

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Linaclotid (Constella<sup>®</sup> 290 Mikrogramm Hartkapseln)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.04.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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: Wirkstoffe, die für die Behandlung des RDS-O eingesetzt werden können .....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Primärstruktur Linaclotid.....	7
Abbildung 2-2: Biochemische Effekte von Linaclotid auf die Ionensekretion in das Darmlumen und die damit assoziierte Erhöhung des intestinalen Flüssigkeitsgehalts sowie auf die Schmerzsensitivität.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AS	Aminosäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
Cl <sup>-</sup>	Chloridion
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
E. coli	Escherichia coli
GC-C	Guanylatzyklase-C
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTP	Guanosin-5'-Triphosphat
H <sup>+</sup>	Wasserstoffion
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Hydrogenkarbonation
i. v.	Intravenös
Na <sup>+</sup>	Natriumion
n.r.	Nicht relevant
p. o.	Per Os
PKGII	Proteinkinase G II
PZN	Pharmazentralnummer
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-O	Reizdarmsyndrom Obstipationstyp
ST-Peptide	Hitzestabiles Enterotoxin
TNBS	Trinitrobenzensulfonsäure

## 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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Linaclotid</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht zugewiesen<sup>1</sup></b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen*

<sup>1</sup> Das DIMDI gibt die ATC-Klassifikation im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit heraus. Um dem deutschen Arzneimittelmarkt gerecht zu werden, wird sie jährlich an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst. In den "Anatomical Classification Guidelines 2013" der European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA) wird Linaclotid 290 Mikrogramm unter A3G "Gastro-intestinal sensorimotor modulators" gelistet [1]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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
-	EU/1/12/801/001	Jede Kapsel enthält 290 µg Linaclotid	10 Hartkapseln
09924125	EU/1/12/801/002	Jede Kapsel enthält 290 µg Linaclotid	28 Hartkapseln
-	EU/1/12/801/003	Jede Kapsel enthält 290 µg Linaclotid	60 Hartkapseln
09924131	EU/1/12/801/004	Jede Kapsel enthält 290 µg Linaclotid	90 Hartkapseln

Die Packungsgrößen mit 10 und 60 Hartkapseln sind nicht für den Vertrieb in Deutschland vorgesehen.

### 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.*

Linaclotid ist eine innovative therapeutische Option für Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS) vom Obstipationstyp (RDS-O). RDS-O ist eine funktionelle Darmerkrankung, charakterisiert durch abdominelle Schmerzen und verbunden mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz in Form der Obstipation und Blähungen. Die Stuhlfrequenz kann dabei ebenfalls vermindert sein. Linaclotid aktiviert die Sekretion von Chlorid- und Bikarbonationen in das Darmlumen, was zu einer Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens im Darm und einer damit einhergehenden Beschleunigung der Darmpassage führt. Zudem wirkt es auf die Aktivität der afferenten Nervenfasern und mindert damit die abdominellen Schmerzen.

Der oben beschriebene Wirkmechanismus von Linaclotid wurde in vitro in kompetitiven Bindungsassays und in pharmakologischen Maus- und Rattenmodellen analysiert [2-5], ist aber bisher nicht eindeutig geklärt.

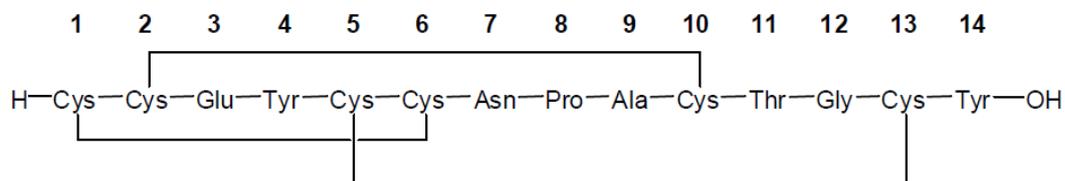
#### Chemische, biochemische und pharmazeutische Eigenschaften

Linaclotid ist ein synthetisches, aus 14 Aminosäuren bestehendes Peptid, das das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP) reguliert. Es fungiert als Analog der endogenen gastrointestinalen Peptide Uroguanylin (16 AS, [6]) und Guanylin (15 AS, [7]), welche den

