

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Naldemedin (Rizmoic[®])

Hexal AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Eigene Tabellen

Tabelle 2-A: In Deutschland zugelassene oder verordnungsfähige Mittel bei OIC (Auszug aus der AM-RL Anlage I Nr. 1 und AM-RL Abschnitt J und Anlage V)..... 11

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Enterisches Nervensystem	8
Abbildung 2-2: Molekülstruktur von Naldemedin (Rizmoic®).....	8
Abbildung 2-3: Wirkweise der PAMORA.....	9
Abbildung 2-4: Produktparameter von Naldemedin	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BHS	Blut-Hirn-Schranke
bzw.	beziehungsweise
CYP	Cytochrom P450 (Cytochrome P450)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, seit 2010 mit EMA abgekürzt)
ENS	Enterisches Nervensystem
EU	Europäische Union
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
l	Liter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
OIC	Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation)
PAMORA	Peripher wirkender µ-Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally-acting µ-opioid receptor antagonist)
PEG	Polyethylenglykol
P-gp	Permeabilitäts-Glykoprotein (Multidrug-Resistance-Protein 1)
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
T _{max}	Zeitpunkt bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
UGT1A3	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Family, Polypeptide A3 (feststehender Begriff)
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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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:	Naldemedin
Handelsname:	Rizmoic®
ATC-Code:	A06AH05

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
15735730	EU/1/18/1291/004	Jede Tablette enthält 200 µg Naldemedin als Tosilat.	10 Filmtabletten
15735747	EU/1/18/1291/005	Jede Tablette enthält 200 µg Naldemedin als Tosilat.	30 Filmtabletten
15735753	EU/1/18/1291/006	Jede Tablette enthält 200 µg Naldemedin als Tosilat.	100 Filmtabletten

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.

Naldemedin (Rizmoic[®]) gehört zu den peripher wirksamen μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (peripherally-acting μ -opioid receptor antagonists, PAMORA), die zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) bei erwachsenen Patienten indiziert sind.

OIC ist die häufigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie (Andresen 2016). Die physiologischen Effekte von Opioiden werden in erster Linie durch die drei Opioidrezeptor-Subtypen, my (μ), delta (δ) und kappa (κ) vermittelt. Vor allem μ -Opioidrezeptoren im Zentralnervensystem (ZNS) spielen eine zentrale Rolle bei der Schmerzwahrnehmung sowie bei der Opioid-induzierten Analgesie (Holzer 2008). In den Plexus myentericus (Auerbach-Plexus) und submucosus (Meißner-Plexus) des enterischen Nervensystems (ENS) sind die μ -Opioidrezeptoren in die Regulierung der peristaltischen Aktivität und der sekretorischen Funktion involviert (Leppert 2015), siehe Abbildung 2-1. Während die analgetischen Effekte der exogenen Opioide von deren Verteilung innerhalb des ZNS abhängen, wird die opioidbedingte Beeinträchtigung einer normalen Darmfunktion, die der Ausbildung der OIC zugrunde liegt, in erster Linie der Verteilung exogener Opioide im Gewebe außerhalb der Blut-Hirn-Schranke zugeschrieben (Camilleri 2011). Durch Bindung der Opioide an die peripheren μ -Opioidrezeptoren wird unter anderem die Freisetzung der Neurotransmitter Acetylcholin, Substanz P und 5-Hydroxytryptamin gehemmt. Die Inhibierung der Neurotransmitterfreisetzung führt zu einer Reduktion der propulsiven Motorik des Gastrointestinaltrakts (GIT). Gleichzeitig erfolgt über eine Aktivierung der Opioidrezeptoren auf der Ringmuskulatur ein Anstieg nicht-propulsiver Kontraktionen mit dadurch induzierter Behinderung der Darmpassage. Weiterhin wird die intestinale Flüssigkeitssekretion verringert und der anale Sphinktertonus erhöht. Aus diesen physiologischen Veränderungen resultiert häufig eine Opioid-induzierte Darmfunktionsstörung mit der vorherrschenden Symptomatik einer OIC, wie Schmerzen im oberen Abdominalbereich, Obstipation, unvollständige Darmentleerung, Blähungen, Krämpfe, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und hartem Stuhl (Brenner 2017; Camilleri 2011; Farmer 2019; Holzer 2008; Lacy 2016; Leppert 2015).

