

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vortioxetin (Brintellix[®])

Lundbeck GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Pharmakologisches In-vitro-Profil und In-vivo-Besetzungsziele von Vortioxetin (Mørk et al. 2013).	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Morphologische Charakteristika der Synapsen (Mutschler et al. 2008).....	7
Abbildung 2-2: Anxiolytische und antidepressive Arzneimittelwirkungen auf die serotoninerge Neurotransmission (adaptiert nach Hensler et al. 2003)	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DA	Dopamin
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
ED50	Mittlere Effektivdosis
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
hSERT	Humaner Serotonin-Transporter
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MAO	Monoaminoxidase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NA	Noradrenalin
NaSSA	noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
ND	Not Determined
ODV	O-Desmethyl-Venlafaxin
PZN	Pharmazentralnummer
SERT	Serotonin-Transporter
SNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
Tabl.	Tablette
TZA	Trizyklische Antidepressiva
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vortioxetin
Handelsname:	Brintellix[®]
ATC-Code:	N06AX26

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10410319	EU/1/13/891/002	5 mg	N2 (28 Tabl.)
10410331	EU/1/13/891/004	5 mg	N3 (98 Tabl.)
10410348	EU/1/13/891/038	5 mg	Klinikpack (9x14 Tabl.)
10410354	EU/1/13/891/010	10 mg	N2 (28 Tabl.)
10410360	EU/1/13/891/012	10 mg	N3 (98 Tabl.)
10410377	EU/1/13/891/039	10 mg	Klinikpack (9x14 Tabl.)
10410383	EU/1/13/891/028	20 mg	N2 (28 Tabl.)
10410408	EU/1/13/891/030	20 mg	N3 (98 Tabl.)
10410414	EU/1/13/891/040	20 mg	Klinikpack (9x14 Tabl.)
10410420	EU/1/13/891/036	20 mg/ml	15 ml
10410437	EU/1/13/891/036	20 mg/ml	Klinikflasche 15 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

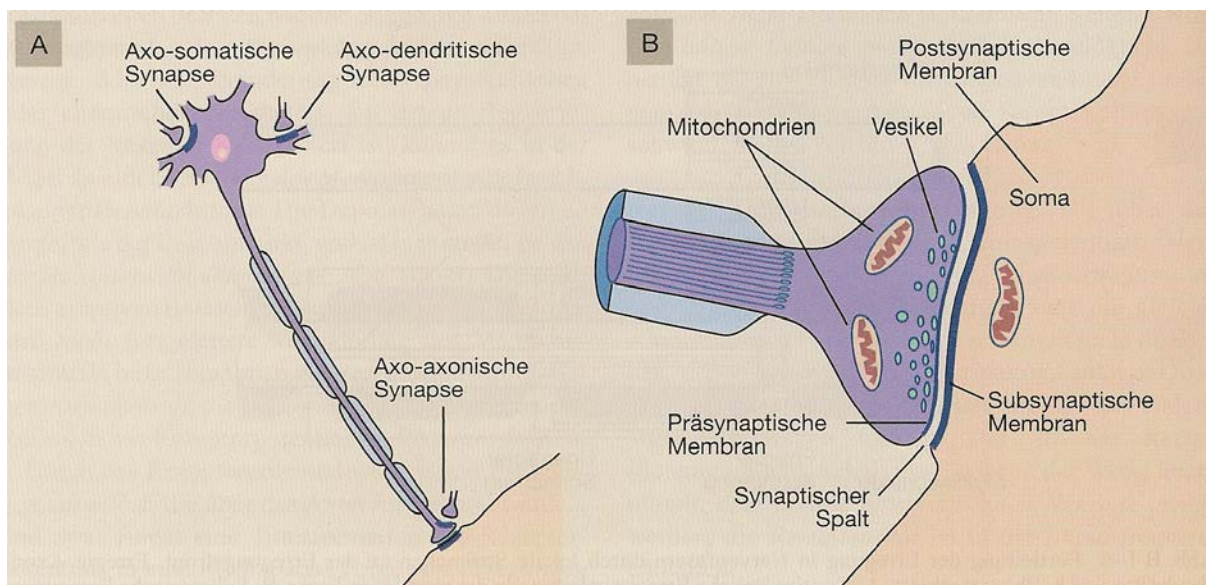
Brintellix[®] (Wirkstoff Vortioxetin) ist ein Antidepressivum mit multimodalem Wirkmechanismus welches ein einzigartiges pharmakologisches Profil besitzt und einer neuen Klasse von Antidepressiva angehört (Adell 2010). Vortioxetin agiert über zwei pharmakologische Wirkmechanismen, indem es verschiedene Serotonin-Rezeptoren moduliert und zusätzlich den Serotonin-Transporter inhibiert. Dies resultiert in einer Konzentrationserhöhung mehrerer Neurotransmitter in für die Depression relevanten Hirnregionen (Pehrson et al. 2013, Mørk et al. 2012, Bang-Andersen et al. 2011, Mørk et al. 2011).

Das Zentralnervensystem

Das menschliche Gehirn besteht aus über 100 Milliarden Nerven- und Gliazellen, die sich in ihrer Morphologie, Biochemie und Funktion unterscheiden. Zusammen mit dem Rückenmark bildet das Gehirn das Zentralnervensystem (ZNS), dessen Hauptaufgabe das Generieren und die Rezeption elektrischer Impulse bzw. Signale sowie ihre Analyse, Speicherung und Weiterleitung ist. Auch Handlungsabläufe und Reaktionen werden vom ZNS gesteuert. Um diese Funktionen ausüben zu können muss das Gehirn über die Fähigkeit zur Informationsverarbeitung verfügen (Riederer/Laux 2010).