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ionen- und Flüssigkeitstransport im Verdauungstrakt regulieren. Eine Homologie besteht ebenfalls zu den hitzestabilen Escherichia (E.)-coli-Enterotoxinen (ST-Peptidfamilie, 19 AS, [8]). Enterotoxische E. coli sind verantwortlich für die sogenannte Reisediarrhö. Die pharmakologisch aktive Form von Linaclotid basiert auf drei intramolekularen Disulfidbrücken zwischen den Aminosäuren 1 und 6, 2 und 10 sowie 5 und 13 (Abbildung 2-1) und unterscheidet sich strukturell und pharmakologisch von den oben genannten Peptiden [3] vor allem durch seine im Vergleich zu Uroguanylin und Guanylin deutlich höhere Bindungsaffinität zu dem Guanylatzyklase-C-Rezeptor, der eine wesentliche Rolle in der Signalkaskade zur Sekretion von Ionen aus der Zelle spielt.

Abbildung 2-1: Primärstruktur Linaclotid



Chemischer Name: L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyll-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonyl-L-glycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine, trizyklisch.

Pharmakologische EigenschaftenWirkprinzip

Linaclotid ist ein spezifischer Agonist des Guanylatzyklase-C-Rezeptors (GC-C) [9] und besitzt eine antinozizeptive und eine sekretagoge Wirkung. Linaclotid moduliert analog zu den intestinalen Peptiden Guanylin und Uroguanylin sowie den hitzestabilen Enterotoxinen über die Bindung des GC-C-Rezeptors den intestinalen Wasser- und Elektrolyttransport. Der Rezeptor ist überwiegend auf der luminalen Oberfläche des Intestinums und Kolons lokalisiert.

Sekretagoge Wirkung

Die sekretagoge Wirkung wird über den transmembranen GC-C-Rezeptor vermittelt. Über die Rezeptorbindung aktiviert Linaclotid die intestinale Chlorid- und Bikarbonationensekretion und damit die Erhöhung des Flüssigkeitsgehalts im Darmlumen [10]. Dies bewirkt eine Verkürzung der Dauer der intestinalen Darmpassage und eine erleichterte Defäkation [10]. Durch die Rezeptorbindung wird die folgende cGMP-vermittelte Signalkaskade aktiviert (Abbildung 2-2):

1. Konversion von GTP zu cGMP
2. Aktivierung der Proteinkinase-G-II-(PKGII)
3. PKGII-bedingte Phosphorylierung und die damit einhergehende Aktivierung des Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-(CFTR)-Kanals (Ionenkanal)
4. Sekretion von  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Ionen durch den CFTR-Kanal in das intestinale Lumen
5. Erhöhung des intraluminalen Flüssigkeitsgehalts und Beschleunigung des gastrointestinalen Transits

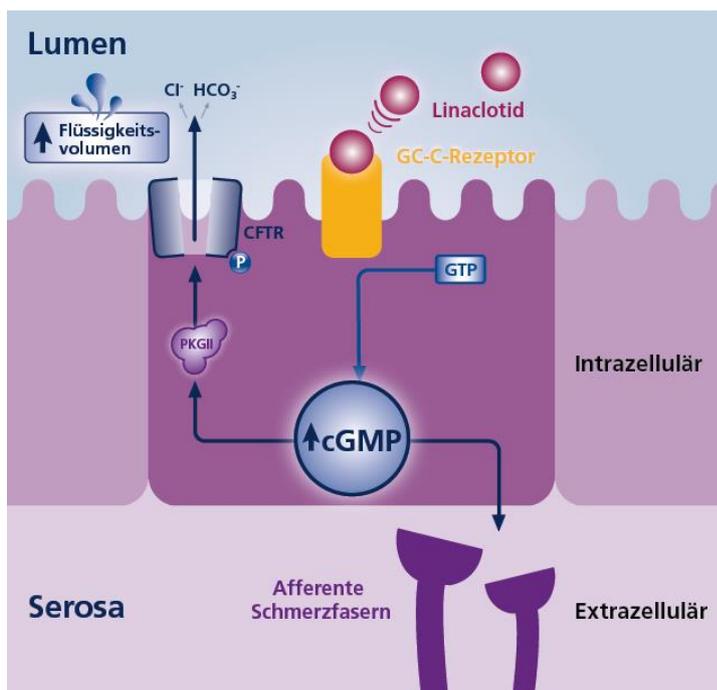


Abbildung 2-2: Biochemische Effekte von Linaclotid auf die Ionensekretion in das Darmlumen und die damit assoziierte Erhöhung des intestinalen Flüssigkeitsgehalts sowie auf die Schmerzempfindlichkeit