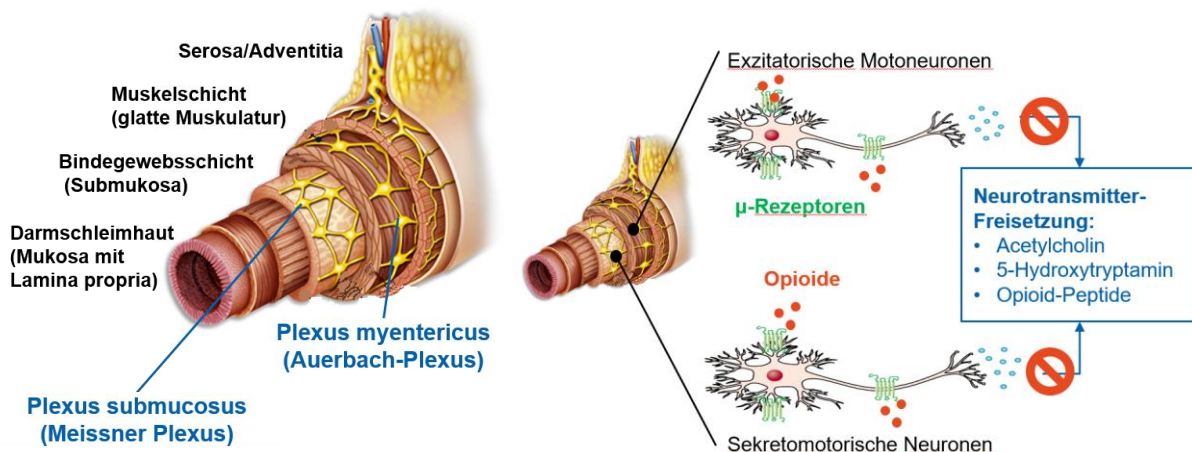


Abbildung 2-1: Enterisches Nervensystem

Quelle: Viscusi 2019

Wirkmechanismus von Naldemedin

Bei Naldemedin handelt es sich um einen Antagonisten am μ -Opioidrezeptor im ENS mit Bindungsaffinität auch zu den δ - und κ -Opioidrezeptoren. Da molekularphysiologisch alle drei Opioidrezeptoren einen Effekt auf die Obstipation haben, sollte eine höhere Affinität zu den drei Opioidrezeptoren zu einer höheren Wirksamkeit führen (Galligan 2014). Für δ -Opioidrezeptor-Antagonisten wird zusätzlich eine Verringerung von Opioid-induzierter Übelkeit und Erbrechen berichtet, weshalb ein dualer μ - und δ -Opioidrezeptor-Antagonist vorteilhaft für die Linderung bestimmter Nebenwirkungen sein kann (Inagaki 2019).

Naldemedin ist ein Derivat von Naltrexon, einem zu Naloxon strukturell ähnlichen zentralen und peripheren Opioidantagonisten. Naltrexon wurde eine Seitenkette hinzugefügt (Abbildung 2-2), die das Molekulargewicht und die polare Oberfläche im Vergleich zur Ausgangssubstanz erhöht und damit die Fähigkeit der Passage durch die Blut-Hirn-Schranke reduziert (Watari 2018).

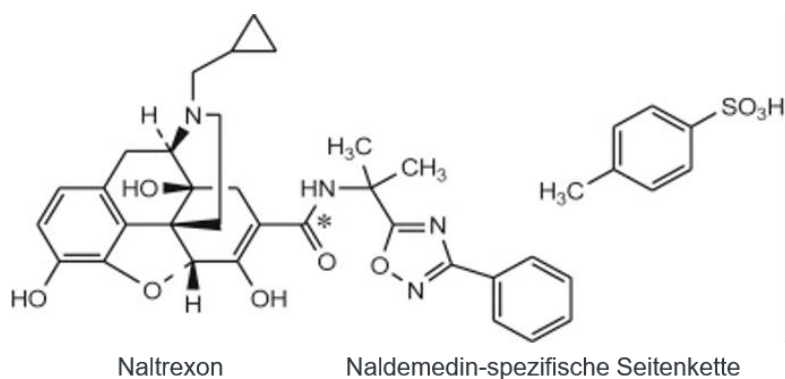


Abbildung 2-2: Molekülstruktur von Naldemedin (Rizmoic®)

