

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

0,8 mg/ml Polihexanid (AKANTIOR®)

SIFI S.p.A.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2024

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Polihexanid Strukturformel	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
PZN	Pharmazentralnummer

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.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Polihexanid
Handelsname:	AKANTIOR®
ATC-Code:	S01AX24

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

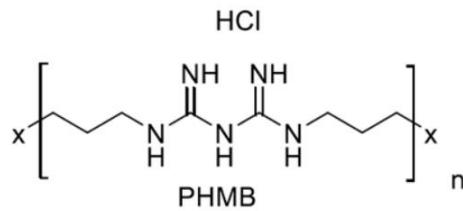
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19414141	EU/1/24/1840/002	0,8 mg/ml	30 × 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse
19414158	EU/1/24/1840/003	0,8 mg/ml	120 × 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse (Bündelpackung mit 4 Packungen zu 30 Einzeldosisbehältnissen)

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.

AKANTIOR® (0,8 mg/ml Polihexanid Augentropfen) sind indiziert zur Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Akanthamöben leben und überleben an vielen verschiedenen Orten wie in der Luft, im Boden und im Wasser. Leitungswasser, das zur Reinigung von Kontaktlinsen und Kontaktlinsenbehältnissen verwendet wird, ist eine häufige Quelle für eine solche Infektion. Bei der Akanthamöben-Keratitis handelt es sich um eine ultra-seltene akute parasitäre Hornhautinfektion, die durch Akanthamöben verursacht wird. Sie weist einen schweren Verlauf auf und schwächt die betroffenen Patienten. Ein Großteil der Patienten klagt in der Folge der Infektion früh über sehr starke Augenschmerzen, die durch die Entzündungsprozesse, allen voran der Perineuritis, und die perineuralen Infiltrationen hervorgerufen werden [1]. Neben den starken Schmerzen sind Lichtempfindlichkeit (Photophobie), ein Fremdkörpergefühl, wässrige Augen (Epihora), krampfartiger Lidschluss (Blepharospasmus) und verschwommenes Sehen häufig auftretende Symptome zu Beginn der Infektion. Darüber hinaus deutet auch eine starke Rötung des Auges, meist hervorgerufen durch eine Skleritis, auf eine Infektion hin [2-5]. Bleibt die Infektion unbehandelt, erholen sich nur etwa 20 % der Patienten davon vollständig [6]. Die Akanthamöben-Keratitis stellt einen okulären Notfall dar und erfordert eine dringende Behandlung, um das Auge zu retten.

Der Wirkstoff Polihexanid ist ein polykationisches Polymer, das aus Hexamethylenbiguanid-Einheiten besteht (Abbildung 2-1). Die Anzahl der Einheiten variiert von 2 – 40 mit einem Mittelwert von 5,5 Einheiten.



where $x = \text{---}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$

or $\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---NH---C(=NH)---N---CN}$

or $\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---NH---C(=NH)---NH}_2 \cdot \text{HCl}$

Abbildung 2-1: Polihexanid Strukturformel

Polihexanid ist hochwirksam bei der Therapie der Akanthamöben-Keratitis durch Eradikation der Akanthamöben. Die Trophozoiten als mobile Form der Amöben können im Menschen Infektionen hervorrufen. Unvorteilhafte Umgebungen überdauern Akanthamöben in Form ihrer Zyste. Diese haben eine Doppelwand und sind äußerst resistent gegen Eradikationsmethoden wie z. B. Einfrieren, Erhitzen, Bestrahlen aber auch gegen antimikrobielle Substanzen, die aktuell in der supportiven medizinischen Versorgung der Akanthamöben-Keratitis verwendet werden [7-10]. Sobald die Umgebungsbedingungen für die Amöbe vorteilhaft werden, zum Beispiel durch vorzeitiges Beenden einer Therapie, können sich Trophozoiten aus den Zysten transformieren und das Auge erneut angreifen. Der duale gezielte Wirkmechanismus von AKANTIOR[®] umfasst sowohl den Angriff der aktiven Trophozoiten als auch der Zysten:

1. Störung der Zellmembranen von Akanthamöben. Polihexanid bindet an die Phospholipid-Doppelschicht der Trophozoitenmembran und verursacht Membranschäden, welche zum Austreten wesentlicher Zellbestandteile und anschließend zur Lyse (und somit Absterben) der Amöbe führt. So kann Polihexanid sowohl die Zellmembran der Akanthamöbe von außen angreifen als auch den Ostiolus der Zysten durchdringen und dort jeweils seine Wirkung entwickeln [11-15].
2. Synthese von Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA). Sobald Polihexanid die Zellmembran passiert hat, interagiert es großflächig mit dem negativ geladenen DNA-Phosphat-Rückgrat, blockiert die DNA-Replikation und inhibiert die Replikation der Akanthamöben durch Kondensation der Chromosomen [14; 16; 17].