Antihyperalgetische Wirkung

Die direkten Effekte von Linaclotid auf die Schmerzempfindlichkeit werden über eine Modulation der Aktivität afferenter Nervenfasern vermittelt. Die Reduktion der viszeralen

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hypersensitivität wird vermutlich durch erhöhte Spiegel extrazellulären cGMPs vermittelt, das über die Wirkung auf afferente Schmerzfasern die Sensitivität für nozizeptive Stimuli vermindert [11] (Abbildung 2-2).

Hinweise auf den Wirkmechanismus bezüglich der Schmerzreduktion wurden in unterschiedlichen Tiermodellen der stressinduzierten und inflammationsinduzierten intestinalen Hypersensitivität untersucht [5]. Linaclotid verminderte die nozizeptiven Reflexe als Reaktion auf Kolondistensionen, hatte aber in gesunden Ratten keine Wirkung auf die viszerale Sensitivität.

Die Reduktion der viszeralen Hypersensitivität wird vermutlich durch erhöhte Spiegel extrazellulären cGMPs vermittelt, das über die Wirkung auf afferente Nervenfasern die Sensitivität für nozizeptive Stimuli vermindert [11] (Abbildung 2-2).

Pharmakokinetische Eigenschaften

In präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Linaclotid lokal im Intestinum wirkt und eine niedrige Permeabilität besitzt, also nur minimal resorbiert wird. Dies bedingt eine sehr geringe absolute orale Bioverfügbarkeit ( $\leq 0,2\%$ ) [5]. Linaclotid wird innerhalb des Gastrointestinaltrakts durch enzymatische Hydrolyse über Carboxypeptidase A zu einem 13-Aminosäuren-Peptid (Metabolit: MM-419447) ohne carboxyterminalen Tyrosinrest metabolisiert. Dies bedingt eine höhere pharmakokinetische Stabilität [6]. Sowohl Linaclotid als auch MM-419447 sind Agonisten für den GC-C-Rezeptor und stimulieren die intrazelluläre Produktion des second messengers cGMP.

*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.*

First-in-Class-Wirkstoff

Linaclotid gehört zur Klasse der GC-C-Rezeptor-Agonisten (GCCA) und ist der bisher einzige Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse. Linaclotid ist das erste spezifische Arzneimittel, das für die Indikation RDS-O zugelassen ist.

Andere in Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet RDS generell gehören zu den Anticholinergika (Buscopan [12]), Spasmolytika (Duspatal [13, 14]), Ballaststoffen (Mucofalk [15]), Phytotherapeutika (Iberogast [16]) und Probiotika (Symbioflor [17]).

Weitere Arzneimittel, die ohne spezielle RDS-Zulassung für die symptomatische RDS-Behandlung eingesetzt werden, gehören zu den osmotischen Laxantien (Macrogol [18]), spasmolytisch wirkenden Phytotherapeutika (Pfefferminzöl kombiniert mit Kümmelöl, Enteroplant<sup>®</sup> [19]), Prokinetika (Prucaloprid, Resolor<sup>®</sup> [20]), nicht resorbierbare Antibiotika

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Rifaximin, Xifaxan<sup>®</sup> [21]), Carminativa (Simeticon, Lefax<sup>®</sup> [22]) und Antidepressiva (Trizyklische Antidepressiva (TCA) Saroten<sup>®</sup> [23], Tofranil<sup>®</sup> [24] oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wie Fluoxetin [25], Paroxetin [26]). Antidepressiva werden dabei zur Behandlung des Symptoms Schmerz und insbesondere bei einer psychischen Komorbidität (Depression, Angst) eingesetzt.

Abgrenzung von anderen Arzneimitteln, die gemäß S3-Leitlinie „Reizdarmsyndrom“ im Anwendungsgebiet RDS-O eingesetzt werden können

In der deutschen S3-Leitlinie „Reizdarmsyndrom“ werden die in Tabelle 2-3 gelisteten Arzneimittel für die symptomatische Therapie des RDS-O aufgeführt. Von diesen Arzneimitteln sind sieben für das Anwendungsgebiet RDS zugelassen. Hiervon ist eines (Amitiza<sup>®</sup>) jedoch nicht in Deutschland zugelassen.