Die Weiterleitung von Informationen zwischen zwei Nervenzellen erfolgt überwiegend an den chemischen Synapsen, von denen jedes Neuron etwa 10.000 verschiedene besitzt. An diesen Kontaktstellen sorgen Neurotransmitter für eine chemische Übertragung der Informationen über den synaptischen Spalt, ein Zwischenraum zwischen prä- und postsynaptischer Membran (Riederer/Laux 2010). Durch Bindung an entsprechende Rezeptoren entfalten die Neurotransmitter ihre Wirkung. Nervenzellen besitzen sowohl Rezeptoren für fremde Überträgerstoffe (Heterorezeptoren) wie auch Autorezeptoren für die eigenen Transmitter. Je nach Lokalisation wird zwischen soma-dendritischen (am Zellkörper oder an den Fortsätzen befindlichen) oder präsynaptischen (am Axonende bzw. an der präsynaptische Membran lokalisierten) Autorezeptoren unterschieden. Durch die Bindung freigesetzter Neurotransmitter an Autorezeptoren wird über eine negative Rückkopplung die weitere Freisetzung des jeweiligen Transmitters inhibiert, um eine übermäßige Neurotransmitter-Ausschüttung in den synaptischen Spalt zu verhindern. Über die Besetzung von Heterorezeptoren wird je nach Aktivität die Ausschüttung entsprechender Neurotransmitter gesteigert oder verringert. Heterorezeptoren wie Autorezeptoren können von exogenen Agonisten oder Antagonisten als Wirkort anvisiert werden um eine Modulation der Transmitter-Freisetzung zu erzielen (Riederer/Laux 2010, Mutschler et al. 2008). Diese komplexe Verschaltung der Neuronen untereinander sorgt dafür, dass eine Nervenzelle zum Einen die Aktivität einer Vielzahl anderer Neuronen beeinflussen und zum Anderen selbst von Neurotransmittern vieler verschiedener Neuronen erreicht werden kann (Riederer/Laux 2010). Dabei gilt das Netzwerk der monoaminergen Neuronen, zu denen unter anderem die dopaminergen, noradrenergen und serotoninerger Systeme zählen, als eng verbunden mit affektiven Störungen (Pehrson et al. 2013).

Abbildung 2-1: Morphologische Charakteristika der Synapsen (Mutschler et al. 2008)



A: Klassifikation der Synapsen aufgrund ihrer Lokalisation, B: Aufbau einer Synapse

Die Neurotransmitter

Der Stoffwechsel der Neurotransmitter besteht im Wesentlichen aus fünf Schritten und bietet Pharmaka an jedem dieser Schritte modulierende Wirkmöglichkeiten. Die Synthese der Neurotransmitter findet im Neuronkörper oder Axonende statt, Speicherung und Transport zu den Synapsen erfolgt in Vesikeln (präsynaptische Bläschen). Auf ankommende Reize reagiert die Synapse mit der Ausschüttung der Transmitter in den synaptischen Spalt, dort kommt es zur Rezeptorwirkung mit anschließender Eliminierung des Neurotransmitters durch Abbau oder Wiederaufnahme in der präsynaptischen Membran (Riederer/Laux 2010).

Das dopaminerge System besitzt unterschiedliche Funktionen im Körper, eine entscheidende Rolle spielt es bei der Regulierung des Belohnungssystems. Weitere Aufgaben des Dopamins sind seine Mitwirkung an der Steuerung psychischer Funktionen, Motorik und Gedächtnis. Es gibt Hinweise, dass Dopamin an psychischen Erkrankungen beteiligt ist (Riederer/Laux 2010).

Das noradrenerge System projiziert von seinem Ursprung in alle Teile des Gehirns und übt eine modulierende Wirkung auf das gesamte ZNS aus. Noradrenalin besitzt einen stimulierenden Einfluss auf psychische Aktivitäten und scheint zusammen mit dem serotoninergen System den Schlaf-Wach-Rhythmus zu steuern. Ein niedriger Noradrenalin-Spiegel ruft depressive Zustände hervor, ein Überschuss verursacht hingegen manische Symptome. Zudem scheint die Aktivierbarkeit noradrenerger Rezeptoren bei affektiven Störungen verändert zu sein. So zielt die Wirkung einiger Antidepressiva darauf ab, die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt zu hemmen, um konsekutiv den Noradrenalin-Spiegel zu erhöhen (Riederer/Laux 2010). Histamin besitzt ebenfalls verschiedene Funktionen.

Im ZNS übt Histamin einen indirekten Einfluss auf die Effekte anderer Neurotransmitter-Systeme aus, indem es über präsynaptische Rezeptoren an entsprechenden Neuronen inhibierend auf die Neurotransmitter-Freisetzung wirkt. Auch wird eine histaminerge Beteiligung an Stress und Depression vermutet (Ghi et al 1995).

Das Acetylcholin-System ist sowohl am Gedächtniserwerb wie auch an Kognition und Affektivität beteiligt. Verbindungen zum limbischen System lassen auf cholinerge Beteiligungen an der Vermittlung emotionaler Stimmungszustände schließen, zudem wird die Depression mit einem Überschuss an Acetylcholin und Mangel an Katecholaminen wie Dopamin und Noradrenalin assoziiert (Riederer/Laux 2010).

Serotonin (5-Hydroxytryptamin [5-HT]), ein ubiquitäres Monoamin, agiert ebenfalls als Neurotransmitter an den Synapsen verschiedener Neuronen (Pytliak et al. 2011). Die serotoninergen Systeme projizieren aus den Hirnstammkernen, insbesondere aus den dorsalen und medianen Raphekernen, in viele verschiedene Bereiche des ZNS. Eine Beteiligung des Serotonins an der Ätiologie diverser Erkrankungen einschließlich der Depression und der Angststörung wird vermutet, da ein Mangel an Serotonin depressive Verstimmungen verursachen kann. Freigesetztes Serotonin wird nach erfolgter Aktivität durch den Serotonin-

Transporter (SERT) aus dem synaptischen Spalt eliminiert, womit seine Wirkung endet. Der Serotonin-Transporter fungiert als Wirkort verschiedener Antidepressiva, die durch seine Inhibierung die Verweildauer von Serotonin im synaptischen Spalt steigern. Dies erhöht den extrazellulären Serotonin-Spiegel und verlängert folglich den serotoninergen Effekt (Riederer/Laux 2010).

Die Serotonin--Rezeptoren

Die Serotonin- oder 5-HT-Rezeptoren, von denen bisher sieben Familien (5-HT₁ bis 5-HT₇) mit entsprechenden Subpopulationen identifiziert wurden, besitzen je nach Rezeptortyp und Lokalisation unterschiedliche Funktionen (Pytliak et al. 2011). Die verschiedenen Rezeptor-Subtypen scheinen eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Depression zu spielen (Pehrson et al. 2013).

