin
 MAO: monoamine oxidase
 3. www.institute.progress.im/en/content/mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas; accessed October 4th, 2021

A Lundbeck history of antidepressants

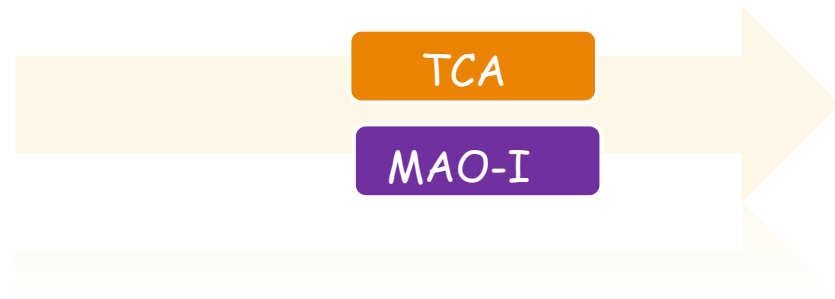
- ▶ Amitriptyline ^(1,4)
 - ▶ Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor
 - ▶ With anticholinergic and histaminergic properties
- ▶ Nortriptyline ^(1,5)
 - ▶ Metabolite of Redomex ®
 - ▶ Serotonin and predominantly noradrenaline reuptake inhibitor
 - ▶ Activating compound, low sedative properties
 - ▶ Low anticholinergic properties

1. www.lundbeck.com; accessed on October 4th 2021

4, SmPC Redomex

5, SmPC Nortrilen

A history of antidepressants



- 1963: hypothesis that serotonin is implicated in mental disorders like depression

A history of antidepressants

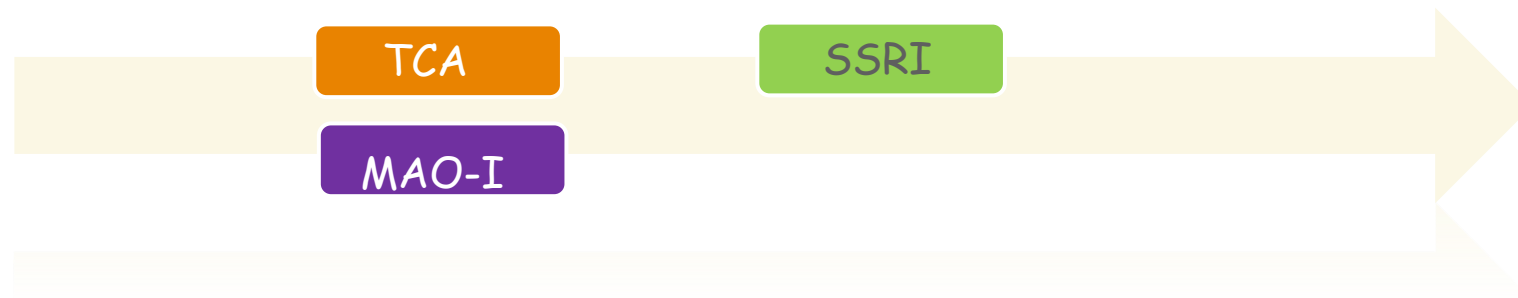
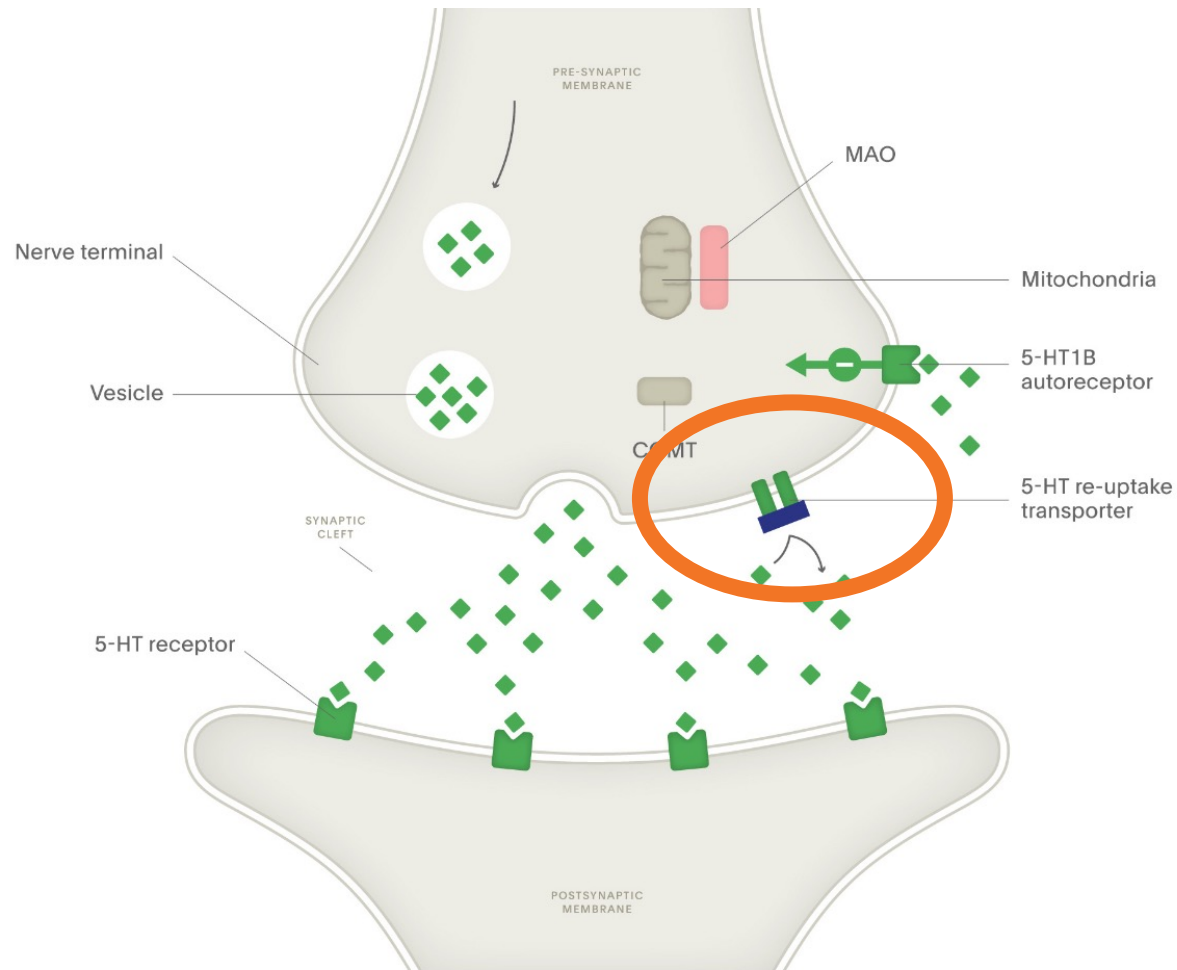


Figure after (2)
TCA: Tricyclic antidepressant
2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

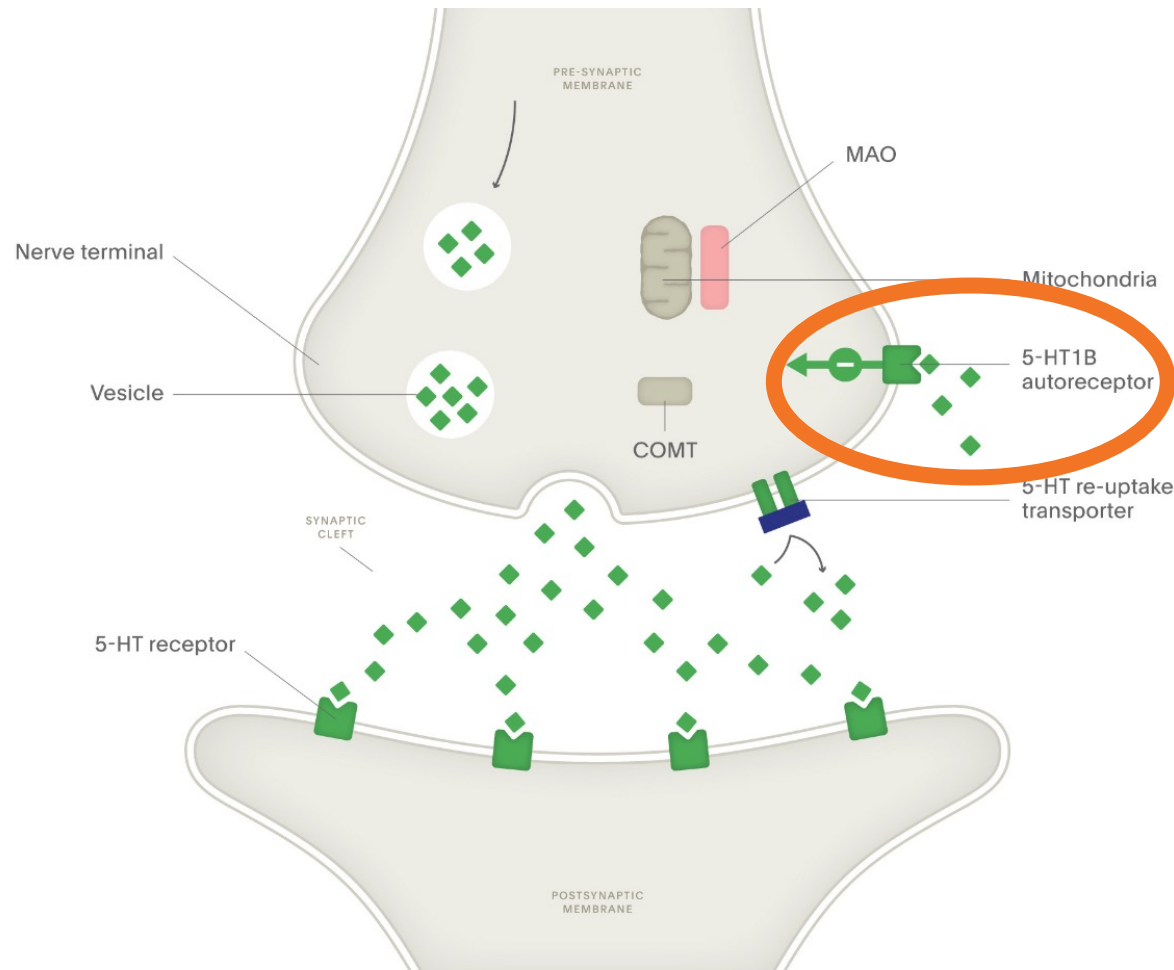
MAO-I: monoamine oxidase inhibitor

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

Selective serotonin reuptake inhibitor



Selective serotonin reuptake inhibitor

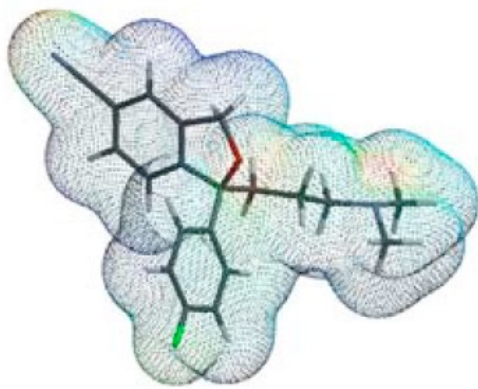


A Lundbeck history of antidepressants

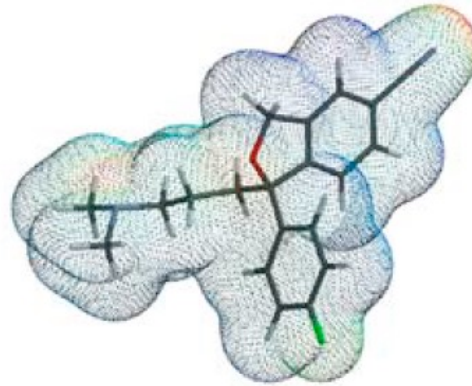
- ▶ 1988: Citalopram, Cipramil ®
 - ▶ Very selective serotonin reuptake inhibitor
 - ▶ No or minimal effect on the uptake of
 - ▶ noradrenaline
 - ▶ dopamine
 - ▶ No or very low affinity
 - ▶ α 1-, α 2-, β -adrenoceptors,
 - ▶ histamine H1 receptors
 - ▶ muscarine cholinergic receptors
 - ▶ ...