Tabelle 2-3: Wirkstoffe, die für die Behandlung des RDS-O eingesetzt werden können

Arzneimittel	Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Quelle
<b>Ballaststoffe</b> (wasserlösliche Gelbildner), z. B. Mucofalk <sup>®</sup>	Indische Flohsamenschalen, gemahlen (Plantago ovata Samenschalen)	– Chronische Obstipation – Erkrankungen, bei denen eine erleichterte Darmentleerung mit weichem Stuhl erwünscht ist, z. B. bei Analfissuren, Hämorrhoiden, nach operativen Eingriffen im Enddarmbereich – unterstützende Therapie bei Diarrhö unterschiedlicher Ursache – Reizdarmsyndrom	[15]
Osmotische Laxantien (z. B. 1. Dulcolax <sup>®</sup> M Balance Macrogol, 2. Lactulose-ratiopharm <sup>®</sup> -Sirup)	1. Macrogol 2. Lactulose	1. Symptomatische Behandlung der Obstipation bei Erwachsenen und Kindern ab 8 Jahren. 2. Obstipation, die durch ballaststoffreiche Kost und andere allgemeine Maßnahmen nicht ausreichend beeinflusst werden kann, sowie Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern	1. [18] 2. [27]
Stimulierende Laxantien (z. B. Dulcolax <sup>®</sup> Dragées)	Bisacodyl	Zur Anwendung bei Obstipation, bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern, sowie zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Darm	[28]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel	Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Quelle
Prokinetika (Resolor <sup>®</sup> )	Prucaloprid	Zur symptomatischen Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	[20]
Sekretagoga (Amitiza <sup>®</sup> )	Lubiproston  Keine Zulassung in Deutschland	Chloridkanal-Aktivator, der zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Obstipation bei Erwachsenen sowie des RDS-O bei Frauen $\geq 18$ Jahre indiziert ist <sup>a</sup>	[29]
Probiotika (Symbioflor <sup>®</sup> )	Escherichia-coli-Bakterien	Regulierung der körpereigenen Abwehrkräfte, gastrointestinale Störungen, Colon irritabile	[17]
Phytotherapeutika 1. Iberogast <sup>®</sup> = (STW-5)  2. Enteroplant <sup>®</sup>	1. Auszüge aus: Iberis amara (Bittere Schleifenblume – Frische Ganzpflanze), Angelikawurzeln, Kamillenblüten, Kümmelfrüchten, Mariendistelfrüchten, Melissenblättern, Pfefferminzblättern, Schöllkraut, Süßholzwurzeln. Das Arzneimittel enthält 31 Vol.-% Alkohol. 2. Pfefferminzöl und Kümmelöl	1. Zur Behandlung von funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom einschließlich Magen- und Darmspasmen sowie zur unterstützenden symptomatischen Behandlung bei Gastritis  2. Anwendung bei dyspeptischen Beschwerden, besonders mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen, Völlegefühl	[16, 19]
Spasmolytika (Buscopan <sup>®</sup> )	Butylscopolaminiumbromid	Zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Spasmen des Magen-Darm-Traktes sowie zur Behandlung spastischer Abdominalbeschwerden beim Reizdarmsyndrom	[12]
Spasmolytika (z. B. Duspatal <sup>®</sup> )	Mebeverinhydrochlorid	Zur Lösung von Krämpfen im Bereich der unwillkürlichen Muskulatur im Magen-Darm-Trakt (muskulotropes Spasmolytikum)  Reizdarmsyndrom, d. h. abdominale Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus.	[13, 14]

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittel	Wirkstoff	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Quelle
Trizyklische Antidepressiva (z. B. 1. Tofranil® 2. Saroten®)	1. Imipramin 2. Amitryptilin	1. Behandlung von depressiven Syndromen unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung; Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes 2. Behandlung von depressiven Erkrankungen; Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	[23, 24]
SSRI (z. B. 1. Fluoxetin, 2. Paroxetin)	1. Fluoxetinhydrochlorid 2. Paroxetinhydrochlorid	1. Erwachsene – Episoden einer Major Depression – Zwangsstörung – Bulimie: Fluoxetin ist als Ergänzung zu einer Psychotherapie angezeigt zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen. 2. Behandlung von – depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) – Zwangsstörung – Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie – sozialer Angststörung/sozialer Phobie – generalisierter Angststörung – posttraumatischer Belastungsstörung	[25, 26]
a: Übersetzung aus der englischen Sprache. Deutsche Fachinformation liegt mangels Zulassung in Deutschland nicht vor			