Gleichzeitig erschwert die neutrale Ladung der Phospholipide in der humanen Zellmembran, dass Polihexanid in die Zellen des menschlichen Auges eindringt. Selbst wenn das Polihexanid in Zellen des menschlichen Auges gelangt, wird es dort von Endosomen eingeschlossen und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die Migration in den Zellkern verhindert [14; 16]. Diese Eigenschaften machen AKANTIOR® besonders verträglich und sicher in der Anwendung auf menschlichem Augengewebe.

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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
AKANTIOR wird angewendet zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	ja	22.08.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die genannten Informationen stammen aus der Fachinformation [18] sowie der Orphan Designation (EU/3/07/498) gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission [19].

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
Nicht zutreffend.	---

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 allgemeinen Informationen zum Arzneimittel, die Beschreibung der Anwendungsgebiete und die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation von AKANTIOR® [18] und publizierter Fachliteratur entnommen.

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. Purvin, V., Kawasaki, A. & Jacobson, D. M. 2001. Optic Perineuritis: Clinical and Radiographic Features. *Archives of Ophthalmology*, 119, 1299-306.
2. List, W., Glatz, W., Riedl, R., Mossboeck, G., Steinwender, G. & Wedrich, A. 2021. Evaluation of Acanthamoeba keratitis cases in a tertiary medical care centre over 21 years. *Sci Rep*, 11, 1036.
3. Lindsay, R. G., Watters, G., Johnson, R., Ormonde, S. E. & Snibson, G. R. 2007. Acanthamoeba keratitis and contact lens wear. *Clinical & experimental optometry*, 90, 351-60.
4. Robert Koch Institut (RKI) 2015. Amöbenkeratitis RKI-Ratgeber.
5. Franch, A., Knutsson, K. A., Pedrotti, E., Fasolo, A., Bertuzzi, F., Birattari, F., Bonacci, E., Leon, P. E., Papa, V. 2024. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polihexanide (PHMB) 0.08% monotherapy in clinical practice: a series of 11 cases.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2024. European Public Assessment Report - AKANTIOR.
7. Gupta, S. & Das, S. R. 1999. Stock cultures of free-living amebas: effect of temperature on viability and pathogenicity. *The Journal of parasitology*, 85, 137-9.
8. De Jonckheere, J. & van de Voorde, H. 1976. Differences in destruction of cysts of pathogenic and nonpathogenic *Naegleria* and *Acanthamoeba* by chlorine. *Applied and environmental microbiology*, 31, 294-7.
9. Brown, T. J. & Cursons, R. T. 1977. Pathogenic free-living amebae (PFLA) from frozen swimming areas in Oslo, Norway. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 9, 237-40.
10. Aksozek, A., McClellan, K., Howard, K., Niederkorn, J. Y. & Alizadeh, H. 2002. Resistance of *Acanthamoeba castellanii* cysts to physical, chemical, and radiological conditions. *The Journal of parasitology*, 88, 621-3.
11. Khunkitti, W., Lloyd, D., Furr, J. R. & Russell, A. D. 1996. The lethal effects of biguanides on cysts and trophozoites of *Acanthamoeba castellanii*. *J Appl Bacteriol*, 81, 73-7.
12. Khunkitti, W., Hann, A. C., Lloyd, D., Furr, J. R. & Russell, A. D. 1998. Biguanide-induced changes in *Acanthamoeba castellanii*: an electron microscopic study. *J Appl Microbiol*, 84, 53-62.
13. Seal, D. 2003. Treatment of *Acanthamoeba* keratitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 1, 205-8.
14. Firdessa, R., Good, L., Amstalden, M. C., Chindera, K., Kamaruzzaman, N. F., Schultheis, M., Roger, B., Hecht, N., Oelschlaeger, T. A., Meinel, L., Luhmann, T. & Moll, H. 2015. Pathogen- and Host-Directed Antileishmanial Effects Mediated by Polyhexanide (PHMB). *PLoS Negl Trop Dis*, 9, e0004041.
15. Horner, I. J., Kraut, N. D., Hurst, J. J., Rook, A. M., Collado, C. M., Atilla-Gokcumen, G. E., Maziarz, E. P., Liu, X. M., Merchea, M. M. & Bright, F. V. 2015. Effects of Polyhexamethylene Biguanide and Polyquaternium-1 on Phospholipid Bilayer Structure and Dynamics. *J Phys Chem B*, 119, 10531-42.
16. Chindera, K., Mahato, M., Sharma, A. K., Horsley, H., Kloc-Muniak, K., Kamaruzzaman, N. F., Kumar, S., McFarlane, A., Stach, J., Bentin, T. & Good, L. 2016. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. *Sci Rep*, 6, 23121.
17. Sowlati-Hashjin, S., Carbone, P. & Karttunen, M. 2020. Insights into the Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Mechanism of Action on Bacterial Membrane and DNA: A Molecular Dynamics Study. *J Phys Chem B*, 124, 4487-97.
18. SIFI S.p. A. 2024. Fachinformation AKANTIOR - Stand: 08/2024.

19. European Medicines Agency (EMA) 2008. Public Summary of Orphan Designation of Polihexanide for the treatment of Acanthamoeba Keratitis.