A Lundbeck history of antidepressants

- ▶ Citalopram
 - ▶ Racemate of S- and R-citalopram

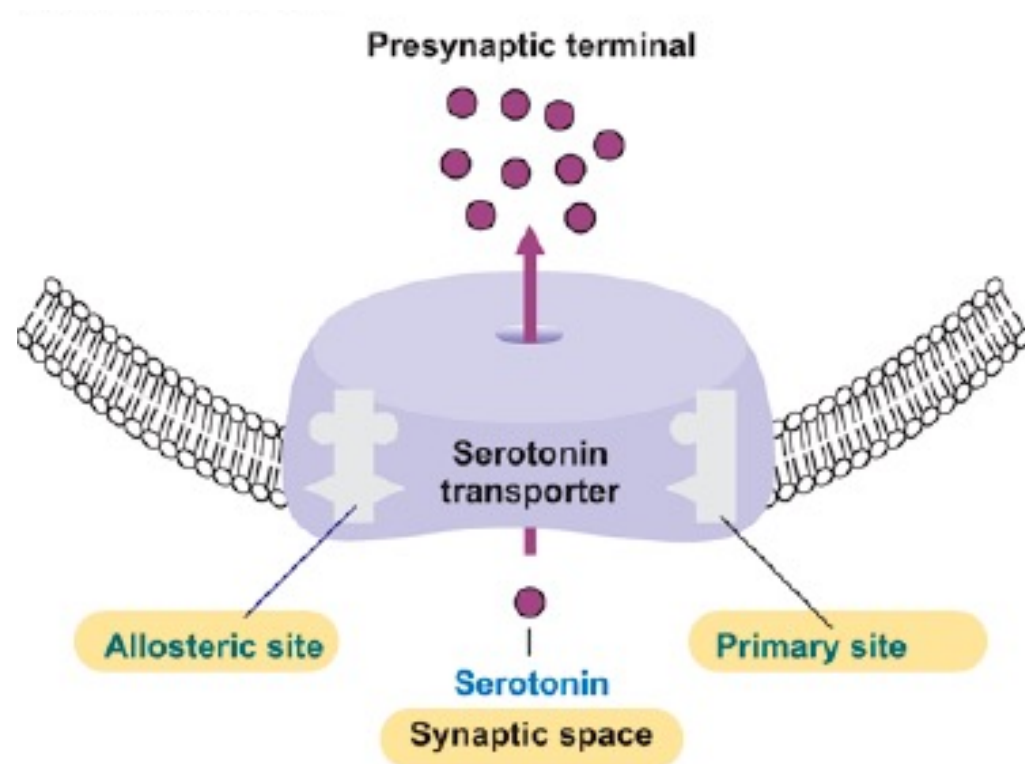


Escitalopram



R-citalopram

Selective serotonin reuptake inhibitor



A Lundbeck history of antidepressants

- ▶ Citalopram

- ▶ Racemate of S- and R-citalopram

- ▶ S enantiomer responsible for serotonin reuptake inhibition
 - ▶ Different clearing rates: in steady state R/S ratio $\approx 2/1$

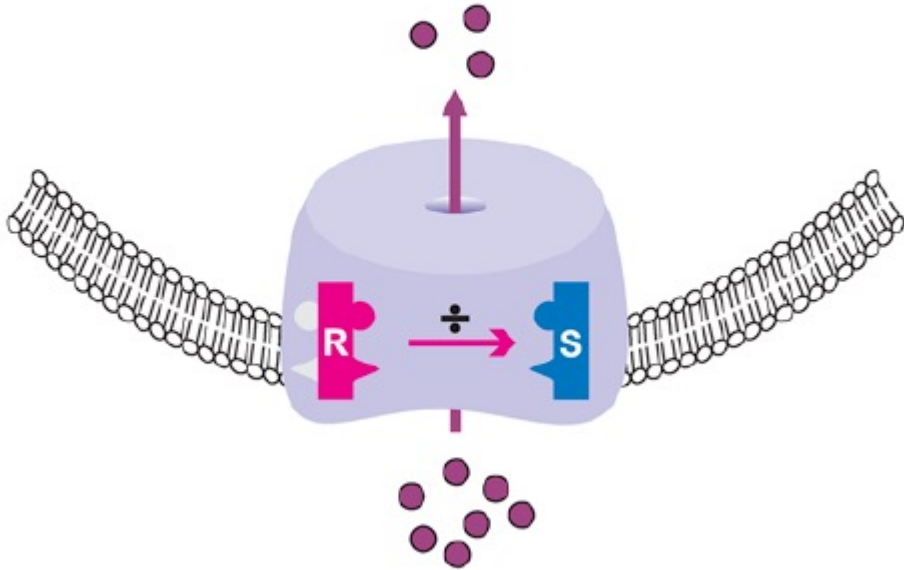


Figure from (7)

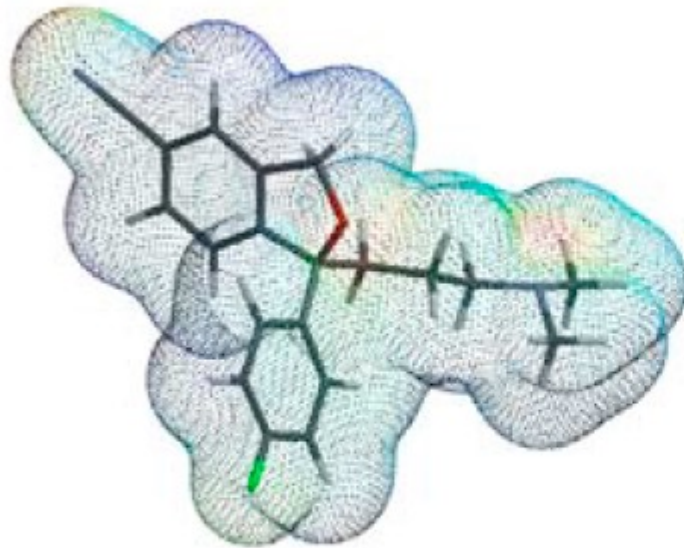
R: R enantiomer

S: S enantiomer

7.Sanchez C, et al. Psychopharmacology, 2004;174:163-176

A Lundbeck history of antidepressants

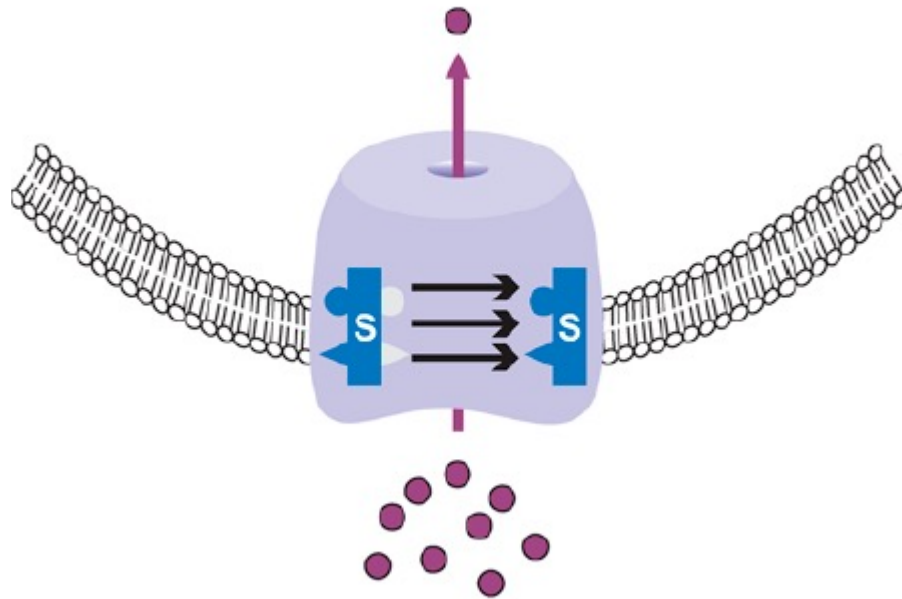
- ▶ 2001 Escitalopram, Sipralexa ®
 - ▶ S-citalopram