Quelle: Watari 2018

Darüber hinaus fungiert Naldemedin als Substrat des Permeabilitäts-Glykoprotein (P-gp)-Efflux-Transporters. Dieser eliminiert aktiv die durch die Blut-Hirn-Schranke penetrierenden Moleküle aus dem ZNS und verhindert auf diese Weise eine mögliche Konzentrierung im ZNS (Stern 2018). Die Fähigkeit von Naldemedin, in das ZNS einzudringen, ist somit verringert und es ist davon auszugehen, dass Naldemedin bei der empfohlenen Dosierung seine antiobstipierenden Wirkungen ausübt, ohne die durch Opioide im ZNS vermittelten analgetischen Wirkungen aufzuheben (Fachinformation Naldemedin 2020). Im ENS inhibiert Naldemedin die Opioid-induzierte Verzögerung der Darmpassage und bewirkt auf diese Weise eine Reduzierung der obstipierenden Eigenschaften der Opioide (Abbildung 2-3).

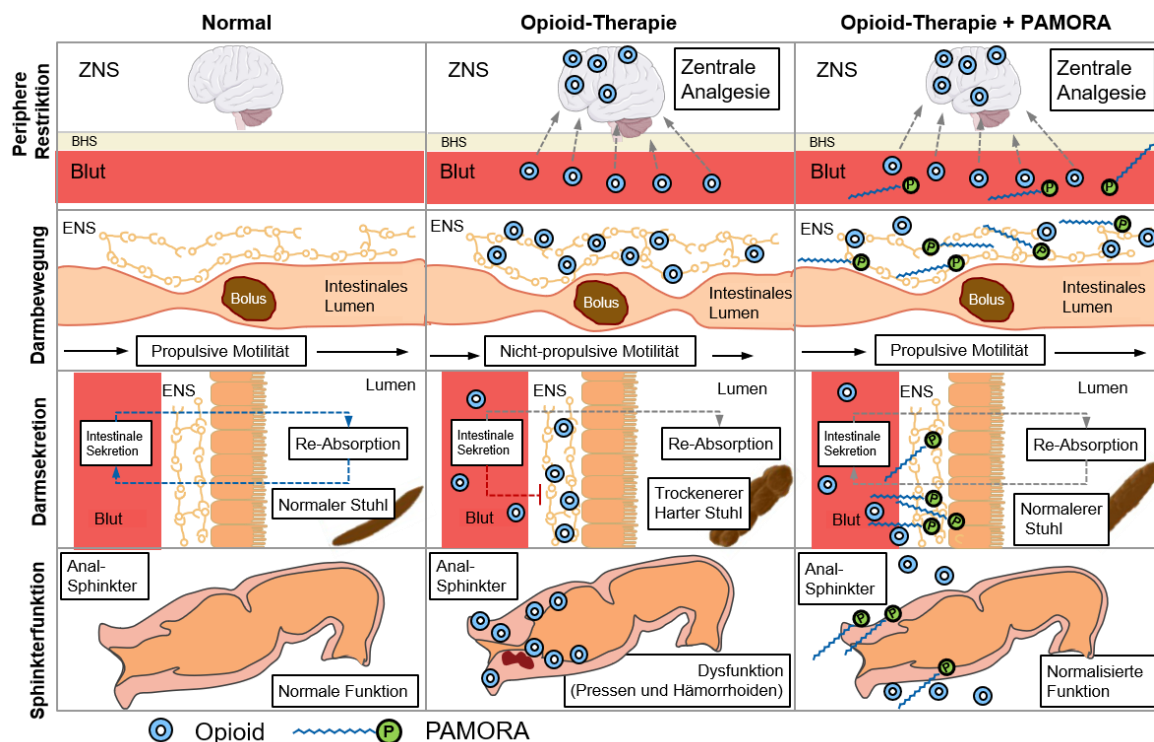


Abbildung 2-3: Wirkweise der PAMORA

BHS: Blut-Hirn-Schranke; ENS: Enterisches Nervensystem; ZNS: Zentralnervensystem

Quelle: Eigene Abbildung.

Naldemedin wird als orale Tablette verabreicht. Naldemedin liegt als Tosilat mit dem chemischen Namen 17-(cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5 α -epoxy-3,6,14-trihydroxy-N-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamid-4-Methylbenzolsulfonsäure vor mit einem Molekulargewicht von 742,84 g/mol. Hauptmetaboliten von Naldemedin im Plasma sind Nornaldemedin (etwa 9% bis 13% im Vergleich zu Naldemedin) und Naldemedin 3-G (weniger als 3% im Vergleich zu Naldemedin) (Fachinformation Naldemedin 2020). Obwohl alle Metaboliten an den Opioidrezeptoren antagonistisch wirken, sind somit mehr als 80% der Aktivität auf das unveränderte Naldemedin zurückzuführen (Fukumura 2018).