Wirkprinzip der für RDS-O eingesetzten Arzneimittel:

Duspatal® (Spasmolytikum, ATC-Code: A03AA04)

Duspatal® 135 mg/Duspatal® 200 mg retard [13, 14] ist ein Mittel, das Krämpfe im Bereich der unwillkürlichen Muskulatur im Magen-Darm-Trakt löst. Duspatal® 135 mg/Duspatal® 200 mg retard wird angewendet bei Reizdarmsyndrom, d. h. abdominale Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus. Der Wirkstoff Mebeverin ist ein muskultropes Spasmolytikum mit einer selektiven Wirkung auf die glatte Muskulatur des Verdauungstraktes. Es lindert Krämpfe, ohne die normale Darmtätigkeit zu beeinflussen. Da dieser Effekt nicht durch das autonome Nervensystem vermittelt wird, treten keine typischen anticholinergen Nebenwirkungen auf. Die Wirkung ist qualitativ mit der des Papaverins vergleichbar, jedoch 3 – 5 x stärker ausgeprägt.

Buscopan<sup>®</sup> (Spasmolytikum, ATC-Code: A03BB01)

Butylscopolaminiumbromid [12] ist ein halbsynthetisches Derivat des Pflanzeninhaltsstoffes Scopolamin. Als quartäre Ammoniumverbindung hat systemisch gegebenes Butylscopolaminiumbromid keine zentrale, sondern eine periphere anticholinerge Wirkung. Diese beruht sowohl auf der Hemmung der ganglionären Übertragung als auch auf einer Hemmung von muskarinergen Rezeptoren der glatten Muskelzellen. Enteral gegebenes Butylscopolaminiumbromid vermindert den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich des Gastrointestinaltraktes und wirkt dadurch spasmolytisch. Die klinisch belegte Wirksamkeit bei krampfhaften abdominalen Schmerzen lässt sich durch die gezielte lokale Wirkung auf nikotinische und muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren in der Muskelschicht des Gastrointestinaltraktes erklären.

Iberogast<sup>®</sup> (STW-5) (pflanzliches Arzneimittel, ATC-Code: A 03)

Das Kombinationspräparat Iberogast<sup>®</sup> [16] zeigt sowohl in den In-vitro-Studien als auch in den tierexperimentellen Untersuchungen an verschiedenen Magen- und Darm-Abschnitten eine duale Wirkung. An unstimulierten oder schwach stimulierten Abschnitten wird der Grundtonus insbesondere durch den Anteil an Iberis amara erhöht und Symptomen wie Völlegefühl und Meteorismus wird entgegengewirkt. An stark stimulierten Abschnitten führen insbesondere die spasmolytischen Eigenschaften der anderen Pflanzenextrakte in Iberogast<sup>®</sup> zu entkrampfender Wirkung. Iberogast<sup>®</sup> verringert in vivo zudem die afferente Sensibilität für durch Dehnung und Serotonin im Darm ausgelöste Reize.

Eine Erklärung hierfür bietet die Bindung verschiedener Inhaltsstoffe von Iberogast<sup>®</sup> an spezifische Serotonin- und teilweise auch Muscarin- und Opioid-Rezeptoren. Des Weiteren erhöht Iberogast<sup>®</sup> die Konzentration schleimhautprotektiver Prostaglandine und Mucine, senkt die Konzentration schleimhautschädigender Leukotriene, hemmt die Magensäureproduktion in den Belegzellen und kann säurebedingten Symptomen wie z. B. Sodbrennen entgegenwirken. Weiterhin besitzt Iberogast<sup>®</sup> entzündungshemmende, auf die Hemmung der 5-Lipoxygenase zurückzuführende Eigenschaften, karminative, antioxidative und antibakterielle Wirkungen.