Escitalopram

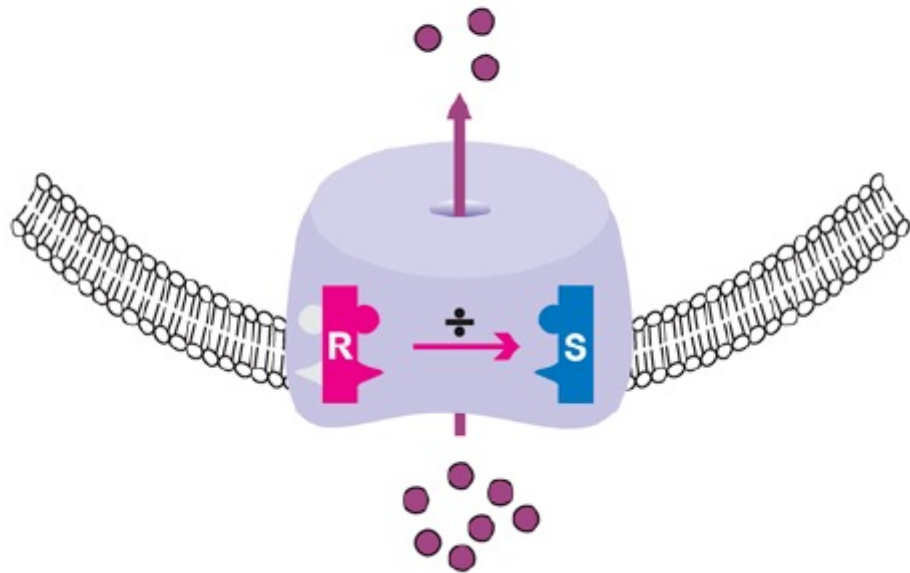
A Lundbeck history of antidepressants

► Escitalopram

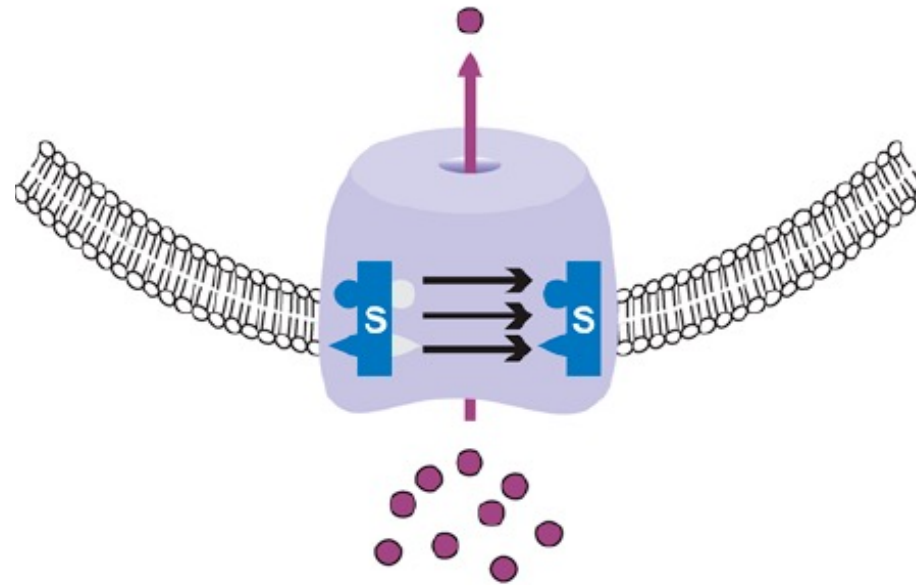


A Lundbeck history of antidepressants

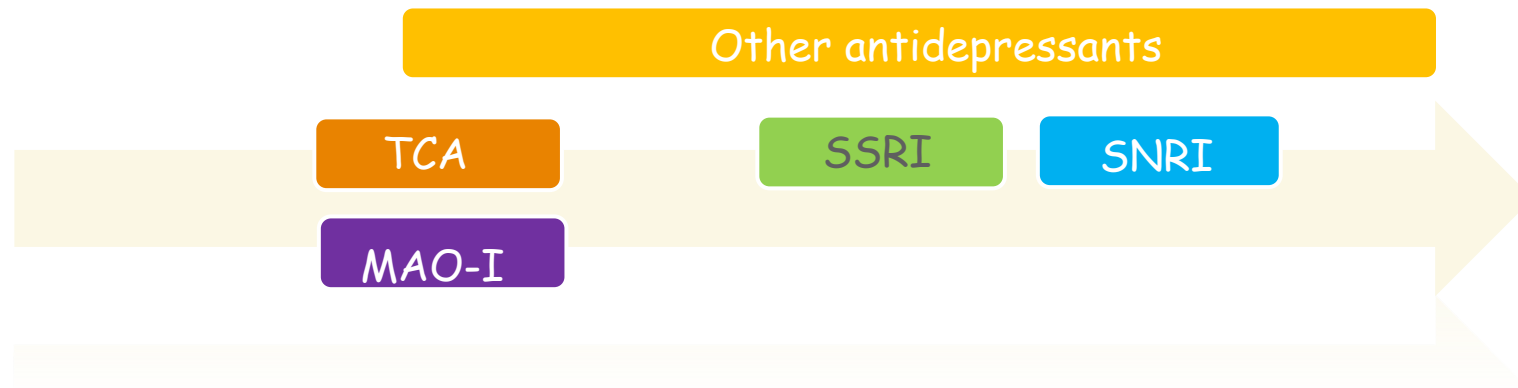
Citalopram



Escitalopram



A history of antidepressants





Evolving science

The serotonergic synapse

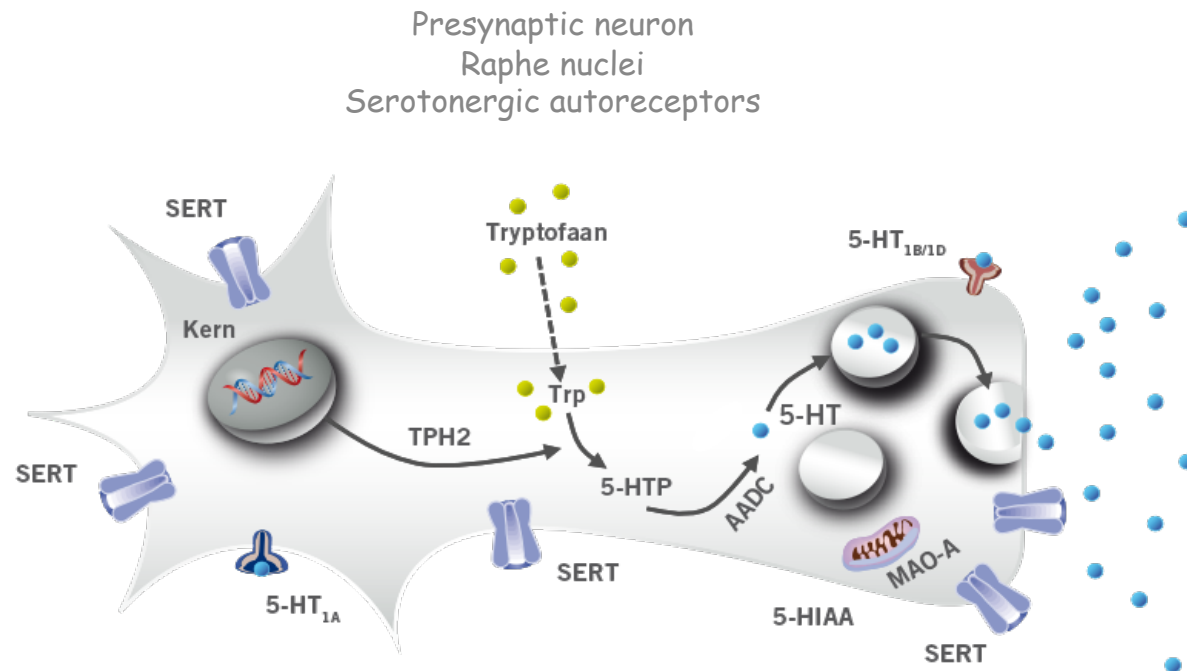


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A

The serotonergic synapse

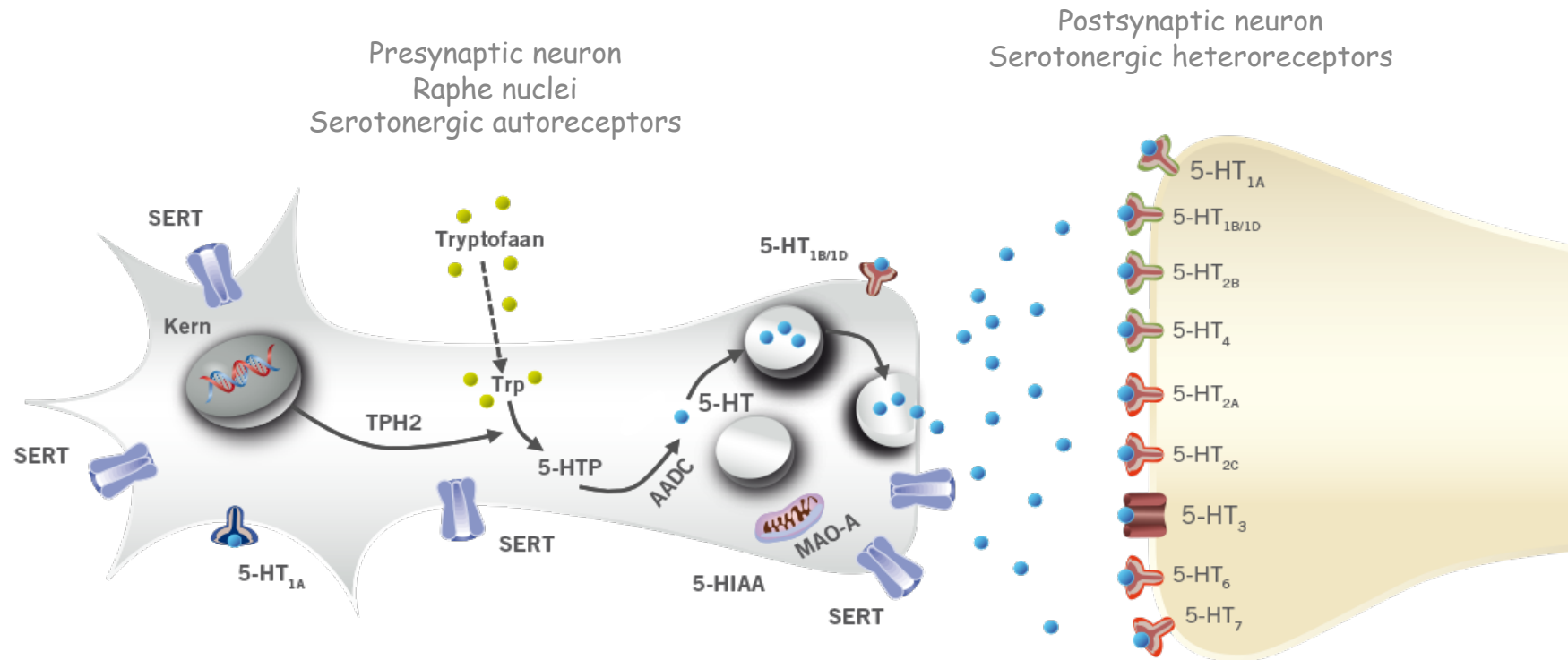


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminooxidase type A

Postsynaptic serotonergic receptors

- G protein-coupled receptor ^(2,9)
 - G protein-coupled receptor that leads to **inhibition**
 - G protein-coupled receptor that leads to **activation**
 - G protein-coupled receptor that leads to **stimulation**
- Ionotropic receptor ^(2,10)
 - Ionotropic receptor that leads to **stimulation**

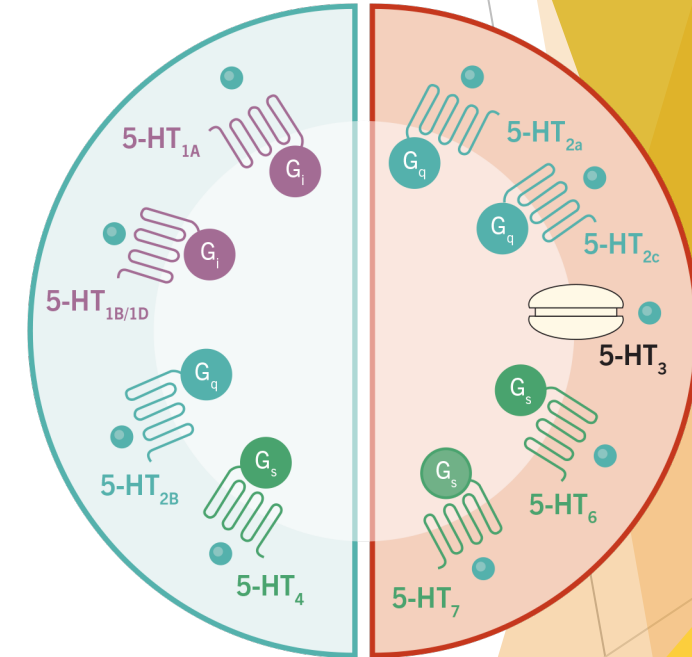


Figure adapted from (2)

5-HT: Serotonin

G_s: G-protein with stimulating effect

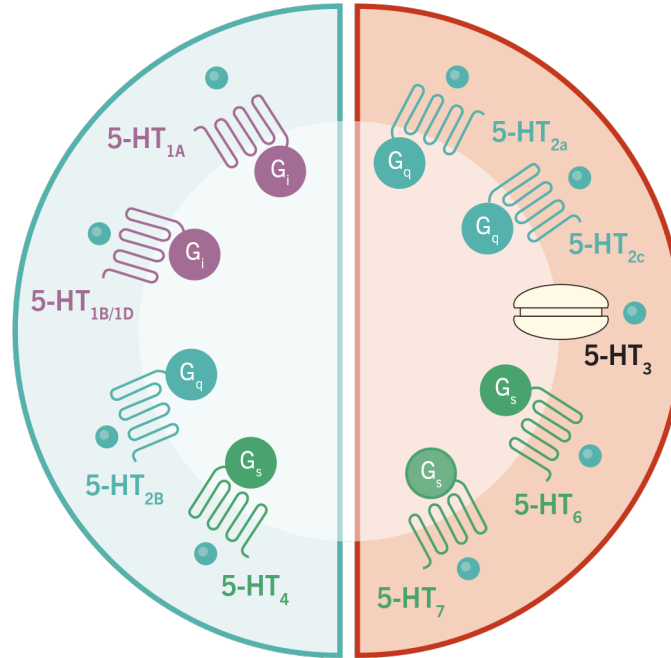
2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

9. Nichols DE, et al. Chem Rev, 2008 ; 108 (5):1614-1641

10. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:455-459

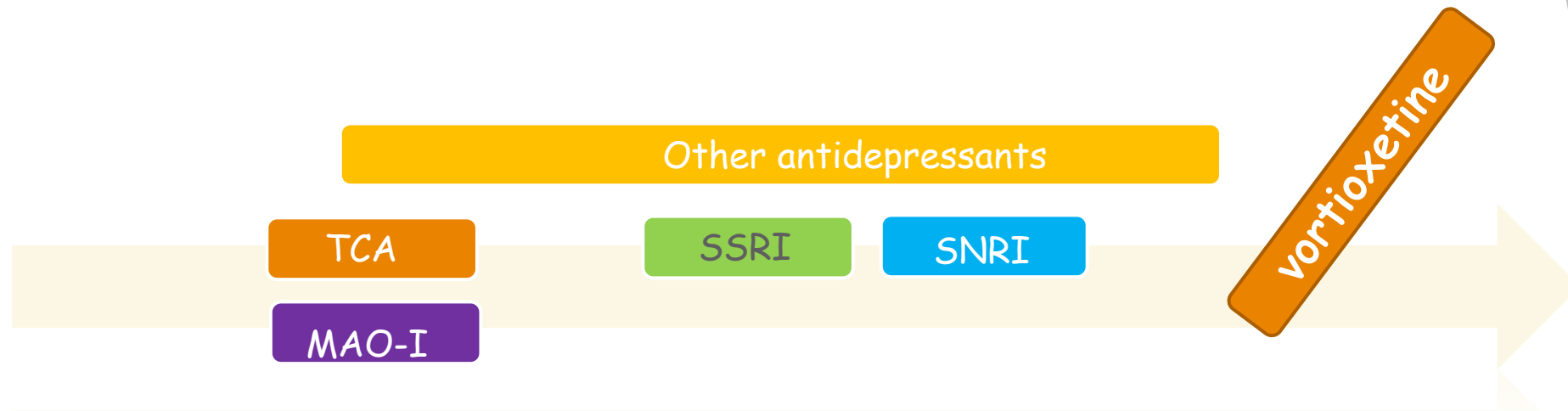
Postsynaptic serotonergic receptors

Some receptors **improve** the antidepressant effect



Some receptors **reduce** the antidepressant effect

A history of antidepressants



Vortioxetine

- A molecule created based on **the most recent** insights in preclinical and clinical research
- Discovered and developed by Lundbeck
- **Targeted research for:**
 - An inhibition of the serotonin transporter
 - An agonist of the 5-HT_{1A} receptor
 - An antagonist of the 5-HT₃ receptor

