

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

## Constella® (Linaclotid)

### Indikation

Constella® ist zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen zugelassen.

### Bewertung

**Constella® (Linaclotid) wurde basierend auf einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie zugelassen (MCP-103-302).**

**Es wurden 805 Patienten, die die Rome-II- bzw. Rome-III-Kriterien<sup>1</sup> eines RDS erfüllten, in die Studie eingeschlossen (mittleres Alter 44,3 Jahre, 89,6 % weiblich). Die Patienten wurden für 26 Wochen behandelt.**

**Die Ansprechrate bezüglich der primären Endpunkte lag für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ bei 54,1 % für Linaclotid vs. 38,5 % für Placebo ( $p < 0,0001$ ) und für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ bei 39,4 % für Linaclotid vs. 16,6 % für Placebo ( $p < 0,0001$ ). Etwa 10 % der Studienteilnehmer waren Männer. Die Wirkung von Linaclotid bezüglich des primären Endpunkts „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ war bei Männern nicht signifikant gegenüber Placebo.**

**Die Nebenwirkungsrate war höher in der Linaclotid-Gruppe mit 65,4 % vs. 56,6 % bei Placebo. Die häufigste Nebenwirkung war Diarrhoe in der Linaclotid-Gruppe mit 19,7 % vs. 2,5 % bei Placebo. Fast 10 % der Patienten haben die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen.**

**Linaclotid ist für Patienten mit RDS-O, die auf bisher verfügbare RDS-Medikamente nicht ansprechen, eine Therapiealternative. Da jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung anspricht, sollte diese bei Nichtansprechen nach vier Wochen beendet werden. Vorsicht ist wegen der Nebenwirkung Diarrhoe bei Patienten mit einem höheren Risiko für Exsikkose geboten (z. B. älteren Patienten).**

### Pharmakologie und klinische Studien

Linaclotid ist ein vollsynthetisches, aus 14 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches durch Aktivierung von Guanylatcyclase-C-Rezeptoren (GC-C) auf der luminalen Seite des Epithels von Dünndarm und Kolon wirkt. Die GC-C-Rezeptor-Aktivierung führt zu einem intra- und extrazellulären Anstieg von cyclo-Guanosinmonophosphat (cGMP). cGMP aktiviert den Cystic Fibrosis Transmembrane Conduction Regulator (CFTR), was zur Sekretion von Bikarbonat, Chlorid und Wasser führt. Hieraus resultieren Stuhlauflockerung und Verkürzung der Darmpassage. Diskutiert wird, dass cGMP die Schwelle der Colon-Nozizeption erhöht und so schmerzhemmend wirkt.

Linaclotid wird peroral als Kapsel verabreicht und in nur geringen Mengen resorbiert.

Außer der beschriebenen Zulassungsstudie MCP-103-302 (MCP) liegt eine weitere große Phase-III-Studie vor: LIN-MD-31 (LIN) (802 Patienten, mittleres Alter 43,5 Jahre, 90,5 % weiblich). Diese wies jedoch nur eine Behandlungsdauer von zwölf Wochen auf, erfüllte somit nicht die europäischen Richtlinien für Studiendauern für Langzeitmedikation und wurde deshalb beim Zulassungsverfahren nur unterstützend berücksichtigt. Außerdem gab es in dieser Studie nach den zwölf Behandlungswochen eine erneute Randomisierung der Patienten in der Linaclotid- oder der Placebo-Gruppe für weitere vier Wochen. Diese Phase fehlte leider bei der Hauptzulassungsstudie MCP und wäre unter anderem wichtig für die Beurteilung von Rebound-Effekten gewesen.

<sup>1</sup> Definition und Diagnosekriterien für das Reizdarmsyndrom:  
[http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19\\_RomellI\\_apA\\_885-898.pdf](http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomellI_apA_885-898.pdf)

In der Zulassungsstudie war der Gebrauch von stabilen Dosen von Ballaststoffen, Stuhlweichmachern und Probiotika erlaubt. Offizielles Bedarfsmedikament war Bisacodyl.

Die Ansprechrate bezüglich der primären Endpunkte lag in der LIN-Studie für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ bei 54,8 % für Linaclotid vs. 41,8 % für Placebo ( $p = 0,0002$ ) und für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ bei 37,0 % für Linaclotid vs. 18,5 % für Placebo ( $p < 0,0001$ ). In der gepoolten Analyse unterschied sich bei Männern die Ansprechrate für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ nicht signifikant von Placebo (44,3 % vs. 36,0 %), die Ansprechrate für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ unterschied sich signifikant von Placebo (30,0 % vs. 15,7 %).