Durch seine vielfältigen und gleichzeitig ansetzenden Wirkmechanismen erfüllt Iberogast<sup>®</sup> die Kriterien einer Multi-Target-Wirkung.

Enteroplant<sup>®</sup> (Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden ATC-Code: A03AP30)

In humanpharmakologischen Studien an Probanden wurde nach Einnahme einer Kapsel Enteroplant<sup>®</sup> (Pfefferminzöl (Hauptinhaltsstoff: Menthol) und Kümmelöl (Hauptinhaltsstoff: Carvon)) ein motilitätshemmender Effekt auf das Duodenum gezeigt [19].

Mucofalk<sup>®</sup> (Quellmittel, ATC-Code: A06AC01)

Das in Mucofalk<sup>®</sup> Fit [15] enthaltene Quellmittel (Plantago-ovata-Samenschalen) nimmt ca. das 40-fache seines Gewichts an Wasser auf. Dadurch wird der Stuhl voluminöser und bleibt weich, die Darmperistaltik wird angeregt und die Passagegeschwindigkeit erhöht.

Dulcolax<sup>®</sup> M Balance (Osmotisch wirksames Abführmittel ATC-Code: A06AD15)

Macrogole mit einem hohen Molekulargewicht sind lange lineare Polymere, welche Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken binden. Bei oraler Anwendung erhöhen diese das Volumen der Darmflüssigkeit. Das Volumen der nicht resorbierten Darmflüssigkeit ergibt die abführenden Eigenschaften der Lösung [18].

Lactulose-ratiopharm<sup>®</sup>-Sirup (Osmotisches Laxans, ATC-Code: A06AD11)

Lactulose, ein Disaccharid aus D-Galaktose und Fruktose, wird durch die Disaccharidasen der Dünndarmschleimhaut nicht hydrolysiert. Im Dickdarm wird Lactulose durch bakterielle Enzyme zu niedermolekularen organischen Säuren, vor allem Milch- und Essigsäure, sowie Methan und Wasserstoff abgebaut. Für die laxierende Wirkung der Lactulose sind zwei Effekte verantwortlich: a) Durch die osmotische Wasserretention, die durch den Zucker und die Säuren ausgelöst wird, nimmt das Volumen des Koloninhalts zu und die Darmperistaltik wird indirekt angeregt. b) Durch die Säuren soll die Darmperistaltik direkt stimuliert werden [27].

Dulcolax<sup>®</sup> Dragées (Laxantien, ATC-Code: A06 AB02)

Bisacodyl ist ein lokal wirksames Laxans aus der Gruppe der Triarylmethane. Als Kontaktlaxans, für das auch antiresorptive und hydragoge Effekte beschrieben sind, steigert Bisacodyl nach Hydrolyse im Dickdarm die Peristaltik des Kolons und fördert die Ansammlung von Wasser und nachfolgend Elektrolyten im Dickdarmlumen. Daraus ergeben sich eine Anregung der Peristaltik, Reduzierung der Kolontransitzeit und eine Konsistenzverminderung sowie Volumenvermehrung des Stuhls [28].

Resolor<sup>®</sup> (Auf Serotonin-Rezeptoren wirkendes Mittel, ATC-Code: A03AE04)

Prucaloprid ist ein Dihydrobenzofurancarboxamid mit enterokinetischer Aktivität. Es handelt sich dabei um einen selektiven Serotonin(5-HT<sub>4</sub>)-Rezeptoragonisten mit hoher Affinität, was seine enterokinetischen Wirkungen erklären dürfte. In vitro wurde nur bei Konzentrationen, die seine 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoraffinität um mindestens das 150-Fache überschritten, eine Affinität für andere Rezeptoren festgestellt. In Dosen über 5 mg/kg (mindestens das 30- bis 70-Fache der klinischen Dosis) löste Prucaloprid bei Ratten in vivo eine Hyperprolaktinämie infolge einer antagonistischen Wirkung am D<sub>2</sub>-Rezeptor aus.

Bei Hunden verändert Prucaloprid das Motilitätsmuster im Kolon durch Stimulation des Serotonin-5-HT<sub>4</sub>-Rezeptors: Es regt die proximale Kolonmotilität an, verstärkt die gastroduodenale Motilität und beschleunigt die Magenentleerung. Darüber hinaus werden

durch Prucaloprid Giant Migrating Contractions (GMC) verursacht. Diese entsprechen den Massenbewegungen im Kolon beim Menschen und stellen die wichtigste vorwärtsgerichtete Kraft zur Darmentleerung dar. Beim Hund können die im Magendarmtrakt beobachteten Effekte mit selektiven 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptorantagonisten blockiert werden, was deutlich macht, dass die beobachteten Effekte über die selektive Wirkung auf 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren vonstattengehen [20].