SERT-inhibition

SERT-inhibition: important to achieve an antidepressive and anxiolytic effect

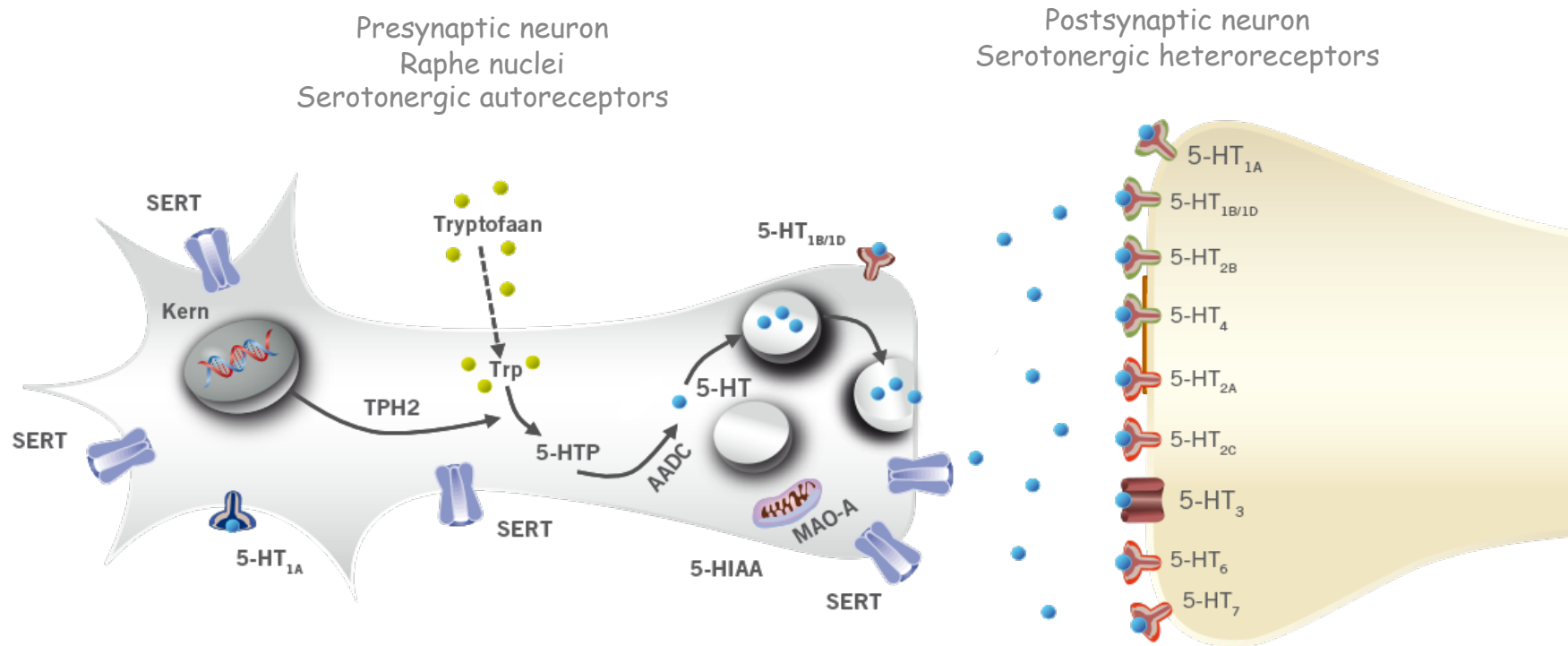


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A

SERT-inhibition: important to achieve an antidepressive and anxiolytic effect

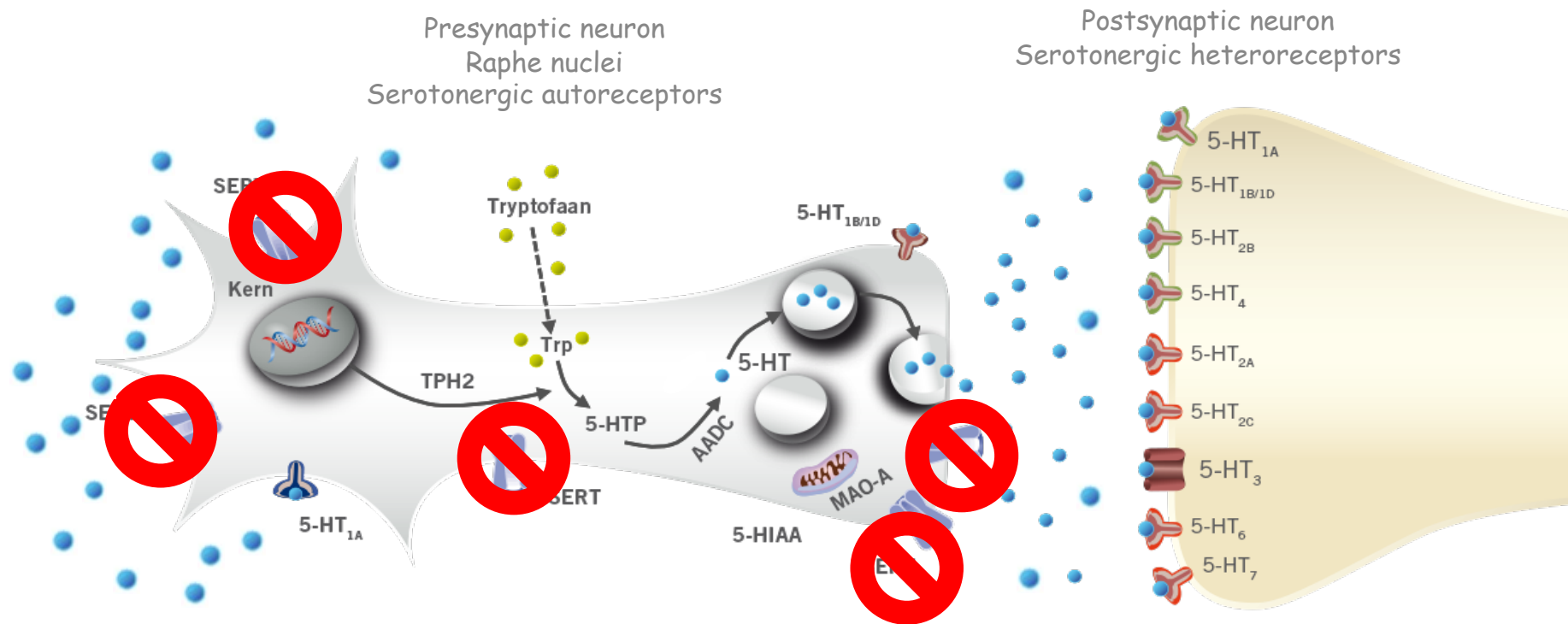


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A



SERT-inhibition

SERT-inhibition

- The SERT inhibition **increases** the amount of extracellular **serotonin** ^(2,12)

But

- **Negative feedback mechanisms** inhibit the release of serotonin ⁽¹²⁾
- Although the SERT inhibition increases the release of serotonin, this release is **flattened** by negative feedback mechanisms that are stimulated by serotonin itself ⁽¹²⁾