Eine Übersicht über die Produktparameter von Naldemedin zeigt Abbildung 2-4. Naldemedin erreicht nach Resorption im Nüchternzustand nach einer Zeitdauer von ca. 0,75 Stunden seine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Spitzenkonzentration im Plasma. Die absolute Bioverfügbarkeit von Naldemedin wurde analytisch nicht bestimmt. Die absolute Bioverfügbarkeit von Naldemedin wird auf 20% bis 56% geschätzt. Nahrung hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die Spitzenkonzentration im Plasma war um 35% reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma verlängerte sich von 0,75 Stunden im Nüchternzustand auf 2,5 Stunden nach Nahrungsaufnahme, während für die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach Nahrungsaufnahme kein signifikanter Unterschied bestand. Aufgrund dieser Daten ist die Einnahme von Naldemedin zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten möglich. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 155 Liter. Naldemedin wird in hohem Maße an Serumproteine gebunden, vorwiegend an humanes Serumalbumin und in einem geringeren Maße an saures α 1-Glykoprotein und γ -Globulin, und erreicht beim Menschen eine mittlere Proteinbindungsrate von 93,2%. Naldemedin wird in erster Linie von CYP3A zu Nornaldemedin metabolisiert, wobei UDP-Glucuronosyltransferase 1 Family Polypeptide A3 (UGT1A3) mit der Bildung von Naldemedin 3-G einen geringfügigen Beitrag leistet. Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit von Naldemedin beträgt ungefähr 11 Stunden. Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Naldemedin wurden 57,3% bzw. 34,8% der Dosis als [Oxadiazol- 14 C]-Naldemedin im Urin bzw. in den Fäzes ausgeschieden. Ungefähr 20% der Naldemedin-Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden (Fachinformation Naldemedin 2020).





	Parameter	Wert	Kommentar
Resorption 	Bioverfügbarkeit	20-56%	
	T _{max} (nüchtern)	0,75h	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ist nüchtern und nicht-nüchtern ähnlich, daher kann die Einnahme mit und ohne Nahrung erfolgen.
	T _{max} (nicht nüchtern)	2,5h	
Verteilung 	Verteilungsvolumen	155l	
	Proteinbindung	93,2%	Bindung an Serumproteine, überwiegend Serumalbumin.
Biotransformation 	Hauptmetabolit	Nornaldemedin (CYP3A)	Enzym: CYP3A; keine Hemmung der CYP-Enzyme, daher wird nicht mit Veränderungen der PK von gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln gerechnet.
	Nebenmetabolit	Naldemedin 3-G (UGT1A3)	
Elimination 	Halbwertszeit	~11h	
	Eliminationsweg	Nach oraler Aufnahme von markiertem Naldemedin wurden jeweils 57,3% bzw. 34,8% der Dosis mit Urin bzw. Fäzes ausgeschieden.	~20% wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Abbildung 2-4: Produktparameter von Naldemedin

CYP: Cytochrom P450; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A; h: Stunde; l: Liter; PK: Pharmakokinetik; T_{max}: Zeitpunkt bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration; UGT1A3: UDP-Glucuronosyltransferase 1 Family, Polypeptide A3

Modifiziert nach: Fachinformation Naldemedin 2020

Abgrenzung von Naldemedin zu anderen in Deutschland für das Anwendungsgebiet bereits zugelassenen Arzneimitteln

Naldemedin ist indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Basierend auf der Zulassung von Naldemedin werden im Folgenden die Wirkmechanismen der PAMORA beschrieben. Ergänzend werden Laxantien aufgeführt, welche für funktionelle Obstipation indiziert und grundsätzlich bei OIC verordnungsfähig sind.

Tabelle 2-A: In Deutschland zugelassene oder verordnungsfähige Mittel bei OIC (Auszug aus der AM-RL Anlage I Nr. 1 und AM-RL Abschnitt J und Anlage V)

Wirkstoffgruppe	Substanz	Anwendungsgebiet gemäß 4.1 Fachinformation
Zugelassene Arzneimittel für OIC		
PAMORA	Moventig® (Naloxegol) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxanzien angesprochen haben.
	Relistor® (Methylnaltrexon) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.
Verordnungsfähige Standardlaxantien, ohne spezifische Zulassung für OIC (Auszug der Laxantien)		
Osmotisch wirkende Laxantien	Macrogol (z.B. MACROGOL-neuraxpharm®) (Fachinformation Macrogol 2017)	Zur Behandlung von chronischer Obstipation.
Stimulierende Laxantien	Bisacodyl (z.B. LAXANS AL®) (Fachinformation Bisacodyl 2014)	Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Darmentleerung erfordern.
	Natriumpicosulfat (z.B. AGIOLAX® Pico Madaus) (Fachinformation Natriumpicosulfat 2015)	Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern.
	Sennosid (z.B. Midro® Tee oder Regulato® Tee Nr.1 Abführ) (Gebrauchsinformation Sennosid 2009; Gebrauchsinformation Sennosid 2011)	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); PAMORA: Peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist)		

Peripher wirksame μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA)

In Deutschland sind bei der OIC neben Naldemedin derzeit zwei weitere PAMORA zugelassen: Naloxegol (Fachinformation Naloxegol 2019) und Methylnaltrexon (Fachinformation Methylnaltrexon 2017) (Tabelle 2-A).

Naloxegol ist ein Derivat des μ -Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon, das mit Polyethylenglykol (PEG) konjugiert wurde. Diese PEGylierung reduziert die passive Permeabilität von Naloxegol und macht die Substanz ergänzend zu einem Substrat des P-gp-Efflux-Transporter. Bedingt durch die reduzierte Permeabilität und den erhöhten Naloxegol-Efflux über die Blut-Hirn-Schranke aufgrund der Eigenschaften als P-gp-Substrat, ist die ZNS-Penetration von Naloxegol minimal. Im Arzneimittel liegt der Wirkstoff als oral zu applizierendes Naloxegoloxalat vor (Fachinformation Naloxegol 2019).

Methylnaltrexon ist ein quartäres Ammonium-Derivat von Naltrexon (Camilleri 2011). Sein aktiver Bestandteil, Methylnaltrexoniumbromid, ist ein selektiver μ -Opioidrezeptor-Antagonist im GIT mit deutlich geringerer Affinität zu den δ - und κ -Opioidrezeptoren. In Deutschland ist Methylnaltrexon bisher ausschließlich als subkutane Formulierung verfügbar (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Gemeinsam ist den PAMORA, dass ihre Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und ins ZNS einzudringen, eingeschränkt ist und PAMORA somit die zentrale analgetische Opioidwirkung nicht beeinflussen (Abbildung 2-3) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).

PAMORA zielen direkt auf die zugrundeliegende Pathophysiologie der OIC – die über eine Bindung der Opioide an die μ -Opioidrezeptoren vermittelten Effekte auf die Darmfunktion. Sie verhindern, dass Opioide an die peripheren μ -Opioidrezeptoren binden und eine Signaltransduktion auslösen können. Folglich werden die sekretorischen Funktionen (re)-aktiviert und die Darmmotorik normalisiert, was schließlich zu einer Defäkation führen kann. Somit adressieren die PAMORA unmittelbar die der OIC zugrundeliegenden Ursachen, z.B. die verringerte intestinale Motilität und Flüssigkeitssekretion sowie den erhöhten Tonus des Anal- bzw. Ösophagussphinkters (Andresen 2016; Brenner 2017; Lacy 2016; Leppert 2015).

Im Gegensatz zu den konventionellen Mitteln gegen Obstipation vermitteln PAMORA im ENS durch die Antagonisierung der Opioidbindung an μ -Opioidrezeptoren einen unmittelbar kausalen Therapieansatz der OIC, indem sie die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Motilität und Sekretion ermöglichen, ohne eine Beeinträchtigung der analgetischen Opioidwirkung im ZNS zu induzieren (Andresen 2016; Brenner 2017; Leppert 2016).

Die drei in Deutschland zugelassenen PAMORA Naldemedin, Methylnaltrexon und Naloxegol zeigen vermeintlich ähnliche Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit OIC (Kareem 2017; Martinez-Cox 2017; Stern 2018; Streicher 2018), jedoch besitzt Naldemedin eine hohe Bindungsaffinität auch an die δ - und κ -Opioidrezeptoren (Fachinformation Naldemedin 2020; Kanemasa 2019). Da

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

molekularphysiologisch alle drei Opioidrezeptoren einen Effekt auf die Obstipation haben, sollte eine höhere Affinität zu den drei Opioidrezeptoren zu einer höheren Wirksamkeit führen (Galligan 2014). Für δ -Opioidrezeptor-Antagonisten wird zusätzlich eine Verringerung von Opioid-induzierter Übelkeit und Erbrechen berichtet, weshalb ein dualer μ - und δ -Opioidrezeptor-Antagonist vorteilhaft für die Linderung bestimmter Nebenwirkungen sein kann (Inagaki 2019).

Neben den klinischen Eigenschaften weist Naldemedin (Rizmoic[®]) folgende Produktvorteile auf:

- Rizmoic[®] kann bei Patienten angewendet werden, die ein opioidhaltiges Arzneimittel zur Behandlung tumorbedingter Schmerzen oder chronischer nichttumorbedingter Schmerzen anwenden, nachdem sie zuvor mit einem Abführmittel behandelt wurden. Für alle Patienten gemäß Zulassung existiert klinische Evidenz aus den Studien COMPOSE 1–5 (V9231, V9232, V9235, V9222 und V9236) (Fachinformation Naldemedin 2020).
- Das Studienprogramm von Naldemedin ist in der Wirkstoffklasse der PAMORA das umfangreichste. Es umfasst auch Langzeitsicherheitsstudien u.a. mit Langzeitdaten zu Sicherheit und Verträglichkeit über 52 Wochen bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen sowie Studien bei Patienten mit tumorbedingten Schmerzen (Fachinformation Naldemedin 2020).
- Ein Vorteil bei der Anwendung von Rizmoic[®] ist, dass es 1x täglich als orale Tablette unabhängig von Mahlzeiten und zu jeder beliebigen Tageszeit eingenommen werden kann, während bei der Anwendung von Naloxegol (Moventig[®]) empfohlen wird, es auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit am Tag oder 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit am Tag einzunehmen (Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).
- Während Rizmoic[®] als orale Tablette eingenommen wird, muss Methylnaltrexon (Relistor[®]) als subkutane Injektion appliziert werden. Bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Palliativbehandlung) muss Methylnaltrexon (Relistor[®]) darüber hinaus körperrgewichtsadaptiert dosiert werden (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020).
- Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist unter Rizmoic[®] keine Dosisanpassung notwendig, lediglich eine klinische Überwachung bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist indiziert (Fachinformation Naldemedin 2020). Unter Methylnaltrexon (Relistor[®]) sollte die Dosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung dagegen angepasst werden (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Unter Naloxegol (Moventig[®]) beträgt die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz 12,5 mg statt 25 mg 1x täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

werden. Für den Arzt bedeutet dieser Therapiewechsel zusätzlichen Aufwand (Fachinformation Naloxegol 2019).

- Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist unter Rizmoic[®] ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig. Der Einsatz von Rizmoic[®] bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen (Fachinformation Naldemedin 2020). Bei Methylnaltrexon und Naloxegol gibt die Fachinformation die entsprechende Einschränkung ebenfalls vor (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019).
- Bei Patienten mit Einnahme von moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist unter Rizmoic[®] ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig, die Patienten müssen jedoch bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (Fachinformation Naldemedin 2020). Unter Naloxegol (Moventig[®]) beträgt die Anfangsdosis bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, 12,5 mg statt 25 mg 1x täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden. Für den Arzt bedeutet dieser Therapiewechsel zusätzlichen Aufwand (Fachinformation Naloxegol 2019).
- Rizmoic[®] kann mit oder ohne Laxantien angewendet werden (Fachinformation Naldemedin 2020).
- Für die Behandlung mit Rizmoic[®] muss kein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien vorliegen. Die Behandlungsmöglichkeit mit Methylnaltrexon (Relistor[®]) und Naloxegol (Moventig[®]) ist dagegen laut Fachinformation eingeschränkt, indem ein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien für den fachinformationsgerechten Einsatz vorliegen muss (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).
- Eine Tablette Rizmoic[®] 200 µg ist mit ihrer runden Struktur und einem Durchmesser von 6,5 mm im Vergleich zu der ovalen Moventig[®] Tablette 25 mg (13 x 7 mm) deutlich kleiner (Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).

Laxantien

Laxantien sind gemäß Nr. 1 Anlage I „Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)“ zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie „Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch Gesetz und zugelassene Ausnahmen“ zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Opiat- sowie Opioidtherapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig (G-BA 2018), obwohl sie keine explizite Zulassung für OIC besitzen. In Tabelle 2-A sind auszugsweise die Standardlaxantien gemäß der Praxisleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Sennoside dargestellt (DGS 2019).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ziel der Laxantieneinnahme ist es, eine mechanisch erleichterte Defäkation zu erreichen. Durch unterschiedliche Wirkmechanismen wird eine Zunahme des Stuhlvolumens und/oder ein Aufweichen des Stuhls im Darm erzielt, wodurch die Darmperistaltik mechanisch unspezifisch stimuliert und ein Defäkationsreflex erreicht werden soll. Die unterschiedliche Wirkung von Laxantien beruht dabei auf folgenden Wirkmechanismen (Andresen 2013):

- Quellmittel (z.B. Flohsamen) quellen bei Flüssigkeitszufuhr auf, wodurch der Stuhl im Darm weicher und das Stuhlvolumen vergrößert wird.
- Osmotische Laxantien (z.B. Macrogol, Magnesiumhydroxid, Lactulose) hemmen die intestinale Flüssigkeitsabsorption und halten das Wasser im Darm zurück.
- Kontaktlaxantien (z.B. Bisacodyl, Natriumpicosulfat, Senna) bewirken eine aktive gastrointestinale Sekretion von Wasser und Elektrolyten und hemmen die Resorption von Elektrolyten und Wasser aus dem Dickdarm.
- Gleitmittel (z.B. Paraffinöl, Glycerol) erweichen den Darminhalt und unterstützen das Gleitvermögen des Stuhls.
- Bei der Anwendung von Klistieren wird Flüssigkeit mit einem Wirkstoff (z.B. Natriumphosphat) in den Enddarm eingeleitet, was durch mechanischen, chemischen und thermischen Reiz die Darmperistaltik anregt.

Die DGS Praxisleitlinie weist darauf hin, dass Laxantien bei einigen Patienten indiziert sein können, um der Entwicklung von Symptomen einer OIC vorzubeugen, jedoch keinen direkten Einfluss auf die propulsive Motorik des Darms und die Erhöhung der intestinalen Flüssigkeitssekretion haben (DGS 2019). Laxantien können die OIC nicht grundsätzlich beseitigen, da dies nur mit einem kausalen Therapieansatz, sprich der Antagonisierung der Opioidbindung an die μ -Opioidrezeptoren und damit der Beseitigung der μ -Opioidrezeptor-vermittelten Effekte auf den Darm, erfolgen kann (Berde 2008; DGS 2019; Kumar 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 2-3: 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
Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	nein	18.02.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Naldemedin (Rizmoic[®]) mit Stand Januar 2020 entnommen (Fachinformation Naldemedin 2020).

Für die Angaben zum Datum der Zulassungserteilung wurde die Internetseite der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) herangezogen.

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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

Die administrativen Angaben aus Abschnitt 2.1 und 2.2 basieren auf der Fachinformation von Naldemedin (Rizmoic®) mit Stand Januar 2020 (Fachinformation Naldemedin 2020). Den nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln sowie den verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation liegen die Anlage I zum Abschnitt F und die Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie zugrunde (G-BA 2018, 2020).

Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche unter Verwendung relevanter Schlagwörter in der MEDLINE-Datenbank mittels Pubmed sowie über einschlägige Suchmaschinen und anschließenden Handrecherchen.

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. ALIUD PHARMA GmbH (Fachinformation Bisacodyl) 2014. *Fachinformation Laxans AL*: Stand: Januar 2014. Verfügbar unter: https://fachwelt.aliud.de/media/5717/laxans-al_201401_veroeff20150119.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
2. Andresen V., Enck P., Frieling T. et al. 2013. *S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - AWMF-Registriernummer: 021/019*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-019l_S2k_Chronische_Obstipation_2013-06-abgelaufen.pdf, abgerufen am: 14.12.2019.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Andresen V. und Wedel T. 2016. *Opioidinduzierte Obstipation*. *Arzneiverordnung in der Praxis* 43 (1), S. 21–29.
4. Berde C. und Nurko S. 2008. *Opioid side effects-mechanism-based therapy*. *The New England journal of medicine* 358 (22), S. 2400–2402.
5. Brenner D. M., Stern E. und Cash B. D. 2017. *Opioid-Related Constipation in Patients With Non-cancer Pain Syndromes: a Review of Evidence-Based Therapies and Justification for a Change in Nomenclature*. *Current gastroenterology reports* 19 (12), S. 1–6.
6. Camilleri M. 2011. *Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities*. *The American journal of gastroenterology* 106 (5), S. 835-842.
7. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) 2019. *DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0: Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019*. Verfügbar unter: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
8. Farmer A. D., Drewes A. M., Chiarioni G. et al. 2019. *Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement*. *United European gastroenterology journal* 7 (1), S. 7-20.
9. Fukumura K., Yokota T., Baba Y. et al. 2018. *Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies on the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Naldemedine in Healthy Volunteers*. *Clinical pharmacology in drug development* 7 (5), S. 474–483.
10. Galligan J. J. und Akbarali H. I. 2014. *Molecular physiology of enteric opioid receptors*. *American journal of gastroenterology supplements (Print)* 2 (1), S. 17–21.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 9. November 2018*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>, abgerufen am: 16.03.2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht der ordnungsfähigen Medizinprodukte. Stand: 05.03.2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-585/AM-RL-V_2020-03-05.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
13. Georg Mittag GmbH & Co. KG (Gebrauchsinformation Sennosid) 2011. *REGULATO® Tee Nr 1 Abführ: Stand Juli 2011*. Verfügbar unter: <https://www.apotheken->

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

umschau.de/Medikamente/Beipackzettel/REGULATO-Tee-Nr.1-Abfuehr-563878.html, abgerufen am: 16.03.2020.

14. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic[®] 200 Mikrogramm Filmtabletten*: Stand: Januar 2020.
15. Holzer P. 2008. *New approaches to the treatment of opioid-induced constipation*. European review for medical and pharmacological sciences 12 (Suppl 1), S. 119–127.
16. Inagaki M., Kume M., Tamura Y. et al. 2019. *Discovery of naldemedine: A potent and orally available opioid receptor antagonist for treatment of opioid-induced adverse effects*. Bioorganic & medicinal chemistry letters 29 (1), S. 73–77.
17. Kanemasa T., Koike K., Arai T. et al. 2019. *Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, in in vitro and in vivo models of opioid-induced constipation*. Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society 31 (5), S. e13563.
18. Kareem O., Nisar N. und Tabassum N. 2017. *MU-OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS AND THEIR ROLE IN TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION*. Journal of Critical Reviews 4 (5), S. 1–6.
19. Kumar L., Barker C. und Emmanuel A. 2014. *Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management*. Gastroenterology research and practice 141737, S. 1–6.
20. Kyowa Kirin GmbH (Fachinformation Naloxegol) 2019. *Fachinformation Moventig[®] 12,5 mg/25 mg Filmtabletten*: Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
21. Lacy B. E., Mearin F., Chang L. et al. 2016. *Bowel Disorders*. Gastroenterology 150 (6), S. 1393–1407.e5.
22. Leppert W. 2015. *Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction*. Drug design, development and therapy 9, S. 2215–2231.
23. Leppert W. und Woron J. 2016. *The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction*. Therapeutic advances in gastroenterology 9 (5), S. 736–746.
24. Martinez-Cox S., Espinosa K., Friece C. et al. 2017. *PERIPHERALLY ACTING MU-OPIOID RECEPTOR ANTAGONISTS*. Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates 40 (6), S. 517–522.
25. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Fachinformation Natriumpicosulfat) 2015. *Fachinformation Agiolax[®] Pico Madaus*: Stand: Dezember 2015. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.

26. Midro Lörrach GmbH (Gebrauchsinformation Sennosid) 2009. *Gebrauchsinformation Midro® Tee*: Stand: November 2009. Verfügbar unter: http://www.midro.de/fileadmin/midro/downloads/Gebrauchs_Info_Tee.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
27. neuraxpharm Arzneimittel GmbH (Fachinformation Macrogol) 2017. *Fachinformation Macrogol-neuraxpharm®*: Stand: August 2017. Verfügbar unter: <https://www.neuraxpharm.de/download/macrogol/>, abgerufen am: 16.03.2020.
28. Stern E. K. und Brenner D. M. 2018. *Spotlight on naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with chronic noncancer pain: design, development, and place in therapy*. Journal of pain research 11, S. 195–199.
29. Streicher J. M. und Bilsky E. J. 2018. *Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonists for the Treatment of Opioid-Related Side Effects: Mechanism of Action and Clinical Implications*. Journal of pharmacy practice 31 (6), S. 658-669.
30. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Fachinformation Methylnaltrexon) 2017. *Fachinformation Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung*: Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
31. Viscusi E. R. 2019. *Clinical Overview and Considerations for the Management of Opioid-induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain*. The Clinical journal of pain 35 (2), S. 174–188.
32. Watari R., Matsuda A., Ohnishi S. et al. 2018. *Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist*. Drug metabolism and pharmacokinetics 18, S. 126–133.