Die Familie der 5-HT₁-Rezeptoren besteht aus fünf Subtypen. Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist am weitesten verbreitet, sowohl als soma-dendritischer Autorezeptor wie auch als postsynaptischer Heterorezeptor. Im ZNS wurde unter anderem in Cortex, Hippocampus und den Raphekernen eine hohe Dichte an diesem Rezeptor-Subtyp nachgewiesen. Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist in die Regulierung des Verhaltens involviert und könnte eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Angststörungen spielen (Pytliak et al. 2011). Der Effekt eines wirksamen 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten wird vermutlich über eine rasche Desensibilisierung der soma-dendritischen Autorezeptoren bei gleichzeitiger Aktivierung der postsynaptischen Rezeptoren vermittelt (Bang-Andersen et al. 2011). Agonisten am 5-HT_{1A}-Rezeptor wie Buspiron besitzen im Tiermodell anxiolytische Eigenschaften (Hoyer et al. 1994) und werden in der Behandlung von Depression und Angststörungen eingesetzt. Es wird angenommen, dass die anxiolytische Wirkung eines 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten vorwiegend aus der Aktivierung der 5-HT_{1A}-Autorezeptoren resultiert, wodurch die Serotonin-Freisetzung in den terminalen Bereichen vermindert wird, während die antidepressive Wirkung hauptsächlich über eine Aktivierung der postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelt wird (Pytliak et al. 2011).

Auch der 5-HT_{1B}-Rezeptor-Subtyp ist in vielen Teilen des menschlichen Gehirns zu finden; seine Funktion hängt dabei von der Lokalisation ab. Im Striatum und in den Basalganglien scheinen die 5-HT_{1B}-Rezeptoren über präsynaptische Inhibierung die Serotonin-Freisetzung zu hemmen, indem sie als Autorezeptoren agieren, während sie in weiteren Bereichen des ZNS als Heterorezeptoren die Freisetzung anderer Neurotransmitter hemmen und dadurch Verhaltenseffekte auslösen. Bei Knockout-Mäusen ohne entsprechendes 5-HT_{1B}-Gen wurden gesteigerte Aggression und erhöhte Alkohol-Präferenz beobachtet (Pytliak et al. 2011). Auch sind Mutationen dieses Rezeptor-Subtyps in psychiatrische Erkrankungen einschließlich der Depression involviert, wie genetische und post mortem Studien andeuten (Mørk et al. 2012). Es wird angenommen, dass ein Agonist am 5-HT_{1B}-Rezeptor die Feuerrate serotoninerner Neuronen in den medianen und dorsalen Raphekernen steigert und den extrazellulären Serotonin-Spiegel im medianen Raphekern erhöht. Auch eine Kombination aus 5-HT_{1B}-Rezeptor-Antagonismus und SERT-Blockade lässt den extrazellulären Serotonin-Spiegel im präfrontalen Cortex ansteigen (Mørk et al. 2012). Der 5-HT_{1D}-Rezeptor weist eine große strukturelle Analogie zum 5-HT_{1B}-Rezeptor auf, ist allerdings vergleichsweise wenig

verbreitet. Eine Beteiligung an der Depression und weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen wird vermutet (Pytliak et al. 2011).

5-HT₃-Rezeptoren kommen im zentralen wie im peripheren Nervensystem vor und haben als ligandengesteuerte Ionenkanäle eine besondere Stellung unter den 5-HT-Rezeptoren. Sie sind in mehreren Hirnregionen lokalisiert, welche an der Regulierung von Stimmungen involviert sind, wie dem präfrontalen Cortex und dem Hippocampus. In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass diese Regionen in die Regulierung der Neurotransmitter-Systeme involviert sind, welche für die Depression relevant sind, darunter Serotonin, Dopamin, Noradrenalin und Gamma-Aminobuttersäure. So wird angenommen, dass 5-HT₃-Rezeptoren auch präsynaptisch an Nervenden lokalisiert sind, wo sie die Neurotransmitter-Freisetzung anderer Transmitter-Systeme modulieren. Demnach eliminieren 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten den inhibitorischen Tonus dieser Rezeptoren auf die Freisetzung entsprechender Neurotransmitter, wie präklinische Studien belegen. Inhibitoren am 5-HT₃-Rezeptor zeigten in verschiedenen Verhaltensstudien antidepressive Eigenschaften und auch präklinische Studien weisen auf einen positiven Effekt auf Stimmung und Kognition hin, wodurch ein möglicher Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Depression resultiert. Des Weiteren zeigen klinische Studien antidepressive und anxiolytische Effekte von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (Bétry et al. 2012, Pytliak et al. 2011, Bang-Andersen et al. 2011).

5-HT₇-Rezeptoren werden im limbischen System, insbesondere im Hippocampus, exprimiert und sind dort mit dem Enzym Adenylyl-Cyclase (früher Adenylat-Cyclase) gekoppelt (Hoyer et al. 1994). Eine Aktivierung dieses Rezeptor-Subtyps führt dadurch zu einem Anstieg an cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP), welches in die Weiterleitung von Informationen involviert ist (Riederer/Laux 2010). Während eine Langzeitbehandlung mit Antidepressiva zu einer Herabregulierung dieser Rezeptoren führt, erhöht akuter Stress ihre Dichte (Pytliak et al. 2011). 5-HT₇-Rezeptor-Antagonisten besitzen antidepressive Eigenschaften, die im Tierversuch nachgewiesen wurden. Ihre Wirkung ähnelt der der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), setzt jedoch erheblich früher ein; auch wurden in Tierstudien nach neonataler Anwendung keine Verhaltensstörungen beobachtet. Antagonisten am 5-HT₇-Rezeptor könnten eine neuartige und potentiell verbesserte Klasse an Antidepressiva mit schneller therapeutischer Wirkung darstellen und bei der Behandlung von Depression und Angststörungen Anwendung finden (Mnie-Filali et al. 2011).