SERT-inhibition: important to achieve an antidepressive and anxiolytic effect

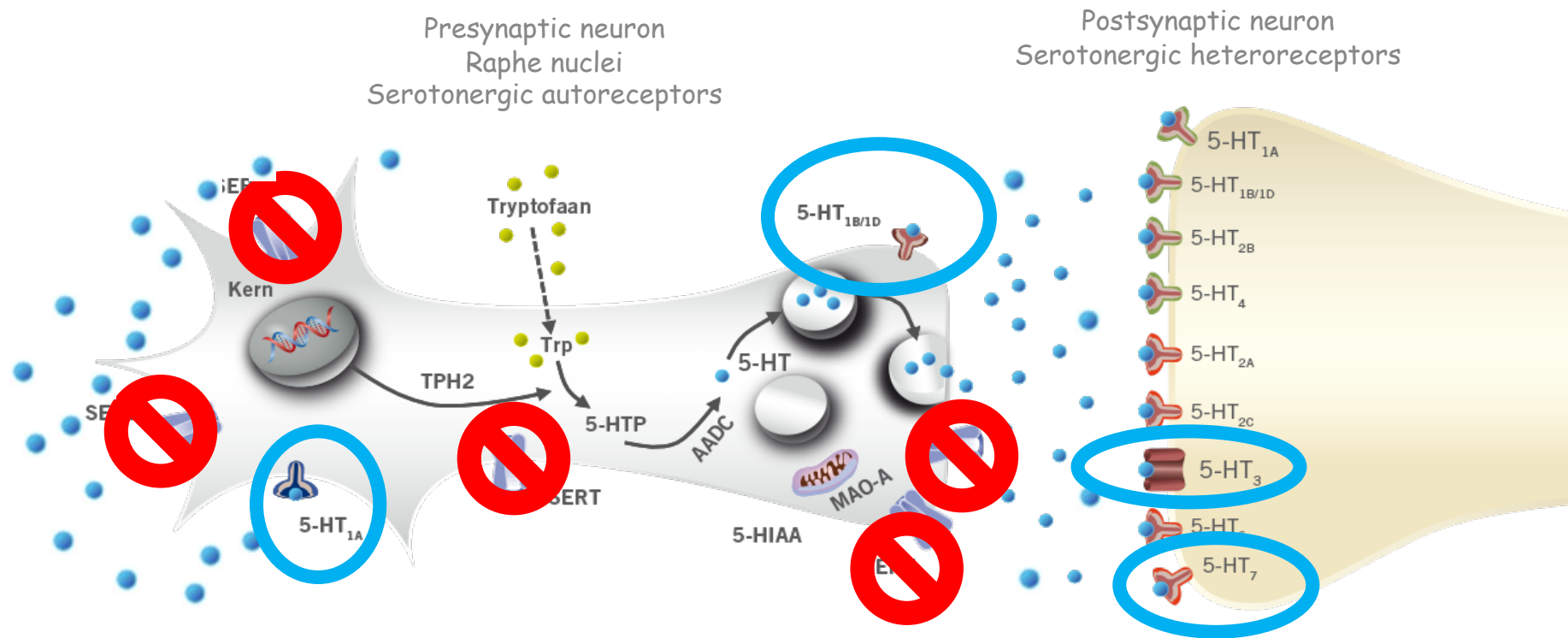


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A



SERT-inhibition

SERT-inhibition

+

agonist of the presynaptic 5-HT_{1A} receptor

SERT-inhibition + agonist of the presynaptic 5-HT_{1A} receptor

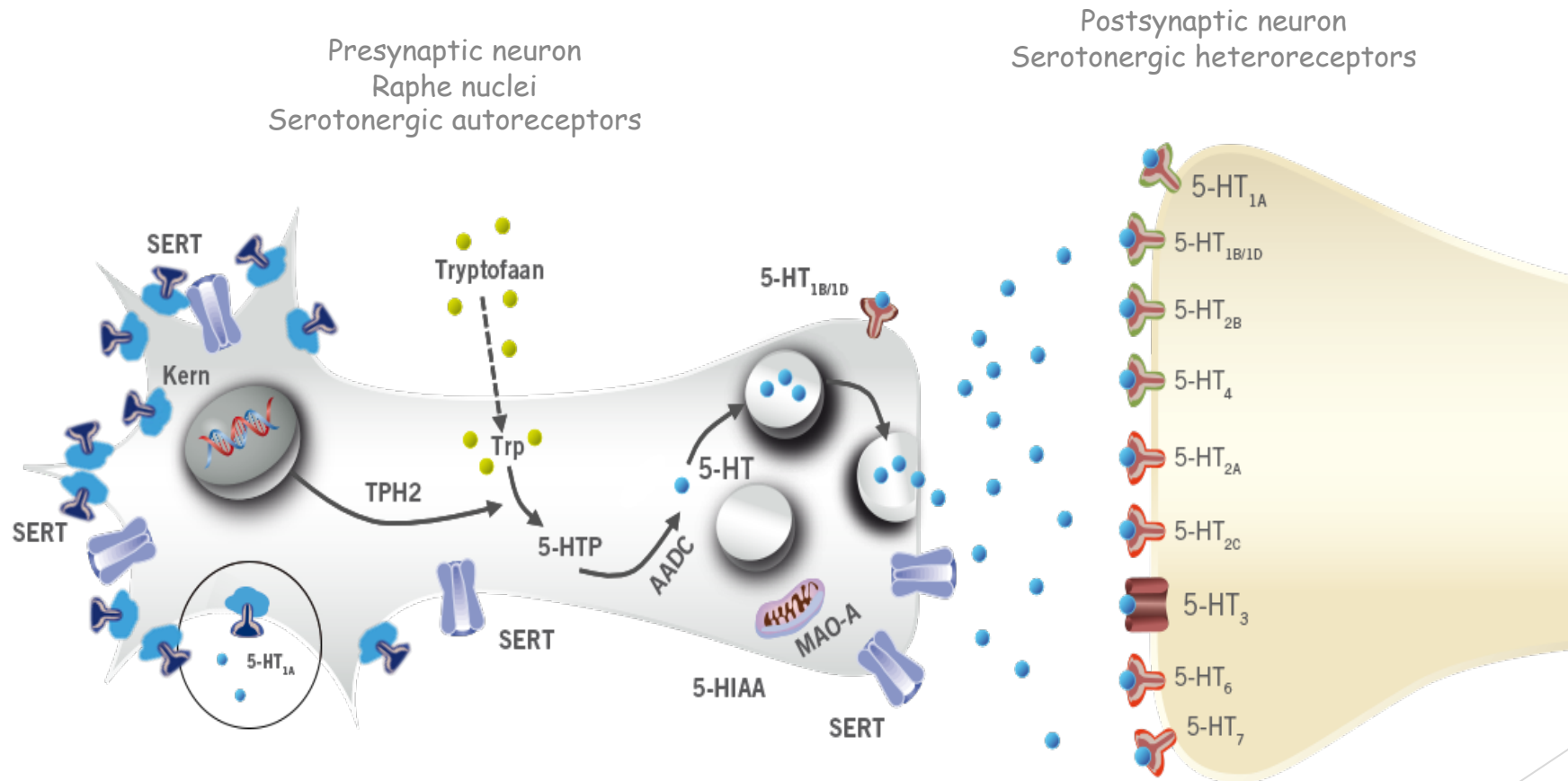


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A

SERT-inhibition + agonist of the presynaptic 5-HT_{1A} receptor

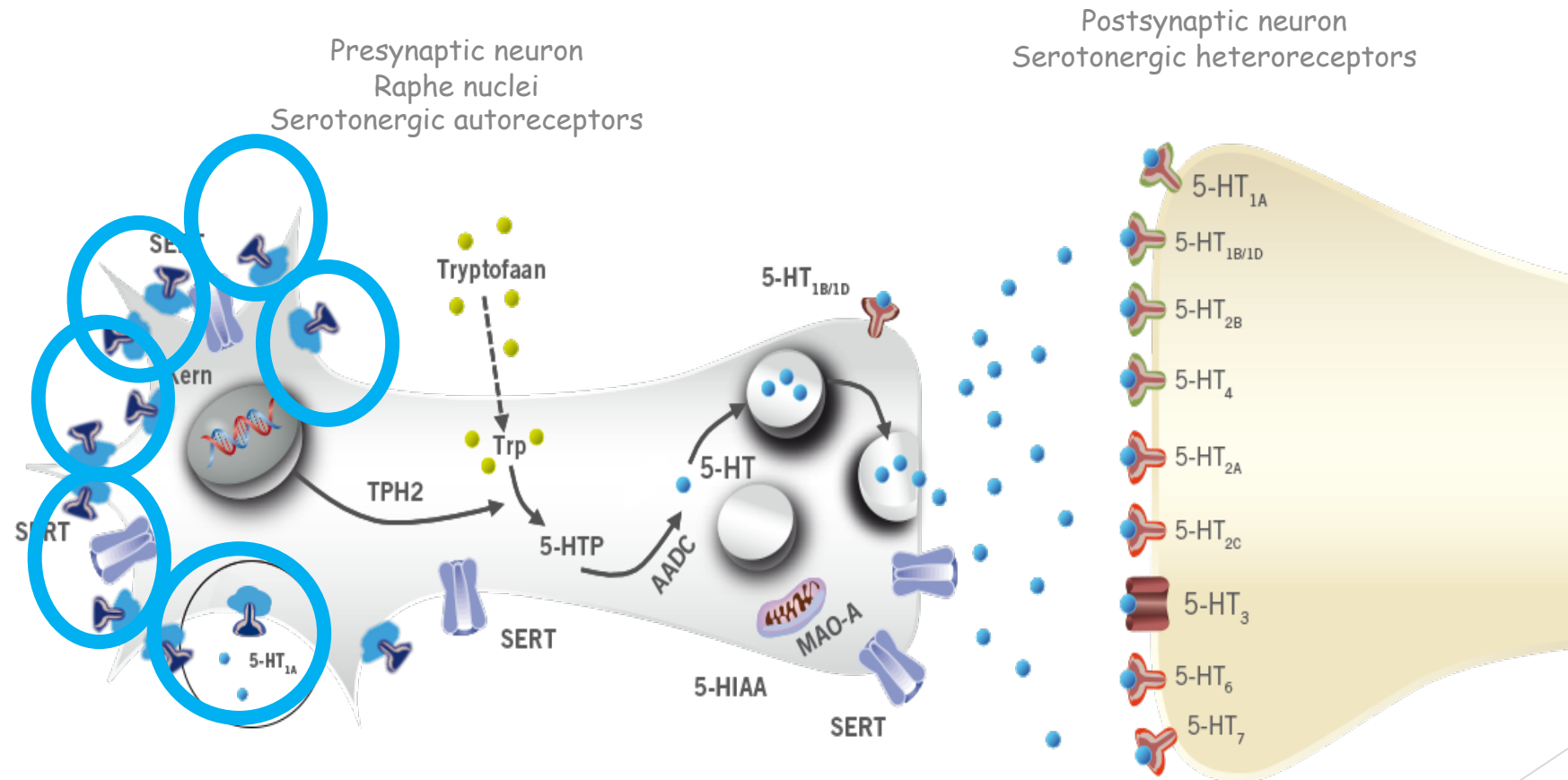


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A

SERT-inhibition + agonist of the presynaptic 5-HT_{1A} receptor

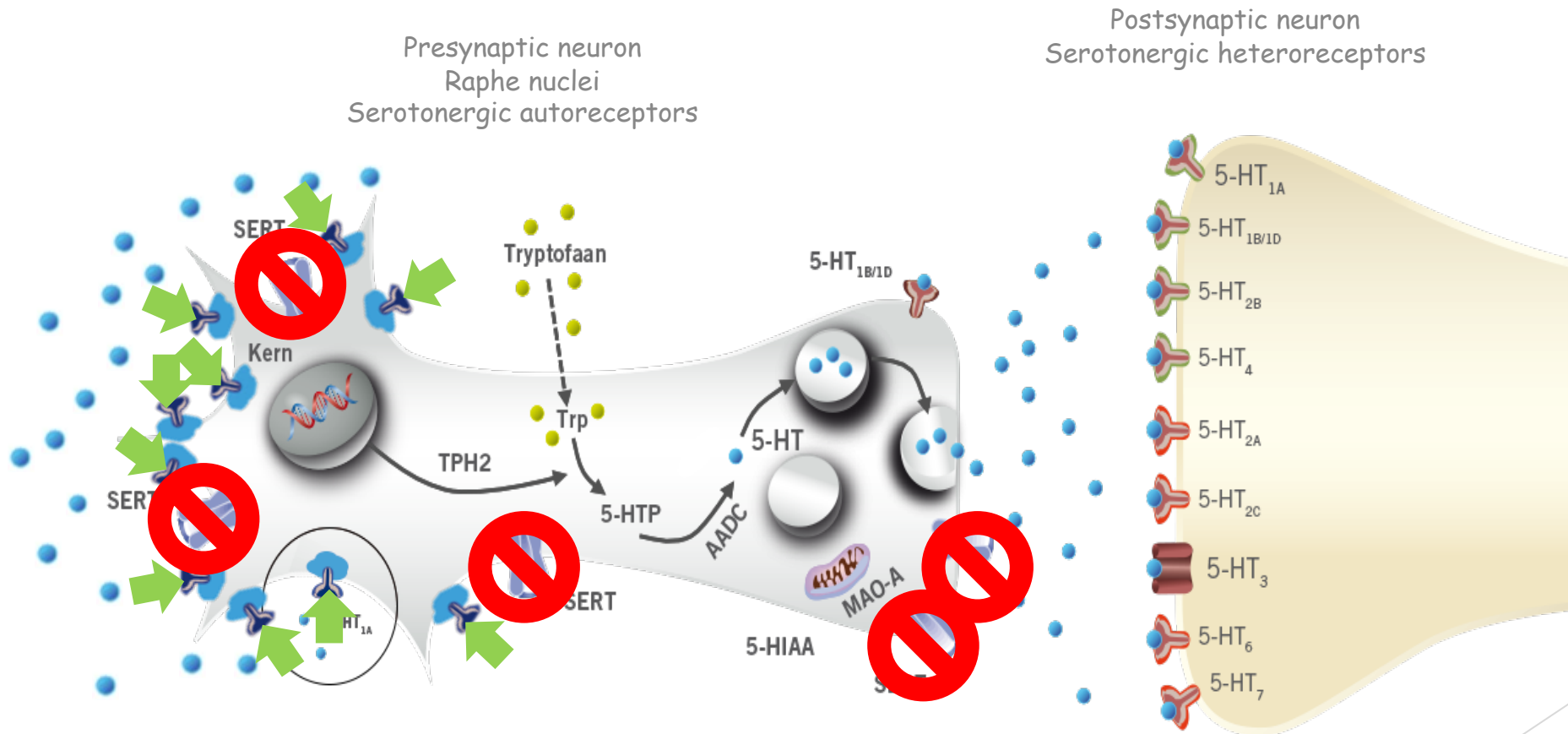


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT_{1A} agonist

5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A



SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor

SERT-inhibition + agonist of the presynaptic 5-HT_{1A} receptor

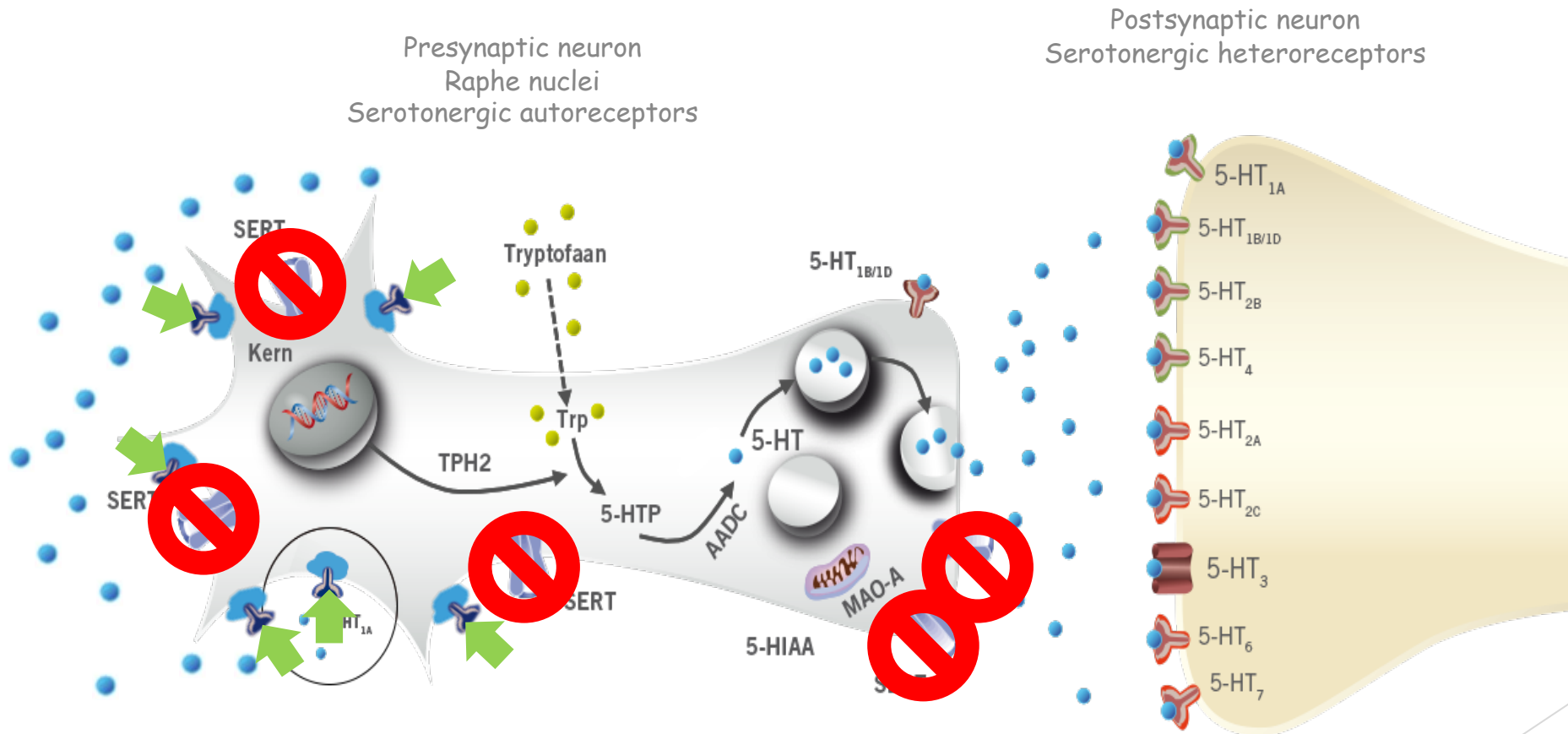


Figure adapted from (2)