#### Tofranil® (Antidepressivum, ATC-Code: N06AA02)

Imipramin ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva mit geringer sedierender Wirkkomponente. Darüber hinaus zeigt Imipramin eine antinozizeptive Wirkung. Akut gegeben, zeigt Imipramin eine starke Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Noradrenalin (vorwiegend durch seinen Hauptmetaboliten Desipramin), eine weniger stark ausgeprägte Hemmwirkung auf die neuronale Aufnahme von Serotonin und antagonistische Eigenschaften an den m-Cholinozeptoren (M<sub>1</sub> und M<sub>2</sub>), Histaminrezeptoren (H<sub>1</sub> stärker als H<sub>2</sub>), an alpha-Adrenozeptoren (alpha<sub>1</sub> stärker als alpha<sub>2</sub>) und Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>2</sub> stärker als 5-HT<sub>1</sub>).

Imipramin ist in allen verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle bei der Suche nach antidepressiven Substanzen benutzt werden, wirksam [24].

#### Saroten® (Antidepressivum, ATC-Code: N06AA09)

Amitriptylin 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 (M<sub>1</sub> und M<sub>2</sub>), Histaminrezeptoren (H<sub>1</sub> stärker als H<sub>2</sub>), an  $\alpha$ -Adrenozeptoren ( $\alpha$ <sub>1</sub> stärker als  $\alpha$ <sub>2</sub>) und Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>2</sub> stärker als 5-HT<sub>1</sub>).

Amitriptylin ist in allen verhaltenspharmakologischen und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle bei der Suche nach antidepressiven Substanzen benutzt werden, wirksam [23].

#### Fluoxetin (Antidepressivum, ATC-Code: N06AB03)

Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich die Wirkung zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie  $\alpha$ <sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>2</sub>-, und  $\beta$ -adrenergen, serotonergen, dopaminergen, Histamin-1-, Muskarin- und GABA-Rezeptoren [25].

Paroxetin (Antidepressivum, ATC-Code: N06AB05)

Paroxetin ist ein potenter und selektiver Wiederaufnahmehemmer von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin), dessen antidepressive Wirkung und Wirksamkeit bei der Behandlung der Zwangsstörung, generalisierten Angststörung, der sozialen Phobie, der posttraumatischen Belastungsstörung, der Panikstörung und der Zwangsstörung durch die spezifische Hemmung der Aufnahme von 5-HT in die Gehirnneuronen erklärt wird [26].

Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel ist meist nicht zufriedenstellend und häufig insofern weiter eingeschränkt, als sie überwiegend auf nur ein einzelnes Symptom abzielen und andere Symptome z. T. verstärken können. Daher wird sehr häufig eine Kombination aus verschiedenen Arzneimitteln eingesetzt. Durch den oben beschriebenen dualen Wirkmechanismus von Linaclotid steht eine erste spezielle kombinierte symptomatische Dauertherapie des RDS-O zur Verfügung.

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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].*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Constella wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet.	26.11.2012	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Angaben der Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation des Arzneimittels Constella<sup>®</sup> (Stand November 2012) entnommen [30].

### 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 2-5 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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	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.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Länder der Europäischen Union (EMA)	Indiziert für die symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen.	26.11.2012	A
USA	Indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>• des RDS-O</li> <li>• der chronischen Obstipation<sup>b</sup></li> </ul>	30.08.2012	A n.r.

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

b: In den USA ist die Linaclotid-Dosis von 290 µg nicht bei der chronischen Obstipation zugelassen, sondern nur die Dosierung von 145 µg.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf der Fachinformation für Constella<sup>®</sup> [30]. Die Information zur Zulassung in den USA ist der Food-and-Drug-Administration(FDA)-Website entnommen (Approval Letter [31], FDA-Labeling für LINZESS<sup>®</sup> [32]).