Wirkmechanismus von Vortioxetin

Vortioxetin ist ein antidepressiver Wirkstoff mit einem neuartigen, multimodalen Wirkmechanismus. Während SSRI und SNRI nur über die Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin bzw. Serotonin und Noradrenalin ihre Wirkung entfalten (Nutt et al. 2009), moduliert Vortioxetin die Aktivität verschiedener Serotonin (5-HT)-Rezeptoren und hemmt zusätzlich die Serotonin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt über eine Inhibierung des Serotonin-Transporters (SERT) (Pehrson et al. 2013). Die Rezeptor-Modulation erfolgt über eine Kombination von Agonismus, partiellem Agonismus und Antagonismus an den verschiedenen Rezeptor-Subtypen. In vitro Studien zeigen, dass Vortioxetin antagonistisch an den serotonergen Rezeptoren 5-HT₃, 5-HT₇ und 5-HT_{1D}, partial agonistisch am 5-HT_{1B}-

Rezeptor und als Agonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor wirkt. Dies führt zu einer Modulation der Neurotransmission unterschiedlicher Systeme, wie z.B. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin und Histamin im Frontalhirn (Lundbeck/Brintellix® 2015).

Die agonistische Aktivität von Vortioxetin am 5-HT_{1A}-Rezeptor konnte in Studien am geklonten humanen 5-HT_{1A}-Rezeptor gezeigt werden (Bétry et al. 2012, Westrich et al. 2012, Mørk et al. 2011, Bang-Andersen et al. 2011). Vortioxetin entfaltet seinen therapeutischen Effekt über eine rasche Desensibilisierung soma-dendritischer Autorezeptoren und durch gleichzeitige Aktivierung postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Dies lässt eine verbesserte antidepressive Wirkung von Vortioxetin annehmen (Mørk et al. 2012). Dass Vortioxetin auch ein partieller Agonist am geklonten humanen 5-HT_{1B}-Rezeptor ist, wurde in rekombinanten Zelllinien, die entsprechende humane 5-HT-Rezeptoren exprimieren, gezeigt (Bétry et al. 2012, Westrich et al. 2012, Bang-Andersen et al. 2011, Mørk et al. 2011). Mørk et al. (2012) bestätigten die partielle agonistische Aktivität von Vortioxetin am humanen 5-HT_{1B}-Rezeptor anhand von cAMP basierten Assays. Auch vermuten die Autoren eine daraus resultierende modulierende Kontrolle des 5-HT_{1B}-Rezeptors in vivo, der am klinischen Effekt von Vortioxetin beteiligt sein könnte. Am 5-HT_{1D}-Rezeptor hingegen agiert Vortioxetin als Antagonist, wie in entsprechenden rekombinanten Zelllinien beobachtet wurde (Mørk et al. 2013).

An geklonten humanen 5-HT₃- und 5-HT₇-Rezeptoren zeigte Vortioxetin eine antagonistische Aktivität (Bétry et al. 2012, Westrich et al. 2012, Mørk et al. 2011, Bang-Andersen et al. 2011). Auch Mørk et al. (2012) fanden heraus, dass Vortioxetin bei Ratten als Antagonist am 5-HT₇-Rezeptor agiert. Es wird vermutet, dass der antagonistische Effekt von Vortioxetin am 5-HT₃-Rezeptor dem inhibitorischen Tonus dieses Rezeptor-Subtyps auf das cholinerge und noradrenerge System entgegenwirkt; beide sind in die Pathologie von Gemütsstörungen involviert (Bang-Andersen et al. 2011). Auch wurde in rekombinanten Zelllinien eine hohe Bindungsaffinität von Vortioxetin zum geklonten humanen Serotonin-Transporter (hSERT) sowie dessen Inhibierung beobachtet (Bang-Andersen et al. 2011). Dies ist der Wirkmechanismus, der allen SSRI und SNRI zugrunde liegt (Nutt et al. 2009). Mørk et al. (2012) stellten eine dosisabhängige Besetzung des Serotonin-Transporters bei Ratten nach systemischer Gabe von Vortioxetin fest.

Die Modulation der Serotonin-Rezeptoren und die Inhibierung des Serotonin-Transporters führt zu einer Modulation der Neurotransmission unterschiedlicher Systeme, wie z.B. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin und Histamin im Frontalhirn. Dies haben Studien an frei beweglichen Ratten sowie entsprechende Tiermodelle ergeben. Der Effekt wurde mit dem Grad der Besetzung des SERT und des 5-HT_{1B}-Rezeptors in Verbindung gebracht (Mørk et al., 2012, Mørk et al. 2011). Eine weitere Tierstudie hat gezeigt, dass Vortioxetin den Serotonin-Spiegel im ventralen Hippocampus und im medialen präfrontalen Cortex beeinflusst - zwei wichtige, an der Regulierung von Stimmungen beteiligte Hirnregionen (Bang-Andersen et al. 2011). Der ebenfalls in Mikrodialyse-Studien beobachtete Anstieg von Dopamin und Noradrenalin im ventralen Hippocampus und medialen präfrontalen Cortex erfolgte vermutlich indirekt durch den modulierenden Effekt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von Vortioxetin an den jeweiligen Rezeptoren, denn es wurde nur eine geringe Blockade der Dopamin- und Noradrenalin-Transporter festgestellt (Mørk et al. 2012). Auch Moore et al. (2008) stellten in nichtklinischen Studien fest, dass Vortioxetin die Konzentration von Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin und Histamin erhöht. Zudem wurde in Tierstudien nach drei Behandlungstagen mit Vortioxetin ein signifikanter Anstieg des extrazellulären Serotonin-Spiegels trotz niedriger SERT-Besetzung beobachtet, was ebenfalls auf einen multimodalen Wirkmechanismus schließen lässt (Bang-Andersen et al. 2011). Die Beobachtung des extrazellulären Acetylcholin- und Histamin-Spiegelanstiegs lässt vermuten, dass Vortioxetin die Eigenschaften der cholinergen und histaminergen Neuronen über denselben Mechanismus moduliert, durch den auch der Spiegel an extrazellulärem Serotonin, Noradrenalin und Dopamin erhöht wird (Mørk et al. 2013), wie bereits in früheren Studien gezeigt wurde (Mørk et al. 2012, Bang-Andersen et al. 2011).

Basierend auf vorangegangenen Berichten und Literaturhinweisen wurden die In-vitro-Aktivitäten von Vortioxetin an den verschiedenen serotoninen Rezeptoren sowie ihre korrespondierenden In-vivo-Besetzungen bei Ratte und Mensch zusammengefasst (siehe Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Pharmakologisches In-vitro-Profil und In-vivo-Besetzungsziele von Vortioxetin (Mørk et al. 2013).