AADC: Aromatic amino acid carboxylase

5-HTP: 5-hydroxytryptophan

SERT: Serotonin transporter

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

5-HIAA: 5-hydroxyindolacetic acid

TPH2: Tryptophan hydroxylase

Trp: Tryptophan

5-HT_{1A} agonist

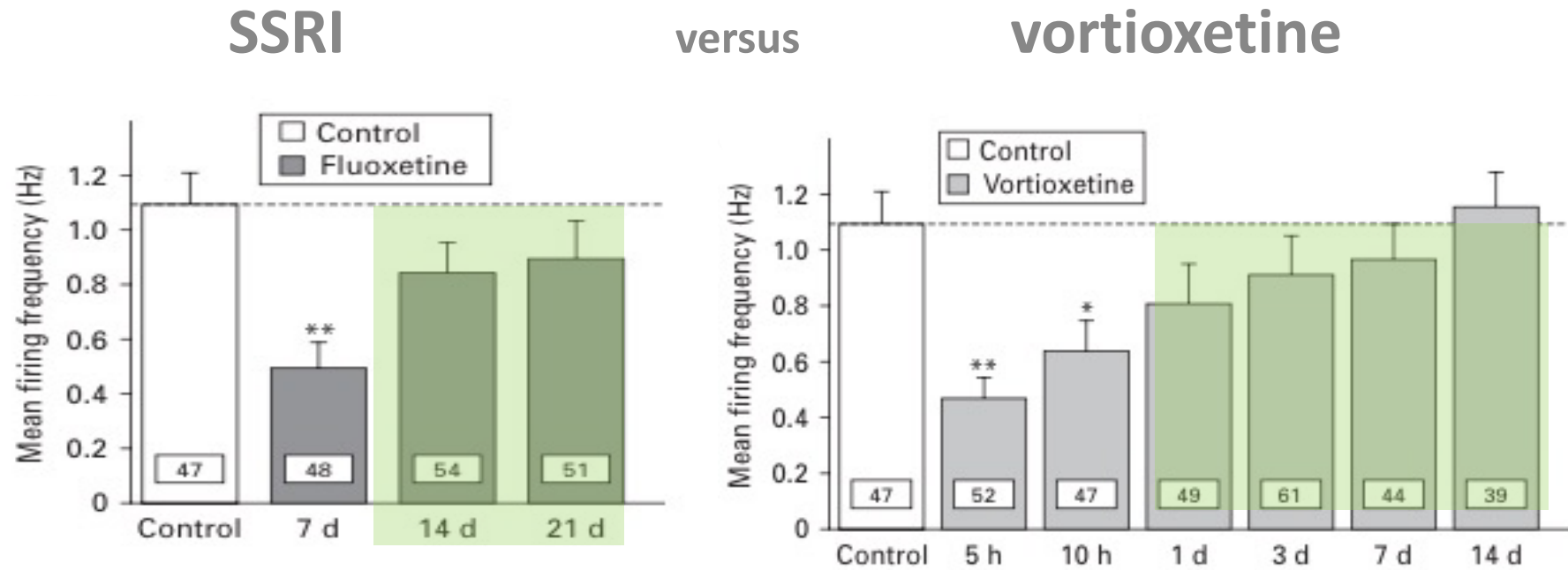
5-HT: Serotonin

MAO-A: Monoaminoxidase type A



SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor

SERT inhibition without or with an agonist of the presynaptic 5-HT_{1A} receptor: preclinical research



In preclinical research an early normalisation of the electric activity in neurons of rodents are seen.

Figure adapted from (12)

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

h: hour

13. Bétry C. et al., International Journal of Neuropsychopharmacology (2013), 16, 1115-1127

SERT: serotonin transporter

d: day

5-HT: serotonin

Hz: Herz

SERT-inhibition

+

agonist of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptor

SERT-inhibition + an agonist of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptor

Postsynaptic 5-HT_{1A} receptor

- Is crucial to achieve antidepressant activity⁽²⁾
- Regulates the release of multiple other neurotransmitters through its inhibitory effect on the GABAergic interneurons^(2, 14)

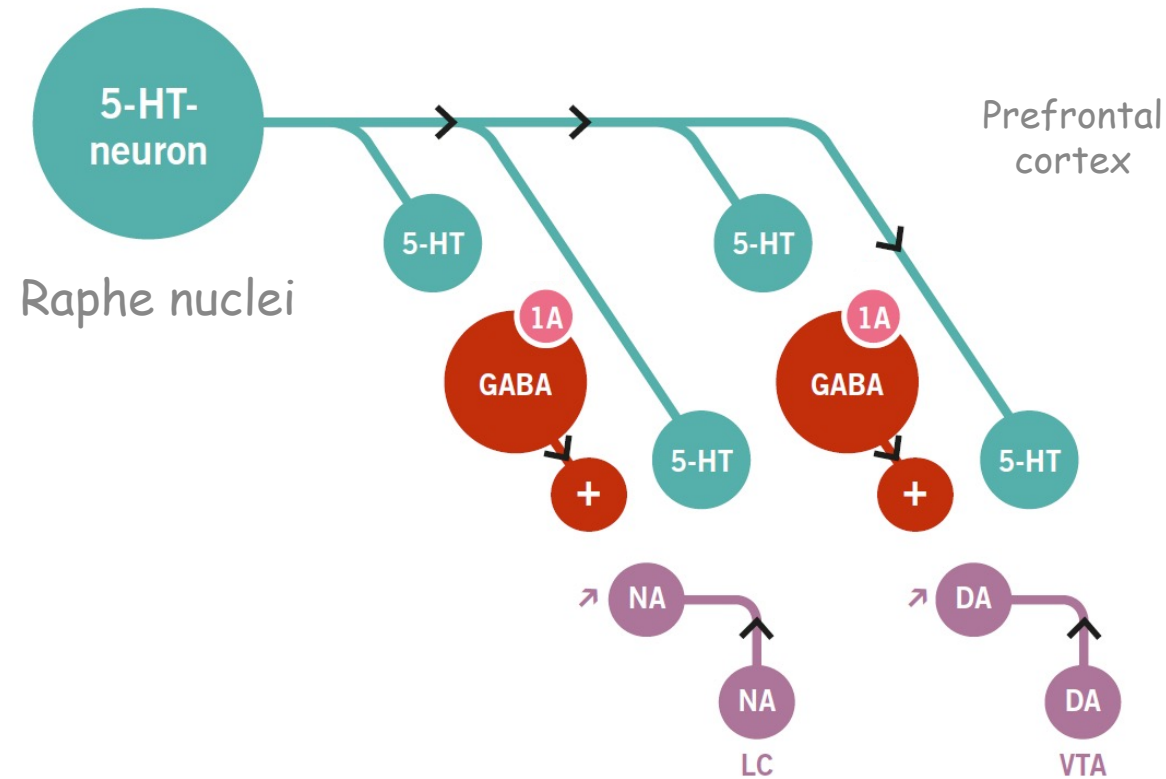


Figure adapted from (14)

5-HT: Serotonin

LC: Locus Coeruleus

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

14. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:515-519

GABA: GABA: gamma aminobutyric acid

VTA: Ventral Tegmental Area

NA: Noradrenaline

SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor

DA: Dopamine

SERT-inhibition + an agonist of the postsynaptic 5-HT_{1A} receptor

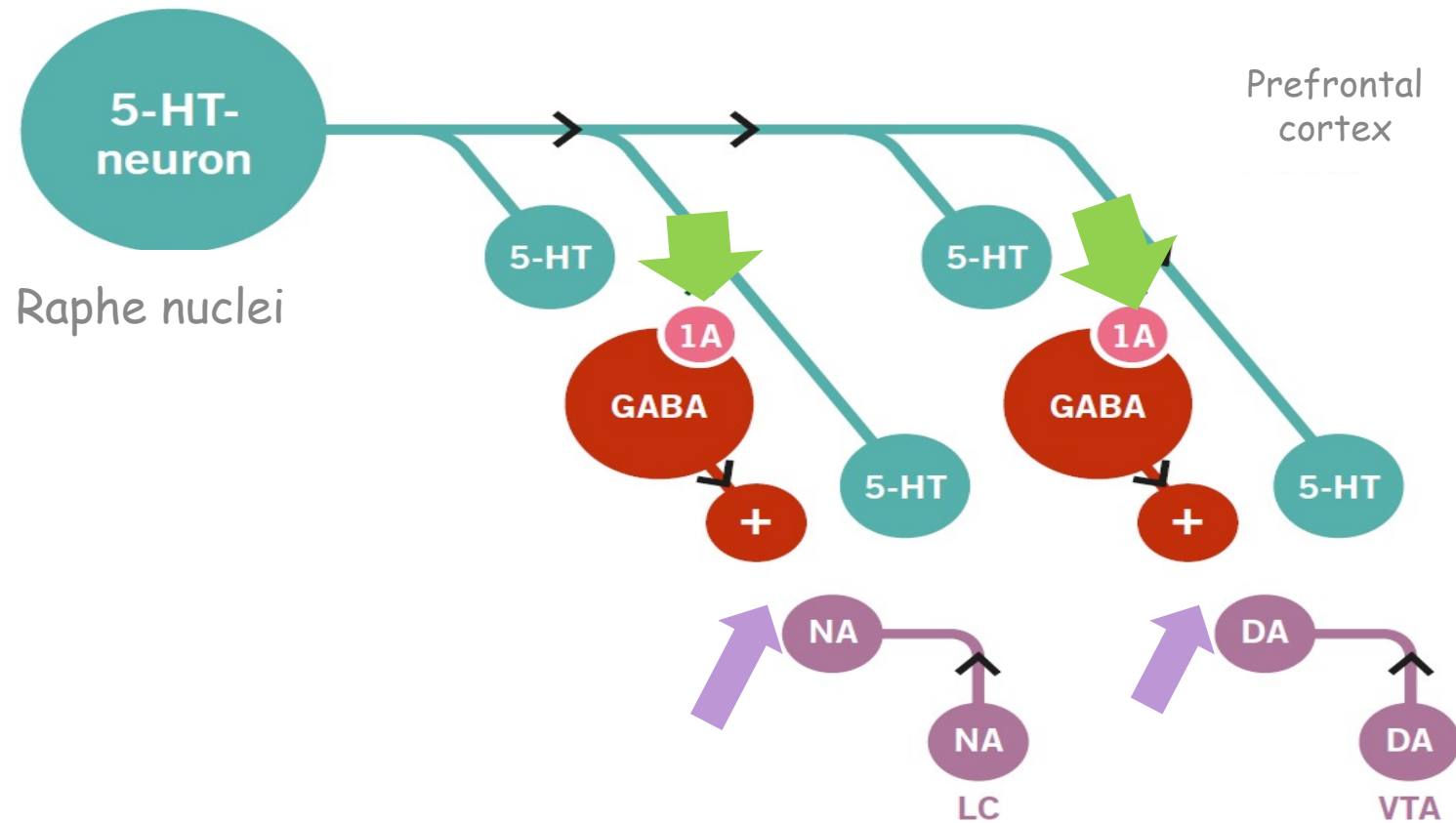


Figure adapted from (14)

5-HT: Serotonin

LC: Locus Coeruleus

2. David DJ, et al. L'Encéphale, 2016; 42:255-263

14. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:515-519

GABA: GABA: gamma aminobutyric acid

VTA: Ventral Tegmental Area

NA: Noradrenaline

5-HT_{1A} agonist

DA: Dopamine

SERT: Serotonin transporter

SERT-inhibition + an agonist of the 5-HT_{1A} receptor

The combination of an **SSRI** with an agonist of the **5-HT_{1A} receptor**

- Increases the **serotonergic, noradrenergic and dopaminergic neurotransmission** ^(2,14)
- Provides faster desensitization and reduction of latency time ^(1,12)

SERT-inhibition
+
an antagonist of the 5-HT₃ receptor

SERT-inhibition + an antagonist of the 5-HT₃ receptor

- Located on the GABAergic interneuron
- When stimulated by serotonin the release of the **inhibiting GABA is increased**
- GABA inhibits the cortical pyramidal neuron, this causes **less activating glutamate to be released**
- Due to the reduced glutamatergic neurotransmission the **serotonergic, noradrenergic, dopaminergic, cholinergic and histaminergic neurotransmission is reduced**