Die gepoolte Analyse der Nebenwirkungen in den beiden Phase-III-Studien zeigte eine Nebenwirkungsrate von 60,8 % für Linaclotid vs. 54,9 % für Placebo, wobei die meisten häufiger gemeldeten Nebenwirkungen Symptome darstellten, welche zum Erscheinungsbild von RDS-O gehören, mit Ausnahme der Diarrhoe, die in der Linaclotid-Gruppe eine Häufigkeit von 19,8 % zeigte vs. 3,0 % in der Placebo-Gruppe. Fast 10 % der Patienten mussten die Behandlung wegen Nebenwirkungen abbrechen.

Linaclotid ist für Patienten mit RDS-O, die auf Ballaststoffe, Lactulose und Probiotika nicht ansprechen, eine Therapiealternative. Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Linaclotid im Vergleich zu sekretorischen Laxantien (z. B. Bisacodyl) oder osmotisch wirkenden Laxantien (z. B. Macrogol) vor. Nur 5 % der Patienten waren  $> 65$  Jahre und ca. 10 % der Studienteilnehmer waren männlich. Linaclotid kann aktuell als Reservemedikament für Patienten angesehen werden, welche auf Ballaststoffe, Lactulose, Probiotika sowie osmotische und sekretorische Laxantien nicht ansprechen. Da jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten auf die Behandlung mit Linaclotid anspricht, sollte die Behandlung bei Nichtansprechen nach vier Wochen beendet werden. Vorsicht ist geboten wegen der Nebenwirkungen bei Patienten mit einem höheren Risiko für Exsikkose (z. B. älteren Patienten).

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Diarrhoe.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Virale Gastroenteritis, Bauchschmerzen, Flatulenz, abdominale Distension, Schwindelgefühl.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Stuhlinkontinenz, Drang zur Stuhlentleerung, Hypokaliämie, Dehydratation, Appetit vermindert, Orthostasesyndrom.

**Sehr selten** ( $< 1/10.000$ ): Bikarbonat im Blut erniedrigt.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

### Interaktionen:

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern oder Laxantien oder NSAR kann das Diarrhoerisiko erhöhen.

### Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Linaclotid oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastro-intestinaler Obstruktion.

### Warnhinweise:

Constella<sup>®</sup> sollte nur angewendet werden, wenn organische Erkrankungen ausgeschlossen wurden und mittelschweres oder schweres RDS-O diagnostiziert wurde.

Patienten sollen über ein mögliches Auftreten von Diarrhoe während der Behandlung aufgeklärt werden. Sollte es unter der Behandlung zu schwerer oder anhaltender Diarrhoe kommen, muss ein Arzt konsultiert werden. Im Falle von anhaltender (z. B. mehr als eine Woche) oder schwerer Diarrhoe sollte Linaclotid bis zum Abklingen der Diarrhoe-Episode abgesetzt und ärztlicher Rat gesucht werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushaltes aufweisen (z. B. ältere Personen, Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Hypertonie). In diesen Fällen sollte eine Elektrolytkontrolle erwogen werden.

Linaclotid wurde nicht an Patienten mit chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen, wie etwa Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, untersucht. Die Anwendung von Linaclotid bei diesen Patienten kann deshalb nicht empfohlen werden.

Die Einnahme von Linaclotid nach dem Essen hatte häufigeren und weicheren Stuhl sowie mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse zur Folge als im nüchternen Zustand. Die Kapsel sollte 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

<b>Constella® (Linaclotid)</b>	
<b>Ältere Patienten</b>	Es liegen nur begrenzte Daten zum Einsatz bei älteren Patienten (> 65 Jahre) vor. Aufgrund des erhöhten Risikos für Diarrhoe, das in den klinischen Studien beobachtet wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei Behandlung mit Linaclotid geboten.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Linaclotid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Da bekannt ist, dass der GC-C-Rezeptor bei sehr jungen Patienten überexprimiert wird, könnten Kinder < 2 Jahre besonders empfindlich auf die Wirkungen von Linaclotid reagieren.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Schwangeren. Die Anwendung von Linaclotid während der Schwangerschaft sollte vermieden werden.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Keine Daten zur Anwendung in der Stillzeit. Die Anwendung von Linaclotid während der Stillzeit sollte vermieden werden.

## Dosierung und Kosten

<b>Constella® (Linaclotid)</b>		
<b>Darreichungsform</b>	<b>Dosis pro Tag<sup>1</sup></b>	<b>Kosten für 4 Wochen [€<sup>2</sup>]</b>
Hartkapseln	1 x 290 µg	99,31

Stand Lauertaxe: 01.07.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Constella®](#), erschienen am 30.11.2012.