Ziel	Art der Aktivität	Bindungs-KI oder IC ₅₀ Potenz		In vivo Besetzung	
		Human	Ratte	Human	Ratte
5-HT _{3A}	Antagonist	3,7 ^a	1,1 ^b	ND	100 % bei 1 mg/kg; ED ₅₀ 0,004 mg/kg
5-HT ₇	Antagonist	19 ^a	200 ^d	ND	ND
5-HT _{1D}	Antagonist	54 ^e	3,7 ^e	ND	ND
5-HT _{1B}	Partieller Agonist	33 ^a	16 ^d	ND	-80 % bei 10 mg/kg; ED ₅₀ 3,2 mg/kg
5-HT _{1A}	Agonist	15 ^a	230 ^a	ND	28 %, 35 %, 44 % bei 5, 10, 20 mg/kg; ED ₅₀ 0,004 mg/kg
SERT	Inhibitor	5,4 (IC ₅₀ im uptake) ^a	5,3 (IC ₅₀ im uptake) ^a	-50 % bei 5 mg ^f	>80 % bei 10 mg/kg; ED ₅₀ 0,4 mg/kg
ND, not determined.					
^a Bang-Andersen et al.2011					
^b Sanchez et al. 2012					
^c Pehrson et al. 2013					

^d Mørk et al. 2012

^e Westrich et al. 2012

^f Areberg et al. 2012

Das Zielprofil von Vortioxetin resultiert in einer Desinhibierung der 5-HT-Autorezeptoren und einer Aktivierung der Neurotransmitter-Systeme über das serotoninerge System hinaus (Bétry et al. 2012). Diese neuartigen multimodalen Eigenschaften, über verschiedene, sich ergänzende Wirkmechanismen zu agieren, zeigen das Potential von Vortioxetin, die mit Gemütsstörungen assoziierte Symptomatik zu verbessern (Bang-Andersen et al. 2011). Es wird angenommen, dass Antidepressiva, welche komplementäre Wirkmechanismen vereinigen, der vielversprechendste Weg zur Verbesserung einer Depression darstellen (Millan 2009).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Behandlung der Major Depression stehen in Deutschland diverse Substanzklassen mit unterschiedlicher chemischer Struktur sowie einzelne Wirkstoffe zur Verfügung. Ihre Wirkung zielt auf eine Stimmungsaufhellung und eine Normalisierung des Antriebs ab (Riederer/Laux 2010). Die verschiedenen Antidepressiva besitzen unterschiedliche, zum Teil nicht vollständig geklärte Wirkmechanismen. Sie alle greifen jedoch in den Neurotransmitter-Stoffwechsel sowie in die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkung ein und erhöhen die serotoninerge Neurotransmission (Blier 2014, Mutschler et al. 2008).

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Trizyklische Antidepressiva erhöhen die zentrale Serotonin- und Noradrenalin-Neurotransmission durch Hemmung der Wiederaufnahme dieser Monoamine aus dem synaptischen Spalt. Zudem inhibieren sie verschiedene zentrale und periphere Rezeptoren, unter anderem die des histaminergen, cholinergen oder adrenergen Systems (DGPPN 2012). Bei einer Langzeitanwendung dieser nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer werden postsynaptische alpha1- und/oder alpha2-Adrenorezeptoren sensibilisiert und folglich die 5-HT-Transmission erhöht (Blier 2014).

Ein Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist Amitriptylin:

Amitriptylin wird bei depressiven Erkrankungen angewendet (Bayer/Saroten[®] 2014).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Amitriptylin (ATC-Code: N06AA09) ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit ausgeprägter sedierender Wirkungskomponente. Darüber hinaus zeigt Amitriptylin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Amitriptylin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin und Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den M-Cholinrezeptoren (M1 und M2), Histaminrezeptoren (H1 stärker als H2), an α -Adrenorezeptoren (α 1 stärker als α 2) und Serotoninrezeptoren (5-HT₂ stärker als 5-HT₁) (Bayer/Saroten® 2014).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die Substanzklasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer bewirkt eine selektive Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt, wodurch die zentrale serotonerge Neurotransmission erhöht wird (DGPPN 2012). Initial setzen Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer die Feuerrate serotoninerger Neuronen herab; nach ca. 14 Tagen normalisiert sich die Frequenz jedoch wieder, aufgrund der Desensibilisierung der 5-HT-Autorezeptoren. SSRI scheinen über eine verstärkte Tätigkeit der 5-HT-Neuronen zu agieren, ohne jedoch die Empfindlichkeit der postsynaptischen Neuronen zu verändern. Allerdings könnte die aus dem erhöhten Serotonin-Spiegel resultierende Abschwächung der Dopamin- und Noradrenalin-Aktivität teilweise für den bei manchen Patienten beobachteten fehlenden therapeutischen Nutzen sowie für die verbleibenden Symptome nach Remission verantwortlich sein (Blier 2014).

Zu dieser Substanzklasse gehört unter anderem der Wirkstoff Citalopram:

Citalopram wird zur Behandlung depressiver Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie angewendet (Lundbeck/Cipramil® 2014).

Citalopram (ATC-Code: N06AB04) ist ein potenter Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxy-tryptamin (5-HT, Serotonin). Citalopram ist ein sehr selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und hat keinen oder nur minimalen Effekt auf die Noradrenalin- (NA), Dopamin- (DA) und Gamma-Aminobuttersäure- (GABA) Aufnahme. Eine Langzeitbehandlung induziert keine Toleranzentwicklung. Citalopram hat keine oder nur eine sehr niedrige Affinität zu einer Reihe von anderen Rezeptoren, darunter 5-HT_{1A}, 5-HT₂, DA D1 und D2 Rezeptoren sowie alpha1-, alpha2-, -Adrenorezeptoren und Histamin H1-, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren und cholinerge Rezeptoren vom Muskarin-Typ. Die aktiven Metaboliten von Citalopram, die ihrerseits alle SSRIs mit jedoch geringerer Selektivität und Wirksamkeit sind, tragen nicht zum antidepressiven Gesamteffekt bei (Lundbeck/Cipramil® 2014).

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)

Die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer bewirken eine selektive Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt,

wodurch die zentrale serotoninerge und noradrenerge Neurotransmission erhöht wird (DGPPN 2012).