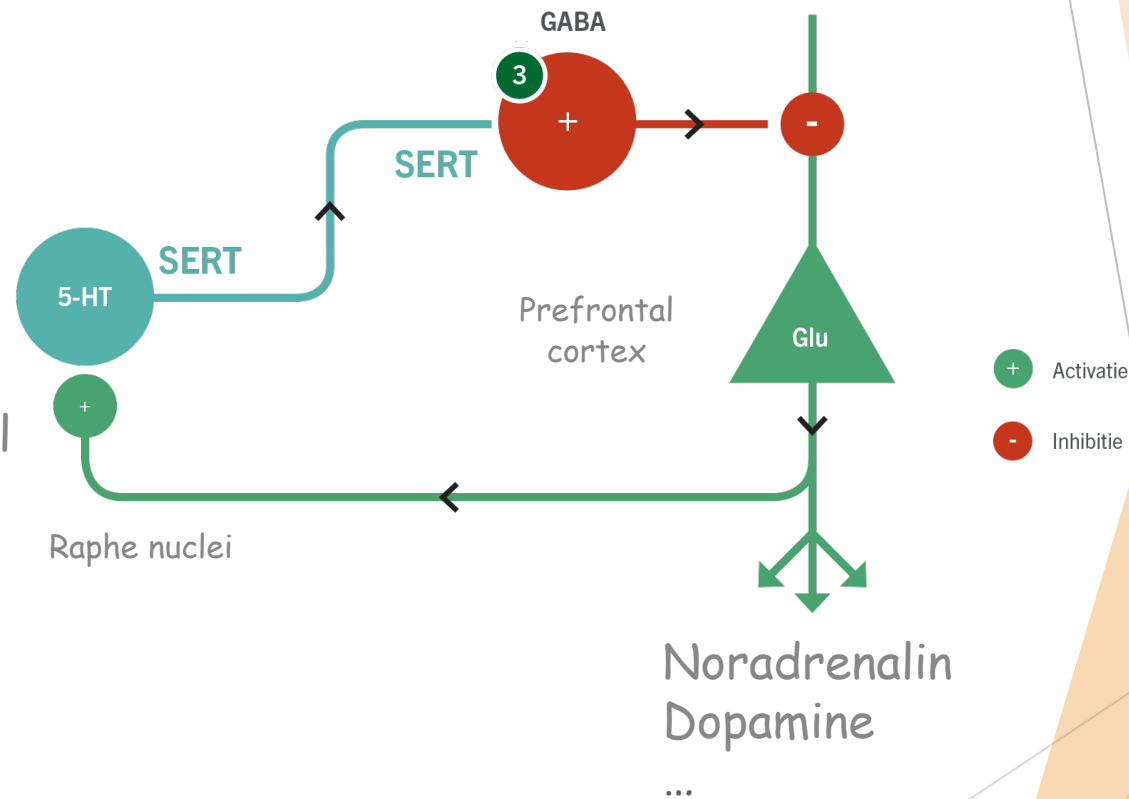


Figure adapted from (10)

SERT: Serotonin transporter

5-HT: Serotonin

10. Stahl SM. *CNS Spectrums*, 2015;20:455-459

GABA: gamma aminobutyric acid

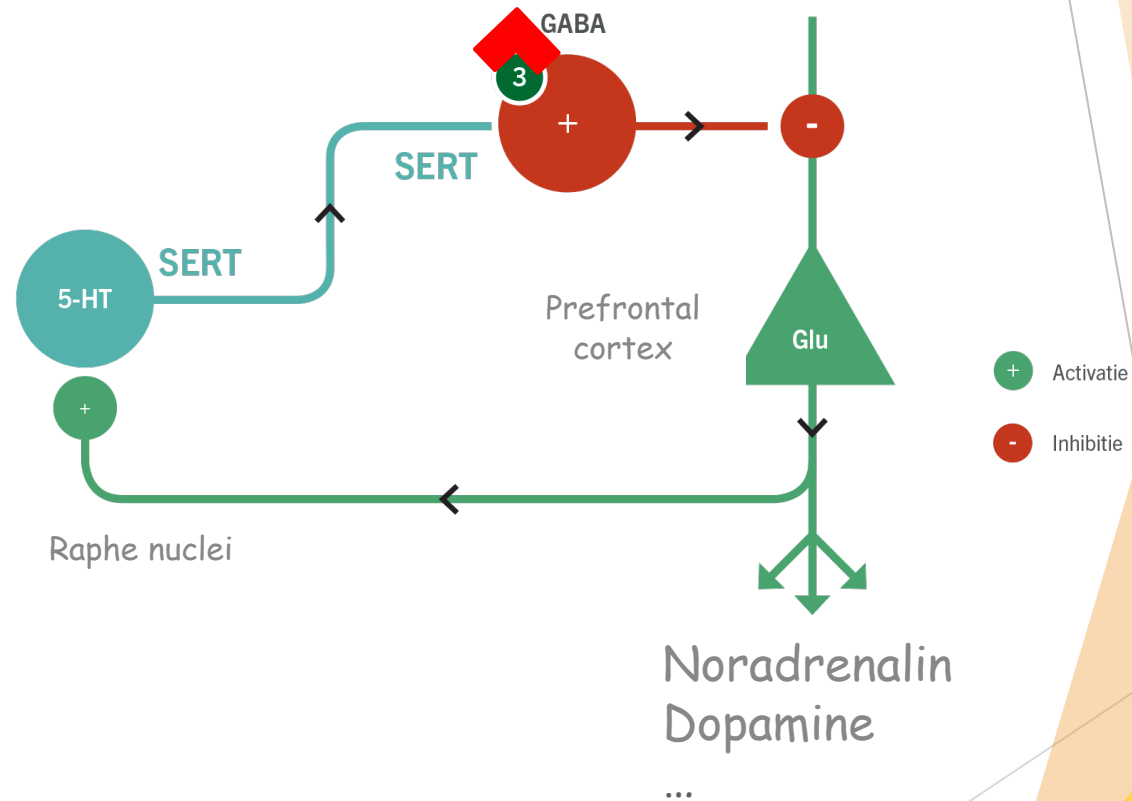
SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor

Glu: Glutamate

SERT-inhibition + an antagonist of the 5-HT₃ receptor

An antagonist of the 5-HT₃ receptor

- Inhibits the release of the inhibiting GABA
- Normalises the glutamatergic neurotransmission
- Positive influence on the serotonergic, noradrenergic, dopaminergic, cholinergic and histaminergic neurotransmission



SERT-inhibition + an antagonist of the 5-HT₃ receptor

The combination of an **SSRI** with an antagonist of the 5-HT₃-receptor has

- A positive effect on the serotonergic, noradrenergic, dopaminergic, cholinergic and histaminergic neurotransmission

SEROTONIN

Impulsivity
Feelings of guilt
Feeling worthless
Suicidal thoughts

Sexuality
appetite

DOPAMINE

Pleasure
Motivation

Anxiety

Emotions
Cognitive disturbances
Depressive mood
Sleep disturbances
Psychomotor
retardation

Apathy
Problems
with
executive
functions
fatigue

NORADRENALINE

Interest
Energy

Vortioxetine

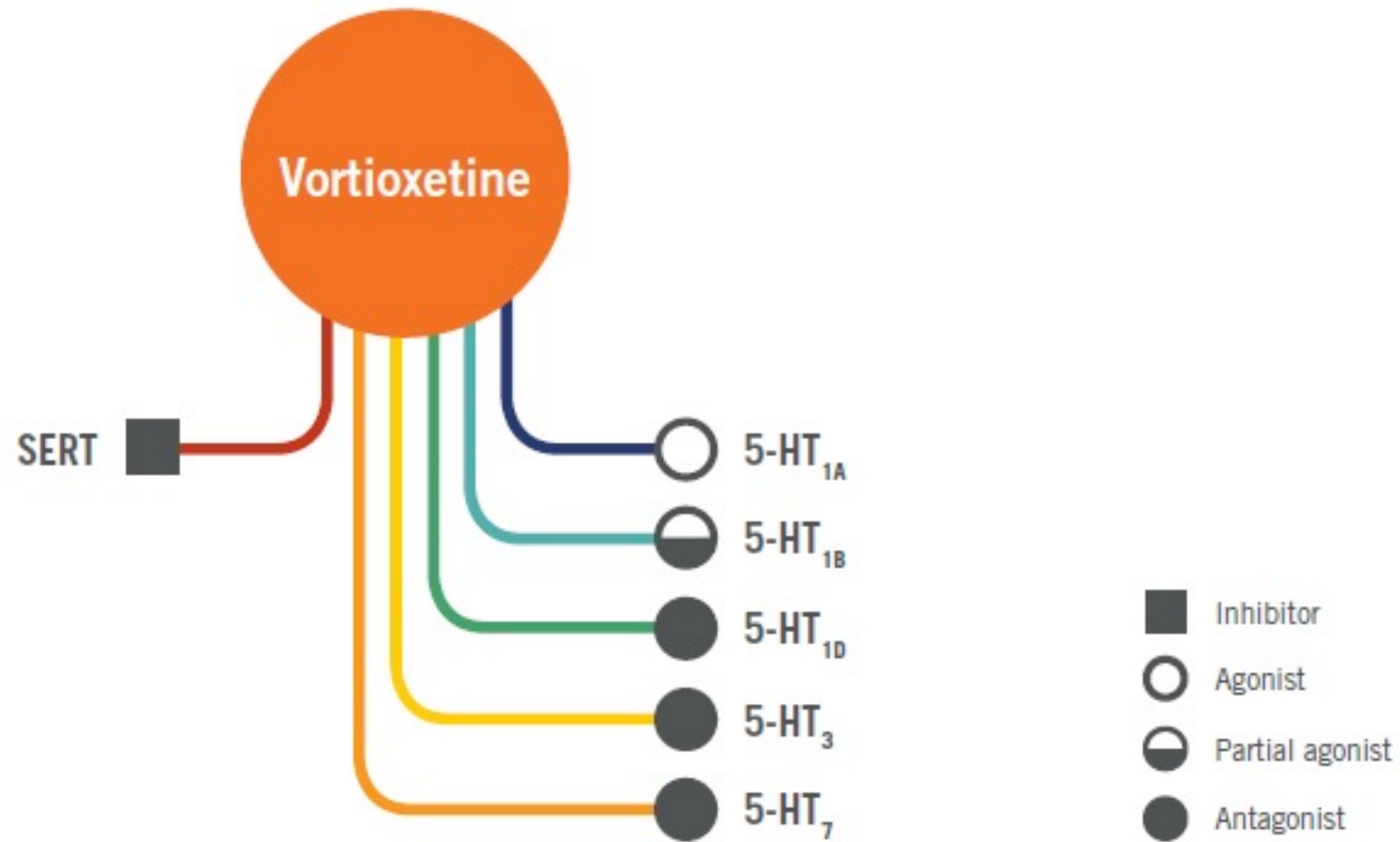


Figure adapted from (11) and (12)

SERT: Serotonin transporter

5-HT: Serotonin

11. Bang-Andersen B, et al. J. Med. Chem. 2011; 54(9): 3206-3221

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

Vortioxetine

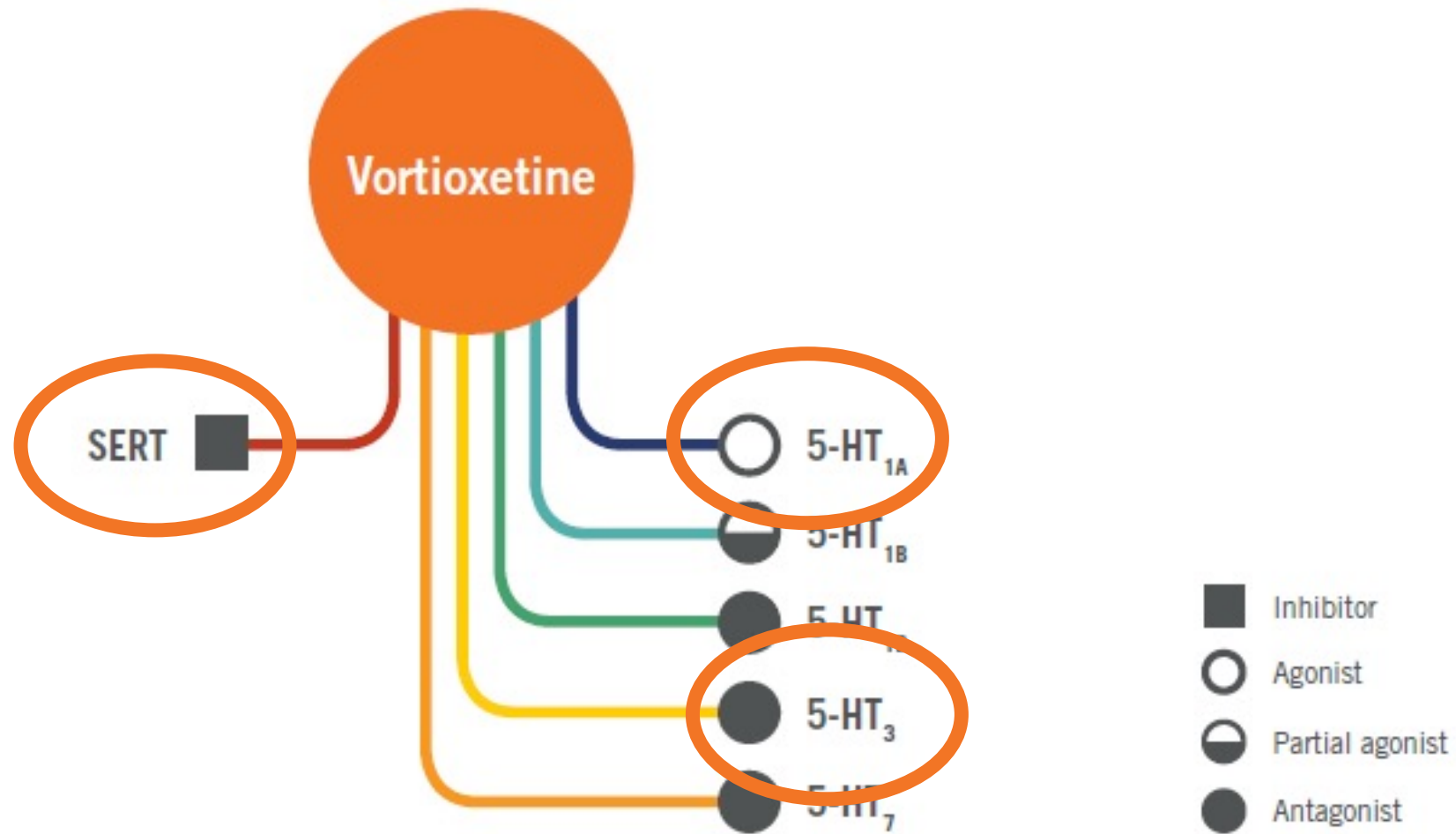


Figure adapted from (11) and (12)