### 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.*

Die allgemeinen Angaben zu den Arzneimitteln und deren Anwendungsgebieten wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, die auf der Internetseite der Roten Liste bzw. aus dem Arzneimittelinformationssystem (AMIS) zu finden sind. Daten zum Wirkmechanismus von Linaclotid stammen aus den unter Abschnitt 2.4 aufgeführten wissenschaftlichen Publikationen. Der Auswahl dieser Publikationen lag eine Medline-Recherche über Pubmed zugrunde. Informationen in Bezug auf den Zulassungsstatus in den USA wurden der FDA-Website entnommen (13.11.2012).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA) (2013): Anatomical Classification Guidelines 2013.
2. Wensel TM, Luthin DR (2011): Linaclotide: a novel approach to the treatment of irritable bowel syndrome. *The Annals of pharmacotherapy*; 45(12):1535-43.
3. Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, et al. (2010): Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life sciences*; 86(19-20):760-5.
4. Bharucha AE, Linden DR (2010): Linaclotide - a secretagogue and antihyperalgesic agent - what next? *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*; 22(3):227-31.
5. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, et al. (2010): Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*; 22(3):312-e84.
6. Hamra FK, Forte LR, Eber SL, Pidhorodeckyj NV, Krause WJ, Freeman RH, et al. (1993): Uroguanylin: structure and activity of a second endogenous peptide that stimulates intestinal guanylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 90(22):10464-8.
7. Currie MG, Fok KF, Kato J, Moore RJ, Hamra FK, Duffin KL, et al. (1992): Guanylin: an endogenous activator of intestinal guanylate cyclase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 89(3):947-51.
8. Giannella RA (1995): Escherichia coli heat-stable enterotoxins, guanylins, and their receptors: what are they and what do they do? *The Journal of laboratory and clinical medicine*; 125(2):173-81.
9. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, et al. (2010): Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *European journal of pharmacology*; 649(1-3):328-35.
10. Lee N, Wald A (2011): The pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety and tolerability of linaclotide. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*; 7(5):651-9.
11. Malagelada J (2012): Clinical evidence for the role of linaclotide for the treatment of irritable bowel syndrome. *Clinical Investigation*; 2(10):1039-46.
12. Boehringer Ingelheim (2011): Buscopan® Dragées; Fachinformation. Stand: März 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Abbott Arzneimittel (1981): Duspatal® 135 mg; Fachinformation. Stand: Juni 2010 [Zugriff: Juni 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Abbott Arzneimittel (2001): Duspatal® 200 mg retard; Fachinformation. Stand: August 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Dr. Falk Pharma GmbH (2005): Mucofalk® Fit; Fachinformation. Stand: Oktober 2009 [Zugriff: November 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH (2005): Iberogast® flüssig; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
17. SymbioPharm (2001): Symbioflor® 2; Fachinformation. Stand: August 2001 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Boehringer Ingelheim (2005): Dulcolax M Balance; Fachinformation. Stand: Juli 2010 [Zugriff: November 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Spitzner Arzneimittel (2002): Enteroplant®; Fachinformation. Stand: Januar 2007 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Shire (2009): Resolor® 1 mg/2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Norgine GmbH (2008): Xifaxan®; Fachinformation. Stand: Mai 2012 [Zugriff: Juli 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Bayer (1999): Lefax®; Fachinformation. Stand: März 2010 [Zugriff: Oktober 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Bayer Schering Pharma (2002): Saroten Tabs 50 mg; Fachinformation. Stand: November 2010 [Zugriff: Oktober 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Dolorgiet (2000): Tofranil® 25; Fachinformation. Stand: Mai 2009 [Zugriff: Oktober 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Ratiopharm (2001): Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Ratiopharm (1996): Paroxetin-ratiopharm® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Ratiopharm (1993): Lactulose-ratiopharm®-Sirup Fachinformation. Stand: Oktober 2008 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Boehringer Ingelheim (2011): Dulcolax® Dragees; Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Sucampo Pharmaceuticals Inc. (2006): Amitiza (lubiprostone) Capsules; Fachinformation. Stand: Februar 2011 [Zugriff: August 2012]. URL: -.
30. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.
31. FDA (2012): Center for drug evaluation and research: Approval Package for: Application Number: 202811Orig1s000
32. Forest Pharmaceuticals Inc. (2012): Linzess (Linaclotide); Fachinformation. Stand: August 2012.