Der Wirkstoff Venlafaxin zählt beispielsweise zu den SNRI:

Venlafaxin wird zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression, zur Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major-Depression, zur Behandlung der generalisierten Angststörung, zur Behandlung der sozialen Angststörung und zur Behandlung der Panikstörung (mit oder ohne Agoraphobie) angewendet (Pfizer/Trevilor® 2014).

Für den antidepressiven Wirkmechanismus von Venlafaxin (ATC-Code: NO6A X16) beim Menschen wird angenommen, dass er mit einer Erhöhung der Neurotransmitteraktivität im Zentralnervensystem assoziiert ist. Präklinische Studien zeigten, dass Venlafaxin und sein aktiver Metabolit O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV) Inhibitoren der neuronalen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme sind. Venlafaxin inhibiert außerdem die Dopamin-Wiederaufnahme schwach. Venlafaxin und sein aktiver Metabolit reduzieren die β -adrenerge Ansprechbarkeit bei Einzelgabe (Einzeldosis) und bei chronischer Gabe. Venlafaxin und ODV sind sich in Bezug auf ihre Gesamtwirkung auf die Neurotransmitter-Wiederaufnahme und die Rezeptorbindung sehr ähnlich. Venlafaxin zeigt im Nagerhirn praktisch keine Affinität zu muskarinischen, cholinergen, H1-histaminergen oder α 1-adrenergen Rezeptoren in vitro. Eine pharmakologische Aktivität an diesen Rezeptoren kann mit verschiedenen mit anderen Antidepressiva beobachteten Nebenwirkungen, z. B. anticholinergen, sedierenden und kardiovaskulären Nebenwirkungen, in Verbindung gebracht werden. Venlafaxin weist keine inhibitorische Aktivität für Monoaminoxidase (MAOI) auf. In-vitro -Studien zeigten, dass Venlafaxin praktisch keine Affinität zu Opiat- oder Benzodiazepin-sensitiven Rezeptoren aufweist (Pfizer/Trevilor® 2014).

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO)-Hemmer

Monoaminoxidase-Hemmer blockieren die für den oxidativen Abbau der Monoamine verantwortlichen Enzyme, die Monoaminoxidasen, wodurch die synaptische Konzentration dieser Neurotransmitter im Gehirn ansteigt. Der nicht selektive Wirkstoff Tranylcypromin inhibiert sowohl die Monoaminoxidase A als auch die Monoaminoxidase B irreversibel, während Moclobemid selektiv nur die Monoaminoxidase A reversibel hemmt (Mutschler et al. 2008). Der Wirkmechanismus der Monoaminoxidase-Hemmer auf das 5-HT-System ähnelt dem der SSRI, da die anfänglich herabgesetzte Aktivität der serotoninerger Neuronen sich nach ca. 3-wöchigem Behandlungsregime wieder normalisiert. MAO-Hemmer desensibilisieren die terminalen serotoninerger Autorezeptoren nicht, führen jedoch zu einer erhöhten 5-HT-Freisetzung (Blier 2014).

Mirtazapin

Das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin ist ein Noradrenalin- und selektiver Serotonin-Antagonist (NaSSA). Mirtazapin blockiert den α_2 -Adrenorezeptor und erhöht die serotonerge und noradrenerge Freisetzung im synaptischen Spalt (Nutt 2009).

Mirtazapin ist zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen indiziert (MSD/Remergil® 2015).

Mirtazapin (ATC-Code: N06AX11) ist ein zentral wirksamer, präsynaptisch angreifender α_2 -Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Neurotransmission verstärkt. Die Verstärkung der serotonergen Neurotransmission wird spezifisch durch 5-HT₁-Rezeptoren vermittelt, da 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren durch Mirtazapin blockiert werden. Vermutlich tragen beide Enantiomere von Mirtazapin zur antidepressiven Wirkung bei, das S(+)-Enantiomer durch Blockade der α_2 - und 5-HT₂-Rezeptoren und das R(-)-Enantiomer durch Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren (MSD/Remergil® 2015).

Bupropion

Bupropion ist ein selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer, der die noradrenerge und serotonerge Aktivität verstärkt (DGPPN 2012).

Bupropion ist angezeigt zur Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) (GSK/Elontril® 2014).

Bupropion (ATC-Code: N06AX12) hemmt selektiv die neuronale Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin), hemmt nur minimal die Wiederaufnahme von Indolaminen (Serotonin) und bewirkt keine Hemmung der beiden Monoaminoxidasen. Der Mechanismus der antidepressiven Wirkung von Bupropion ist nicht bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass diese Wirkung über noradrenerge und/oder dopaminerge Mechanismen verläuft (GSK/Elontril® 2014).

Agomelatin

Agomelatin ist ein Agonist an den Melatonin-1- und -2-Rezeptoren und ein Antagonist am 5-HT_{2C}-Rezeptor (DGPPN 2012). Die Blockade des Serotonin-Rezeptors ist für die antidepressive Wirkung Agomelatins von Bedeutung, der melatoninerge Agonismus resultiert in einer Verbesserung der Schlafqualität und des gestörten zirkadianen Rhythmus (Millan 2009).