SERT: Serotonin transporter

5-HT: Serotonin

11. Bang-Andersen B, et al. J. Med. Chem. 2011; 54(9): 3206-3221

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

Vortioxetine

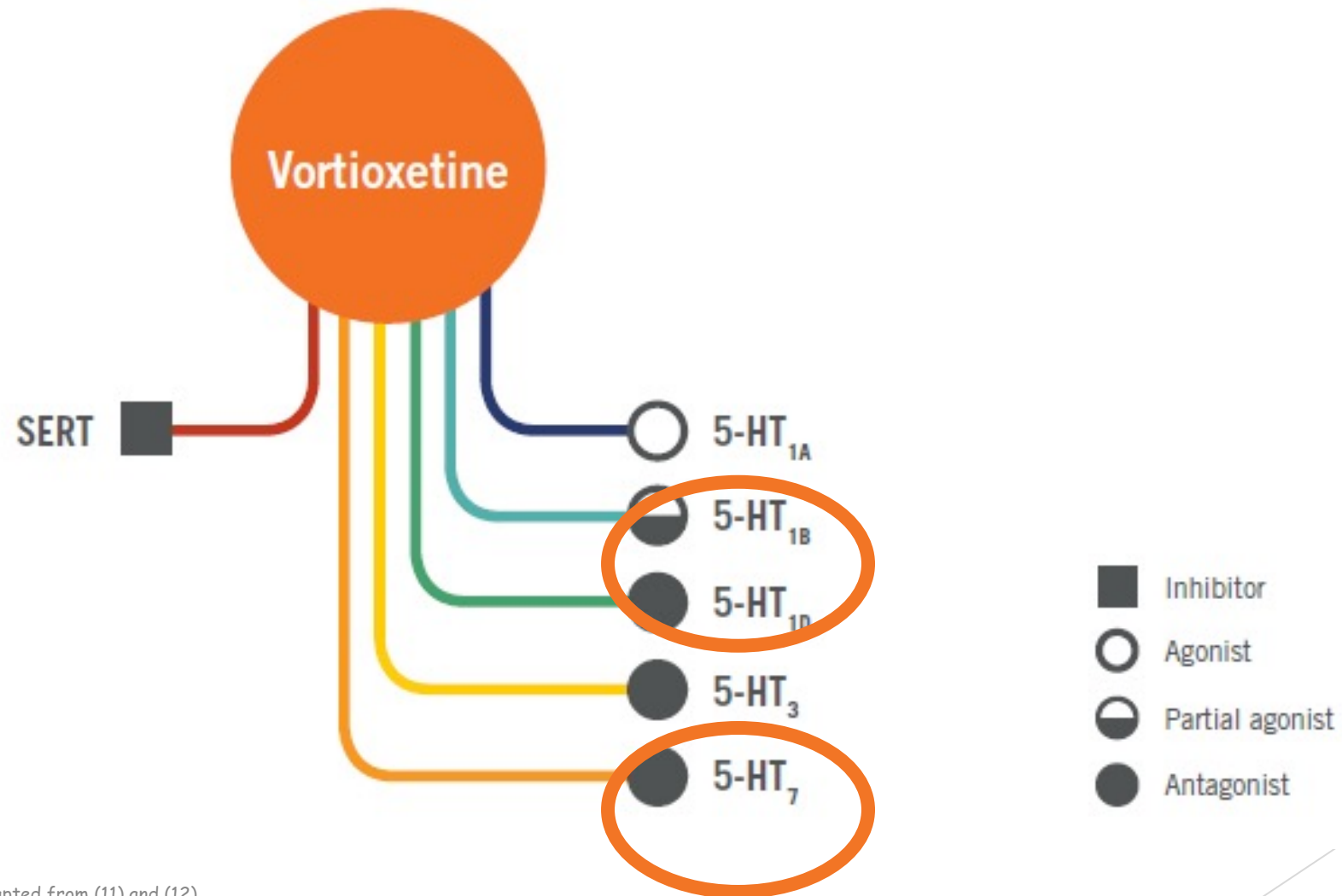


Figure adapted from (11) and (12)

SERT: Serotonin transporter

5-HT: Serotonin

11. Bang-Andersen B, et al. J. Med. Chem. 2011; 54(9): 3206-3221

12. Stahl SM. CNS Spectrums, 2015;20:93-97

Vortioxetine

- **Targeted research for:** ⁽¹¹⁾
 - An inhibition of the serotonin transporter
 - An agonist of the 5-HT_{1A} receptor
 - An antagonist of the 5-HT₃receptor
- A combination of different pharmacological processes that act together **to alter the release of multiple neurotransmitters.** ⁽¹²⁾

Thank you very much for your
interest!

References

References

1. www.lundbeck.com
2. David DJ, et al. *L'Encéphale*, 2016; 42:255-263
3. www.institute.progress.im/en/content/mechanism-action-tricyclic-antidepressants-tcas
4. SmPC amitriptyline
5. SmPC nortriptyline
6. www.institute.progress.im/en/content/mechanism-action-selective-serotonin-re-uptake-inhibitors-ssris
7. SmPC citalopram
8. Sanchez C, et al. *Psychopharmacology*, 2004;174:163-176
9. Nichols DE, et al. *Chem Rev*, 2008 ; 108 (5):1614-1641
10. Stahl SM. *CNS Spectrums*, 2015;20:455-459
11. Bang-Andersen B, et al. *J. Med. Chem.* 2011; 54(9): 3206-3221
12. Stahl SM. *CNS Spectrums*, 2015;20:93-97
13. Bétry C. et al, *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2013), 16, 1115-1127
14. Stahl SM. *CNS Spectrums*, 2015;20:515-519
15. Tritschler L, et al. *L'Encéphale*, 2018; 44:264-273

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten, Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten en Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 5 mg vortioxetine. Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 10 mg vortioxetine. Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat vortioxetinehydrobromide overeenkomend met 20 mg vortioxetine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de SKP. **FARMACEUTISCHE VORM** Filmomhulde tablet (tablet). Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten: Roze, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met "TL" gegraveerd op één zijde en "5" op de andere zijde. Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten: Gele, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met "TL" gegraveerd op één zijde en "10" op de andere zijde. Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten: Rode, amandelvormige (5 x 8,4 mm) filmomhulde tablet, met "TL" gegraveerd op één zijde en "20" op de andere zijde. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Brintellix is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** Dosering: De start- en aanbevolen dosering van Brintellix is eenmaal daags 10 mg vortioxetine bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg vortioxetine eenmaal daags of verlaagd worden tot een minimum van 5 mg vortioxetine eenmaal daags. Na het verdwijnen van de depressieve symptomen is een behandeling van nog minstens 6 maanden aanbevolen om het antidepressieve effect te behouden. Stoppen van de behandeling: Patiënten behandeld met vortioxetine kunnen abrupt stoppen met het innemen van het geneesmiddel zonder dat het nodig is de dosis geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 5.1 van de SKP). Speciale patiëntengroepen: Oudere patiënten: De laagste effectieve dosering van 5 mg eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥ 65 jaar. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten ≥ 65 jaar worden behandeld met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags waarvoor de gegevens beperkt zijn (zie rubriek 4.4 van de SKP). Cytochroom P450-remmers: Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5 van de SKP). Cytochroom P450-inductoren: Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een aangepaste dosis vortioxetine overwogen worden indien een cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenytoïne) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5 van de SKP). Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Brintellix bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4 van de SKP). Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1 van de SKP). De veiligheid van Brintellix bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SKP. Verminderde nier- of leverfunctie: Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2 van de SKP). Wijze van toediening: Brintellix is voor oraal gebruik. De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 van de SKP vermelde hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik met niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) of selectieve MAO-A-remmers (zie rubriek 4.5 van de SKP). **BIJWERKINGEN** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De meest voorkomende bijwerking was nausea. Lijst van bijwerkingen: De bijwerkingen worden hieronder weergegeven met behulp van de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000).

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De lijst is gebaseerd op informatie uit klinische onderzoeken en postmarketingervaringen. Immuunsysteemaandoeningen: Niet bekend*: Anafylactische reactie. Endocriene aandoeningen: Niet bekend*: Hyperprolactinemie. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: niet bekend*: hyponatriëmie. Psychische stoornissen: vaak: abnormale dromen. Niet bekend*: insomnia, agitatie, agressie (zie rubriek 4.4 van de SKP). Zenuwstelselaandoeningen: vaak: duizeligheid. Niet bekend*: serotoninesyndroom, Hoofdpijn. Oogaandoeningen: zelden: mydriase (wat kan leiden tot acuut nauwekamerhoekglaucoom - zie rubriek 4.4 van de SKP). Bloedvataandoeningen: soms: overmatig blozen. Niet bekend*: Hemorragie (inclusief kneuzing, ecchymose, bloedneus, gastro-intestinale of vaginale bloeding). Maagdarmsstelselaandoeningen: zeer vaak: nausea. Vaak: diarree, constipatie, braken. Huid- en onderhuidaandoeningen: vaak: pruritus, inclusief pruritus gegeneraliseerd, hyperhidrose. Soms: nachtzweet. Niet bekend*: angio-oedeem, urticaria, rash. *Op basis van gevallen bij de geneesmiddelenbewaking. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Nausea: Bijwerkingen waren in het algemeen licht tot matig en kwamen voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard en leidden doorgaans niet tot het stopzetten van de behandeling. Bijwerkingen in het maagdarmsstelsel, zoals nausea, kwamen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Ouderen: De mate van terugtrekking uit de studies was hoger bij patiënten ≥ 65 jaar bij een dosering van ≥ 10 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 20 mg vortioxetine eenmaal daags, was de incidentie van nausea en constipatie hoger bij patiënten ≥ 65 jaar (respectievelijk 42% en 15%) dan bij patiënten < 65 jaar (respectievelijk 27% en 4%) (zie rubriek 4.4 van de SKP). Seksuele disfunctie: In klinisch onderzoek werd seksuele disfunctie beoordeeld met de *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX). Doseringen van 5 tot 15 mg lieten geen verschil met placebo zien. De dosering van 20 mg vortioxetine werd echter geassocieerd met een verhoging van seksuele disfunctie (TESD) (zie rubriek 5.1 van de SKP). Klasse-effecten: Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die een geneesmiddel uit een verwante farmacologische klasse antidepressiva (SSRI's of TCA's) krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend en het is onbekend of dit risico ook relevant is voor vortioxetine. Pediatrische patiënten: Een totaal aantal van 308 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD) werd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie behandeld met vortioxetine. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, B-1210 Brussel / Postbus 97, B-1000 Brussel Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denemarken. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Brintellix 5 mg filmomhulde tabletten: EU/1/13/891/002. Brintellix 10 mg filmomhulde tabletten: EU/1/13/891/010. Brintellix 20 mg filmomhulde tabletten: EU/1/13/891/028. **AFLEVERING** Op medisch voorschrift.

DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST September 2021.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).