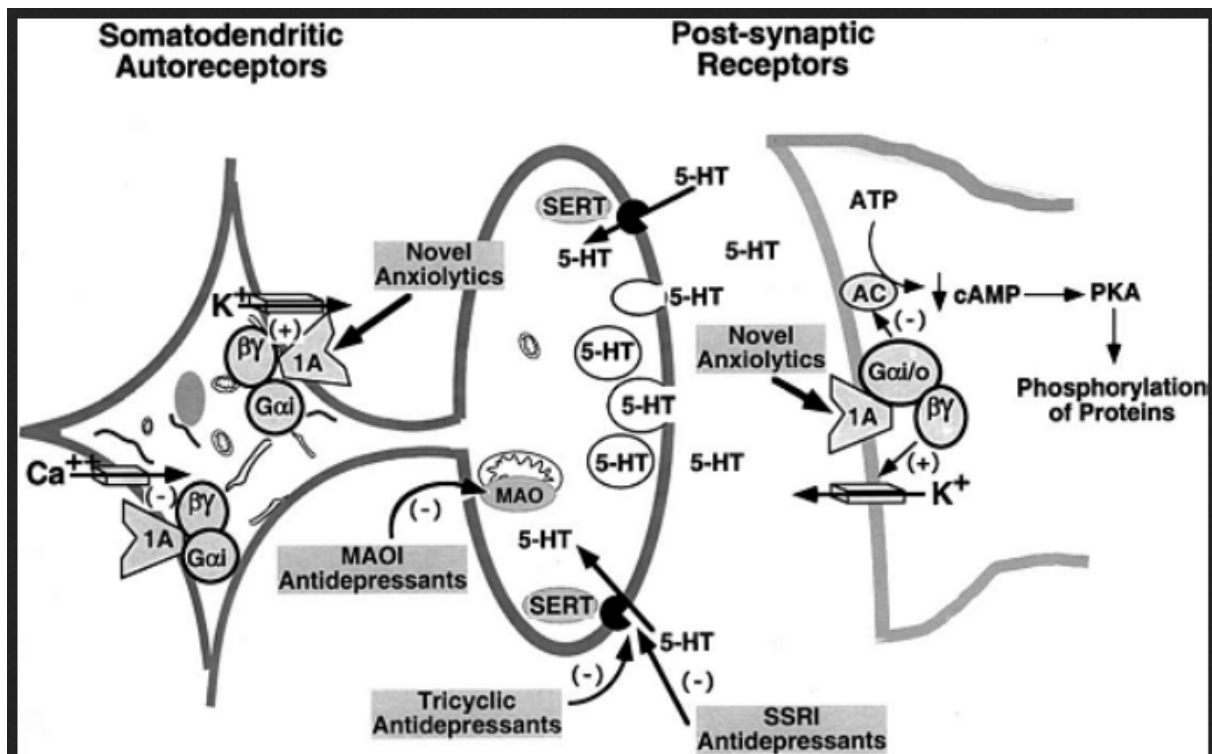
Agomelatin wird zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen angewendet (Servier/Valdoxan® 2014).

Agomelatin (ATC-Code: N06AX22) ist ein melatoninerges (MT1- und MT2-Rezeptoren) Agonist und 5-HT_{2C}-Antagonist. Bindungsstudien zeigen, dass

Agomelatin keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme hat und keine Affinität zu α - und β -adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren aufweist. Agomelatin resynchronisiert circadiane Rhythmen in Tiermodellen mit Störung des circadianen Rhythmus. Agomelatin erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin speziell im frontalen Cortex und hat keinen Einfluss auf den extrazellulären Serotoninspiegel. Pharmakodynamische Wirkungen Agomelatin hat in Tiermodellen für Depression (learned helplessness, despair-Test, chronic mild stress) sowie auch in Modellen zur Desynchronisation circadianer Rhythmen und in Modellen zu Stress und Angstzuständen antidepressive Effekte gezeigt. Beim Menschen hat Valdoxan positive Eigenschaften auf die Phasenverschiebung; es induziert eine Phasenvorverlagerung sowohl des Einschlafens als auch der Absenkung der Körpertemperatur und des Beginns der Melatoninsekretion (Servier/Valdoxan[®] 2014).

Durch sein multimodales Aktivitätsprofil unterscheidet sich Vortioxetin von bereits existierenden Antidepressiva (Mørk et al. 2011, Adell 2010).

Abbildung 2-2: Anxiolytische und antidepressive Arzneimittelwirkungen auf die serotonerge Neurotransmission (adaptiert nach Hensler et al. 2003)



Im Gegensatz zu den SSRI und SNRI, die überwiegend eine Affinität zum SERT aufweisen, hemmt Vortioxetin nicht nur die serotonerge Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt sondern besitzt zusätzlich ein breites Rezeptorbindungsprofil (Areberg et al. 2012). So agiert Vortioxetin als Antagonist am 5HT₃- und 5HT₇-Rezeptor, was der Grund für seinen

schnelleren Wirkungseintritt sein könnte, verglichen mit reinen Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmern (Mnie-Filali et al. 2011, Millan 2009).

Nach akuter Verabreichung von Vortioxetin an Ratten wurde die Aktivität serotoninerger Neuronen im dorsalen Raphekern durch Blockade der 5-HT₃ –Rezeptoren inhibiert, verglichen mit Antidepressiva der SSRI-Klasse erlangten die serotoninergeren Neuronen nach Absetzen der Medikation ihre Aktivität schneller wieder (Adell 2010). In weiteren Tierstudien konnte nach nur 3 Tagen Behandlung mit Vortioxetin, das zu einer 40%ige SERT-Besetzung führte, eine signifikante Erhöhung des extrazellulären Serotonin-Spiegels verzeichnet werden, wohingegen üblicherweise eine 80 %ige Besetzung des SERT und 14 Tage SSRI-Therapie erforderlich sind, um ähnliche Ergebnisse unter gleichwertigen Testbedingungen zu erzielen (Bétry et al. 2012).

Des Weiteren induzierte Vortioxetin in präklinischen Studien an männlichen Ratten keine sexuelle Dysfunktion, möglicherweise aufgrund seiner agonistischen Eigenschaften am 5-HT_{1A}-Rezeptor (Lundbeck/Brintellix[®] 2015). Solche unerwünschten Ereignisse, die allgemein bei der Einnahme von Antidepressiva beobachtet werden, können durch den Einsatz von Wirkstoffen mit lediglich schwacher SERT-Inhibition und Affinität zu anderen 5-HT-Rezeptoren minimiert werden. Vortioxetin besitzt ein solches Wirkprofil, da es den SERT nur in geringem Umfang inhibiert und zudem verschiedene serotoninerge Rezeptoren moduliert (Blier 2014).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Brintellix [®] wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. *	nein	18. Dezember 2013	A
Brintellix [®] wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. *	nein	18. Dezember 2013	B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Ergänzende Ausführungen zum Anwendungsgebiet: Das Anwendungsgebiet von Vortioxetin umfasst zwei Zielpopulationen, die entsprechend in den Modulen A und B dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul A: Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. die bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben (ohne derzeitige Vorbehandlung). ▪ Modul B: Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“; mit Vorbehandlung). 			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Als Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-4 diene die Fachinformation für Brintellix[®] (Lundbeck/Brintellix[®] 2015).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus wurde eine Datenbank Recherche in Medline mit den Schlagworten /vortioxetine, /Lu-AA21004, /antidepressant, /mode of action, /pharmacology, /receptor, /agonist, /antagonist, /modulation durchgeführt. Ebenfalls wurden hauseigene Poster und Publikationen verwendet. Zusätzlich wurden Fachinformationen zu den jeweiligen Wirkstoffen herangezogen. Des Weiteren wurden aus den bereits identifizierten Literaturstellen aufgeführte Referenzen berücksichtigt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Adell, A. (2010): Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. In: IDrugs, Bd. 13, H. 12, S. 900-910.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Areberg, J./Sogaard, B./Hojer, A. M. (2012): The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. In: Basic Clin Pharmacol.Toxicol., Bd. 111, H. 3, S. 198-205.
3. Bang-Andersen, B./Ruhland, T./Jorgensen, M./Smith, G./Frederiksen, K./Jensen, K. G./Zhong, H./Nielsen, S. M./Hogg, S./Mork, A./Stensbol, T. B. (2011): Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. In: J Med Chem., Bd. 54, H. 9, S. 3206-3221.
4. Bayer/Saroten (2014): Fachinformation Saroten® Tabs 50 mg (Stand September 2014).
5. Betry, C./Pehrson, A. L./Etievant, A./Ebert, B./Sanchez, C./Haddjeri, N. (2012): The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT(3) receptor antagonism. In: Int.J Neuropsychopharmacol., Bd. 16, H. 5, S. 1115-1127.
6. Blier, P. (2014): Rational site-directed pharmacotherapy for major depressive disorder. In: Int.J Neuropsychopharmacol., Bd. 17, H. 7, S. 997-1008.
7. DGPPN (2012): S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Kurzfassung. Online im Internet unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005k_S3_Unipolare_Depression_Kurzfassung_2012-01_01.pdf (4.2.2015).
8. Ghi, P./Ferretti, C./Blengio, M. (1995): Effects of different types of stress on histamine-H3 receptors in the rat cortex. In: Brain Res, Bd. 690, H. 1, S. 104-107.
9. GSK/Elontril (2014): Fachinformation Elontril® 150 mg/300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Stand Dezember 2014).
10. Hensler, J. G. (2003): Regulation of 5-HT1A receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. In: Life Sci., Bd. 72, H. 15, S. 1665-1682.
11. Hoyer, D./Clarke, D./Fozard, J./Hartig, P./Martin, G./Mylecharane, E./Saxena, P./Humphrey, P. (1994): VII. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). In: Pharmacological Reviews, Bd. 46, H. 2, S. 157-203.
12. Lundbeck/Cipramil (2014): Fachinformation Cipramil® 20 mg/40 mg Filmtabletten (Stand November 2014).
13. Lundbeck/Brintellix (2015): Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
14. Millan, M. J. (2009): Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. In: Neurotherapeutics., Bd. 6, H. 1, S. 53-77.
15. Mnie-Filali, O./Faure, C./Lambas-Senas, L./El, M. M./Belblidia, H./Gondard, E./Etievant, A./Scarna, H./Didier, A./Berod, A./Blier, P./Haddjeri, N. (2011):

- Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 36, H. 6, S. 1275-1288.
16. Moore, N./Bang-Andersen, B./Brennum, L./Fredriksen, K./Hogg, S./Mork, A./Stensbol, T./Zhong, H./Sanchez, C./Smith, D. (2008): Lu AA21004: a novel potential treatment for mood disorders. In: *P.2.b Affective disorders and antidepressants - Affective disorders (basic)*, S. S321.
 17. Mork, A./Pehrson, A./Brennum, L. T./Nielsen, S. M./Zhong, H./Lassen, A. B./Miller, S./Westrich, L./Boyle, N. J./Sanchez, C./Fischer, C. W./Liebenberg, N./Wegener, G./Bundgaard, C./Hogg, S./Bang-Andersen, B./Stensbol, T. B. (2012): Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. In: *J Pharmacol.Exp.Ther.*, Bd. 340, H. 3, S. 666-675.
 18. Mork, A./Montezinho, L. P./Miller, S./Trippodi-Murphy, C./Plath, N./Li, Y./Gulinello, M./Sanchez, C. (2013): Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. In: *Pharmacol.Biochem.Behav.*, Bd. 105, S. 41-50.
 19. Mørk, A./Frederiksen, K./Møller Nielsen, S./Zhong, H./Cremers, T./Chandrasena, G./Pehrson, A./Miller, S./Carnerup, M./Sánchez, C. (2011): Lu AA21004, a Novel Antidepressant with Multimodal Activity Exerted Through Serotonergic Targets. In: *10th World Congress of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 29 May - 2 June 2011, Prague, Czech Republic.
 20. MSD/Remergil (2015): Fachinformation REMERGIL SolTab[®] 15 mg/30 mg/45 mg Schmelztabletten (Stand März 2015).
 21. Mutschler (2008): 1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen / 1.2.2 Affektive Störungen. In: S. 143-.
 22. Nutt, D. J. (2009): Beyond psychoanaleptics - can we improve antidepressant drug nomenclature? In: *J Psychopharmacol.*, Bd. 23, H. 4, S. 343-345.
 23. Pehrson, A. L./Cremers, T./Betry, C./van der Hart, M. G./Jorgensen, L./Madsen, M./Haddjeri, N./Ebert, B./Sanchez, C. (2013): Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters--a rat microdialysis and electrophysiology study. In: *Eur.Neuropsychopharmacol.*, Bd. 23, H. 2, S. 133-145.
 24. Pfizer/Trevilor (2014): Fachinformation Trevilor[®] retard 37,5/75/150 mg Hartkapseln, retardiert (Stand April 2014).
 25. Pytliak, M./Vargova, V./Mechirova, V./Felsoci, M. (2011): Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. In: *Physiol Res*, Bd. 60, H. 1, S. 15-25.
 26. Riederer (2010): Neurotransmission und Signaltransduktion. In: Riederer/Laux (Hg.): *Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie. Ein Therapiehandbuch*. Wien: Springer, S. 47-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Sanchez, C. (2012): Lu AA21004, a Multimodal Antidepressant, Is Active in a Fluoxetine-Insensitive Rat Model of Depression and Enhances Cognitive Function in Rats. In: 165th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 5-9, 2012, Philadelphia, PA, USA..
28. Servier/Valdoxan (2014): Fachinformation VALDOXAN[®] 25 mg Filmtabletten (Stand November 2014).
29. Westrich, L. (2012): In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets.