

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Pregabalin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 17. April 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren.....	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellunghnahmeverfahrens.....	3
1.	Unterlagen des Stellunghnahmeverfahrens.....	5
1.1	Schriftliches Stellunghnahmeverfahren	5
1.2	Mündliche Anhörung.....	5
2.	Übersicht der eingegangenen Stellunghnahmen.....	5
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellunghnahmen	5
2.2	Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	5
3.	Auswertung der Stellunghnahmen.....	7
4.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	31
D.	Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation	36

A. Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt!

B. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahme-recht nicht besteht.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung

Mit Datum vom 11. Dezember 2024 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aristo Pharma GmbH	15.05.2024
Pro Generika e. V.	15.05.2024
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V.	15.05.2024
Gemeinsame Stellungnahme: • Prof. Dr. med. Ralf Baron Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel • Prof. Dr. med. Rainer Freynhagen Benedictus Krankenhaus Tutzing	15.05.2024

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Teilnehmer
Aristo Pharma GmbH	Vincent Treike Dr. Guido Zimmermann
Pro Generika e. V.	Frank Wittkemper
Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V.	Dr. Johannes Horlemann

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Aristo Pharma Hr. Treike	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Aristo Pharma Hr. Dr. Zimmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pro Generika Hr. Wittkemper	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGS Hr. Dr. Horlemann	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

1. Einwand: Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik

Aristo Pharma GmbH

[...] PREGABALIN Aristo® retard hat eine außergewöhnliche und innovative Galenik, die eine deutliche Veränderung der Bioverfügbarkeit sowie der pharmakokinetischen Eigenschaften mit sich bringt. So weichen die AUC, C_{max} , T_{max} , die Zeit zum Einstellen des Steady State, die terminale Halbwertszeit und die mittlere Plasmaspiegelkonzentration von PREGABALIN Aristo® retard und Preg. IR deutlich voneinander ab. Zudem haben retardiertes Pregabalin und Preg. IR ausgeprägte Unterschiede in Bezug auf die Robustheit gegen Nahrung während der Applikation.

PREGABALIN Aristo® retard ermöglicht eine effektive Schmerztherapie bei geringeren Wirkstoffspiegelschwankungen und weniger ausgeprägten Plasmaspiegelspitzen sowie einer im Mittel niedrigeren Wirkstoffkonzentration im Plasma.

Daher ist es aus unserer Sicht nicht zu Letzt durch speziell hierzu durchgeführte Studien (Abschnitt 1b) ausreichend belegt, dass die Bioverfügbarkeiten von PREGABALIN Aristo® retard und Preg. IR stark voneinander abweichen und diese daher nicht in dieselbe Festbetragsgruppe einsortiert werden sollten.

Gastroretentive Retardtablette – Spezielle Darreichungsform

Die Resorption von Pregabalin findet zum Großteil im oberen Dünndarm und schnell nach der Applikation statt. Zudem wird der Wirkstoff mit einer Halbwertszeit von ca. 6,3 h unverändert, hauptsächlich renal ausgeschieden.¹ Hieraus leitet sich ab, dass die weit verbreiteten rein auf Diffusionsmechanismen basierenden Retardierungsmechanismen wie Matrixtabletten oder MUP-Systeme, die bei vielen anderen Wirkstoffen zum Einsatz kommen können, nicht für die Formulierung einer einmal täglichen Gabe von Pregabalin geeignet sind.

Daher war es notwendig einen außergewöhnlichen technologischen Ansatz in Form eines gastroretentiven Konzeptes für die Retardierung von PREGABALIN Aristo® retard zu nutzen.

PREGABALIN Aristo® retard muss zwingend abends nach dem Essen eingenommen werden, da ein gefüllter Magen eine Voraussetzung für die innovative Funktionsweise der Retardtabletten und die Wirkung über 24 h ist.¹ Der Foodeffekt wird im Abschnitt „1c. Der Einfluss der Nahrung – Food Effekt“ näher erörtert.

Nach der Einnahme kommt es zu einer raschen Hydratisierung des wasserunlöslichen Matrixpolymers der Retardtabletten und quellungsbedingten Expansion sowie Dichtereduktion. Die Kombination aus dichtebedingtem Aufschwimmen und der Zunahme des Volumens verlängert die Magenverweilzeit der Arzneiform. Gleichzeitig wird der Wirkstoff kontinuierlich aus der Retardtablette freigesetzt, sodass dieser in kleinen Mengen im Dünndarm resorbiert werden kann. In der Folge wird es trotz der ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes Pregabalin ermöglicht, eine wirksame Retardierung (u.a. Verlängerung der T_{max} auf 12 h) in Kombination mit einem deutlich stabileren Wirkstoffspiegel im Vergleich zu Preg. IR zu erreichen.

Fehlende Bioäquivalenz

Allgemein lässt sich feststellen, dass deutlich höhere Dosierungen von PREGABALIN Aristo® retard notwendig sind, um vergleichbare AUC zu erreichen. Dies lässt sich nicht zuletzt daran

1 Fachinformation: Aristo Pharma GmbH (2024): Pregabalin Aristo retard 82,5-165-330 mg Retardtab; Stand: Januar 2024 [Zugriff: Mai 2024] URL: <http://www.fachinfo.de>

ablesen, dass die Äquivalenzdosen von PREGABALIN Aristo® retard größer als die von Preg. IR sind. So müssen z.B. 300 mg Preg. IR mit 330 mg PREGABALIN Aristo® ersetzt werden. Eine vollständige Tabelle zu Äquivalenzdosierungen findet sich in der Fachinformation.¹

Im Rahmen der Zulassung wurde eine Bioäquivalenzstudie durchgeführt, welche zeigte, dass PREGABALIN Aristo® retard nicht bioäquivalent zu Preg. IR zweimal täglich ist.² Daher waren zusätzliche Wirksamkeitsstudien notwendig, um die Zulassung zu erhalten. Im Folgenden einige kurze Auszüge aus der Bioäquivalenzstudie:²

Abbildung 1 zeigt zwei Plasmaspiegelkurven (blau: 1x abends 330 mg PREGABALIN Aristo® retard und rot: morgens + abends Preg. IR 150 mg) im nüchternen Zustand.

Es ist zu erkennen, dass die AUC (Area under the Curve) im Fall von PREGABALIN Aristo® retard deutlich geringer ist ($AUC_t = 45\%$, $AUC_{inf} = 42\%$). Ebenso weichen andere wichtige Parameter deutlich voneinander ab. So beträgt die C_{max} lediglich 39 %. Die T_{max} unterscheiden sich mit 3 h ebenfalls (IR - $T_{max} = 1$ h; retard - $T_{max} = 4$ h) und auch die terminalen Halbwertszeiten weisen große Unterschiede auf (IR - $T_{0,5} = 5,74$ h; retard - $T_{0,5} = 6,78$ h).

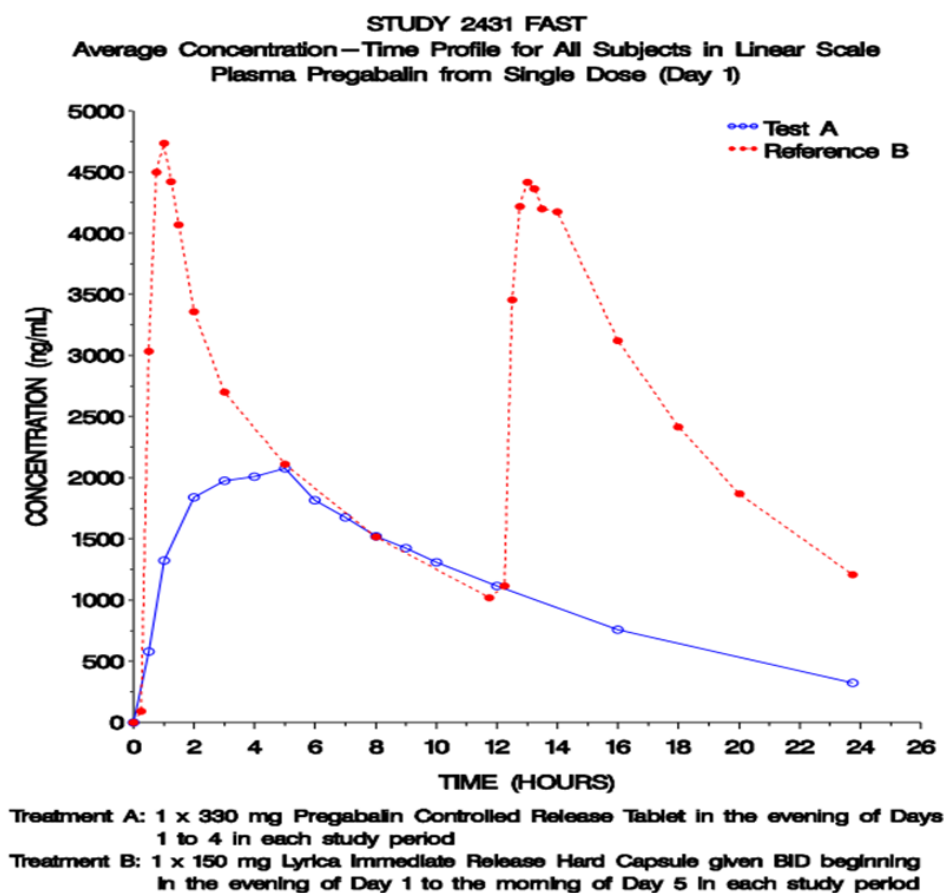


Abbildung 1: Bioäquivalenzstudie 2431 – gemittelte Plasmakonzentration von 1x PREGABALIN Aristo retard 330 mg (blau) und 2x Preg. IR 150 mg im nüchternen (fasted) Zustand²

In Abbildung 2 werden Plasmaspiegel im Steady State gezeigt. Die Farben wurden analog zu Abbildung 1 gewählt, jedoch nahmen die Probanden das retardierte Produkt (blau), wie in der Fachinformation gefordert, nach dem Abendessen ein. Auch hier konnte keine Bioäquivalenz gezeigt werden. Vorrangig (aber nicht ausschließlich) entscheidend war, dass das geometrische Mittel von C_{min} bei PREGABALIN Aristo® retard 24 % unter der von Preg. IR lag. Ebenfalls war zu beobachten, dass C_{max} im Steady State bei nur 95 % lag.²

² BioPharma Services Inc. (2019): Studienbericht: A Single- and Multiple-Dose, Randomized, Open-Label, Crossover, Pilot, Comparative Bioavailability Study of Pregabalin 330 mg Controlled Release Tablets (Alvogen EU) and Lyrica® 150 mg Immediate Release Hard Capsules (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH) in Healthy Volunteers (unveröffentlichte Studie)

In einer weiteren zulassungsrelevanten Studie, wurde die nicht Unterlegenheit von PREGABLIN Aristo® retard nachgewiesen.³ In dieser wurde bewiesen, dass PREGABLIN Aristo® retard trotz der im Mittel niedrigeren Plasmaspiegel³ dieselbe Wirkung entfaltet und ebenso wie Preg. IR zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen geeignet ist. Hieraus folgen verschiedene therapeutische Implikationen, die im zweiten Teil näher diskutiert werden.

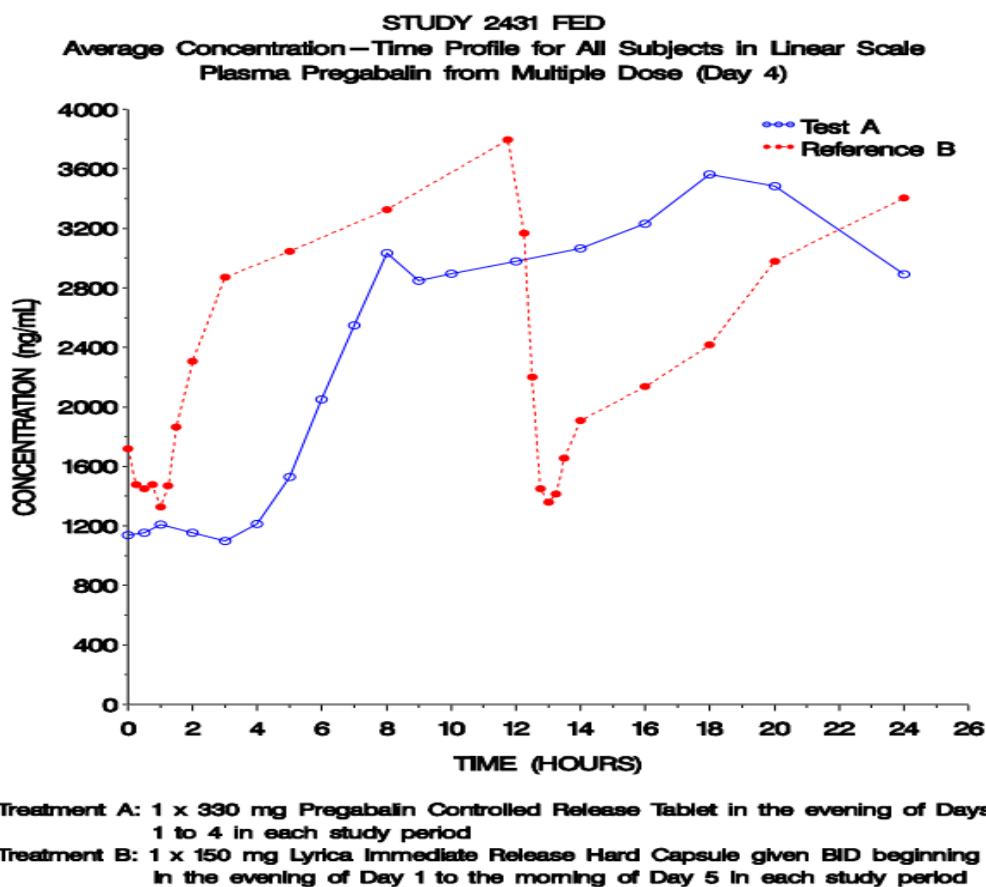


Abbildung 2: Bioäquivalenzstudie 2431 – gemittelte Plasmakonzentration von 1x tgl. PREGABLIN Aristo retard 330 mg (blau) und 2x tgl. Preg. IR 150 mg; Einnahme nach einer Mahlzeit (Fed); im Steady State (nach 4 Tagen)³

Die Tabelle 2 zeigt zusammenfassend einige kinetische Parameter aus denen ebenfalls eine deutliche Abweichung der Bioäquivalenz hervorgeht.² Die Daten finden sich in dieser Form ebenfalls in der Fachinformation von PREGABLIN Aristo® retard.¹ Betrachtet man den in der Fachinformation von Preg. IR angegebenen Wert für T_{max} von 1 h wird der Unterschied im pharmakokinetischen Profil noch größer.⁴

	PREGABLIN Aristo® retard	Pregabalin IR 2 x 150 mg
N	16	16
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	3851,11	4066,97
$T_{max,ss}$ (h)	12,0 (5,0 – 14,0)	3,0 (1,25 – 4,00)
$AUC_{tau,ss}$ (ng h/ml)	59501,12	58196,62

Tabelle 2: Pharmakokinetische Vergleichstabelle¹

3 Cliantha Research (2022): Studienbericht: A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Multiple Dose, Multicentre, Three-Arm, Parallel Study to Compare the Efficacy and Safety of Pregabalin ER Tablet of Alvogen Malta (Out-Licensing) Ltd. to Placebo and Lyrica® (Pregabalin) Hard Capsule of Pfizer in Subjects with Diabetic Peripheral Neuropathy (**unveröffentlichte Studie**)

4 Fachinformation: Aristo Pharma GmbH (2015): Pregabalin Aristo Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Januar 2024 [Zugriff: Mai 2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Zusätzlich zu den bereits gezeigten Unterschieden weisen die Plasmaspiegel bei retardierten Pregabalin Produkten deutlich weniger Schwankungen auf, als dies bei Preg. IR der Fall ist.⁵

Abbildung 3 zeigt in 4 Graphen jeweils die mittleren Plasmakonzentrationen zwischen 0 h bis 6 h, 6 h bis 12 h, 12 h bis 18 h und 18 h bis 24 h. Es ist deutlich zu erkennen, dass die blauen Plots (retardiertes Pregabalin) weniger schwanken als dies bei den roten (Preg. IR) der Fall ist. Zusätzlich wird ebenfalls klar, dass es bei den roten Plots oft zu Plasmaspitzen gekommen sein muss.

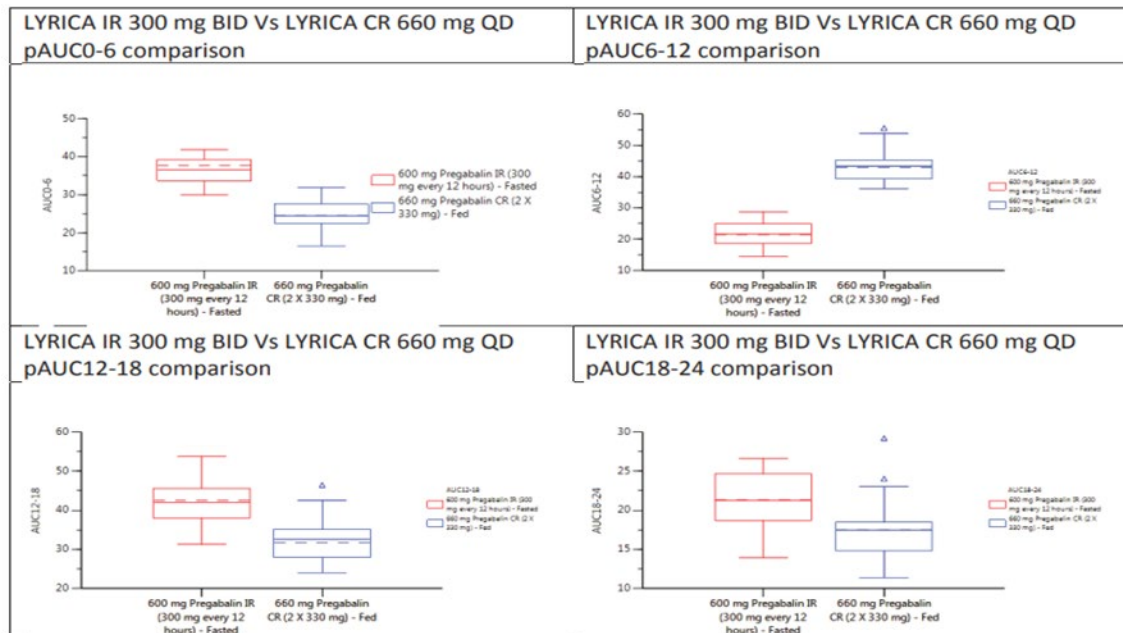


Abbildung 3: Statistische Auswertung des Plasmaspiegelaufbaus in mehreren Pharmakokinetik-Studien

Der Einfluss der Nahrung – Food Effekt

Die Bioverfügbarkeit von PREGABALIN Aristo® retard ist im Gegensatz zu Preg. IR in hohem Maße von der Füllung des Magens und der Nahrungsaufnahme abhängig. Wie in Abbildung 1 bereits gezeigt, weist PREGABALIN Aristo® retard einen starken positiven Food Effekt auf. Diesem wird nicht zuletzt durch den Einnahmehinweis in der Fachinformation „Einnahme nach dem Abendessen“ Rechnung getragen, da die AUC bei einer nüchternen Einnahme um 30 % – 50 % sinkt.¹

Die AUC Preg. IR kann durch die Einnahme zu einer Mahlzeit verringert werden, jedoch hat diese Absenkung der Bioverfügbarkeit keinen Einfluss auf die therapeutische Wirkung, weshalb Preg. IR unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann.¹

Die unterschiedliche Robustheit der AUC gegen Nahrungsaufnahme und die entgegengesetzten Foodeffekte (fehlende Nahrung senkt die AUC von PREGABALIN Aristo® retard; Nahrungsaufnahme senkt die AUC von Preg. IR) unterstreichen den Einfluss der innovativen Darreichungsform deutlich, da der Foodeffekt für gewöhnlich eine stoffbasierte Eigenschaft ist.

Abweichende Zeit bis zum Steady State

Ein weiteres Indiz für die abweichende Bioverfügbarkeit findet sich in den unterschiedlichen Zeiten bis zum Erreichen des Steady State. So sind hier bei Preg. IR lediglich 24 – 28 h notwendig, wo hingegen es bei Pregabalin Aristo retard 72 – 96 h sind.^{1,4} Dieser Zeit-

⁵ Center For Drug Evaluation And Research (2016): Lyrica CR ClinPharm CPB review - AN 209501Orig1s000 (URL: 209501Orig1s000ClinPharmR.pdf (fda.gov))

unterscheid ist bei Produkten, die denselben Wirkstoff enthalten, ein sehr guter Indikator für den großen Einfluss der Galenik auf die Pharmakokinetik, da die Zeit zum Steady State im Normalfall in einem direkten Zusammenhang zur Halbwertszeit steht und weitestgehend als Wirkstoffkonstante gesehen werden kann.

Mündlichen Anhörung

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde vom Stellungnehmer ergänzend auf eine neu veröffentlichte Studie von K. H. Joungh et al. 2024. verwiesen und zur Verfügung gestellt. In der Studie sei ebenfalls ein retardiertes Pregabalin-Präparat im Vergleich zu einem schnellfreisetzenenden Pregabalin-Präparat untersucht worden. In dieser Studie sei vor allem der sekundäre Endpunkt bzgl. des Einsatzes von Notfallmedikationen zu berücksichtigen. Hier sei unter anderem gezeigt worden, dass die Durchbruchschmerzen seltener aufgetreten seien und die mit Retardpräparaten behandelten Patienten selten eine Notfallmedikation brauchten. Zudem wurde auch noch eine Posterpräsentation mit Daten aus der Zulassungsstudie, welche auf dem 20. Kongress der Spanischen Schmerzgesellschaft vorgestellt wurde, ergänzend eingereicht.

Bewertung

Es handelt sich um eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 auf der Ebene derselben Wirkstoffe. Dabei sind allein unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam und damit für die Festbetragsgruppenbildung relevant sind. Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimitteln unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist (4. Kapitel § 17 der Verfo).

Unterschiedliche zur Verfügung stehende Gesamtwirkstoffmengen desselben Wirkstoffs stehen dabei einer Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V nicht entgegen. Der G-BA stellt dabei ausgehend von Sinn und Zweck einer Festbetragsgruppenbildung auf Ebene derselben Wirkstoffe bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit in erster Linie auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Die absolute Bioverfügbarkeit als maßgebliches Kriterium bezeichnet den Anteil des Wirkstoffs, der nach Verabreichung einer Zubereitung das Blutkompartiment erreicht, wobei der Vergleich mit einer intravenös gegebenen gleichen Dosis erfolgt. Diese ist zu 100 % bioverfügbar. Vor diesem Hintergrund tangiert ein Vergleich der Plasmaspiegelkonzentrationen, Applikationshäufigkeit und Wirkdauer die Fragestellung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten, wie sie § 35 Absatz 1 Satz 2 2. Halbsatz SGB V vorsieht, daher grundsätzlich nicht.

Den Fachinformationen zu Pregabalin Aristo® retard und Lyrica® Hartkapseln ist diesbezüglich folgendes zu entnehmen^{6,7}:

Lyrica® Hartkapseln:

„Bei Verabreichung an nüchterne Patienten wird Pregabalin rasch resorbiert. Sowohl nach Einmal- als auch nach Mehrfachanwendung werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 1 Stunde erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Pregabalin wird auf $\geq 90\%$ geschätzt und ist dosisunabhängig. Nach wiederholter Anwendung wird der Steady State innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht.“

6 Fachinformation: Pregabalin Aristo retard, Stand Januar 2024

7 Fachinformation: Lyrica® Hartkapseln, Stand Februar 2024

Pregabalin Aristo® retard:

„Retardiertes Pregabalin, das einmal täglich nach dem Abendessen eingenommen wird, hat eine vergleichbare AUC und eine niedrigere C_{max} als eine vergleichbare Dosis Pregabalin (Tabelle 4).

[...]

Tabelle 4: Pharmakokinetik im Steady State für retardiertes Pregabalin 330 mg (einmal täglich) und Pregabalin 150 mg (zweimal täglich)

	Retardiertes Pregabalin einmal täglich	Pregabalin zweimal täglich
N	16	16
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	3 851,11	4 066,97
$T_{max,ss}$ (h)	12,0 (5,0 – 14,0)	3,0 (1,25 – 4,00)
$AUC_{tau,ss}$ (ng h/ml)	59 501,12	58 196,62

Hinweis: Geometrisches Mittel (%CV) für $AUC_{tau,ss}$, $C_{max,ss}$, Median (Spanne) für $T_{max,ss}$. $AUC_{tau,ss}$ =Bereich unter der Kurve beim Dosierungsintervall im Steady State: zweimal täglich= alle 12 Stunden; $C_{max,ss}$ =Spitzenkonzentration im Steady State; N=Anzahl von Probanden; $T_{max,ss}$ =Zeit bis zu den Spitzenkonzentrationen.“

Weitere Angaben zur absoluten Bioverfügbarkeit sind der Fachinformation zu Pregabalin Aristo® retard nicht zu entnehmen. Auch wenn sich hier Unterschiede in der absoluten Bioverfügbarkeit ergeben sollten, gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass sich die absoluten Bioverfügbarkeiten in einem für die Therapie bedeutsamen Maß unterscheiden, also eines der Arzneimittel für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar machen.

Der Fachinformation zu Pregabalin Aristo® retard ist diesbezüglich folgendes zu entnehmen:

„Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neuropathische Schmerzen

Die Wirksamkeit konnte in Studien bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und nach Rückenmarkverletzung gezeigt werden. In anderen Modellen zum neuropathischen Schmerz wurde die Wirksamkeit nicht untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von retardiertem Pregabalin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Double-Dummy-, Mehrfachdosis-, multizentrischen, dreiarmligen Parallelstudie nachgewiesen. Dabei wurden Pregabalin Retardtabletten (Prüfpräparat) mit Placebo und dem Referenzarzneimittel Pregabalin Hartkapseln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bei 453 erwachsenen Patienten mit diabetischer peripherer Neuropathie verglichen.

[...]

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des mittleren wöchentlichen Schmerzpunktwertes vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung. Der Mittelwert $\pm$ SD der Veränderung des mittleren wöchentlichen Schmerzwertes vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung betrug in der Test-, Referenz- und Placebogruppe – 3,43, – 3,49 bzw. – 3,04. Die beobachtete Reduktion des mittleren wöchentlichen Schmerzpunktwerts war vergleichbar zwischen der Gruppe mit den Pregabalin Retardtabletten und der Gruppe mit dem Referenzarzneimittel. Sowohl für das Prüf- als auch für das Vergleichspräparat wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt.“

Auch die vom Stellungnehmer vorgelegten unveröffentlichten Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit, auf dessen Ergebnisse auch in der Fachinformation und im

Public Assessment Report Bezug genommen werden, führen zu keinem anderen Ergebnis.^{8,9,10} Im Gegenteil zeigen die Studien, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Pregabalin vergleichbar sind. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine Erhaltungstherapie handelt und der Wirkstoff im Steady State vorliegt.

Zusammenfassend erweisen sich die einbezogenen Arzneimittel weder generell noch in bestimmten Konstellationen als für die ärztliche Therapie unverzichtbar. Die betroffenen Präparate sind daher im Grundsatz – jedenfalls nach intraindividuelle Anpassung der Therapie – ersetzbar und damit therapeutisch gleichwertig.

Unbenommen davon ist auch noch darauf hinzuweisen, dass das Vorliegen einer bezugnehmenden Zulassung und die damit attestierte Bioäquivalenz ein hinreichendes, aber kein notwendiges Kriterium für eine vergleichbare Bioverfügbarkeit zweier Fertigarzneimittel ist. Folglich ist eine bezugnehmende Zulassung auch keine Voraussetzung für die Festbetragsgruppenbildung.

Bei der nachgereichten Studie K. H. Joungh et al. 2024 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-4-Studie zum Vergleich von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR) gegenüber Pregabalin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (SR) zur Behandlung von durch Typ-2-Diabetes verursachten peripheren neuropathischen Schmerzen. Insgesamt wurden 130 Personen in die Studie eingeschlossen, 65 in der IR-Gruppe und 65 in der SR-Gruppe. Die Behandlung erfolgte acht Wochen.

Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis, dass SR-Pregabalin dem IR-Pregabalin nicht unterlegen ist, was anhand der Veränderung des VAS-Schmerzwertes am Ende der Behandlung beurteilt wurde. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehörten die Veränderung des EuroQoL-5-Dimensionen-3-Niveaus (EQ-5D-3L), (Gesamt)einschätzung der Veränderungen (durch den Patienten, PGIC), der Gesamteindruck der Veränderung von klinischen Symptomen (CGIC), die Veränderung von Schlafstörungen (DSIS) und die Veränderung der Morisky-Medication-Adherence-Scale-8-Werte (MMAS-8) nach acht Behandlungswochen im Vergleich zum Ausgangswert. Darüber hinaus wurden die Verwendung und die Einnahmehäufigkeit von Notfallmedikamenten nach 8 Behandlungswochen im Vergleich zum Ausgangswert analysiert.

Insgesamt haben die Ergebnisse gezeigt, dass SR-Pregabalin gegenüber IR-Pregabalin nicht unterlegen war. Darüber hinaus wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Für alle erhobenen sekundären Endpunkte, darunter EQ-5D-3L, PGIC, CGIC, MMAS-8 und DSIS, wurden nach 8-wöchiger Behandlung sowohl in der SR- als auch in der IR-Pregabalin-Gruppe verbesserte Gesamtwerte im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Diese Verbesserung der Werte war jedoch zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Mit Bezug auf den Einsatz von Notfallmedikamenten wurde zwar eine vermehrte Einnahme in der IR-Pregabalin-Gruppe beobachtet, aber dieser Unterschied war während der gesamten Studiendauer zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant.

8 BioPharma Services Inc. (2019): Studienbericht: A Single- and Multiple-Dose, Randomized, Open-Label, Crossover, Pilot, Comparative Bioavailability Study of Pregabalin 330 mg Controlled Release Tablets (Alvogen EU) and Lyrica® 150 mg Immediate Release Hard Capsules (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH) in Healthy Volunteers (**unveröffentlichte Studie**)

9 Cliantha Research (2022): Studienbericht: A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Multiple Dose, Multicentre, Three-Arm, Parallel Study to Compare the Efficacy and Safety of Pregabalin ER Tablet of Alvogen Malta (Out-Licensing) Ltd. to Placebo and Lyrica® (Pregabalin) Hard Capsule of Pfizer in Subjects with Diabetic Peripheral Neuropathy (**unveröffentlichte Studie**)

10 Public Assessment Report abrufbar auf der Internetseite der Heads of Medicines Agencies (HMA) <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=Pregabalin%20Aristo> (Stand: 07.10.2024)

Eine weitergehende methodische Bewertung der Studie hat an dieser Stelle nicht stattgefunden, es ist jedoch anzumerken, dass das Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns insgesamt als hoch eingestuft wird.

Auch hier zeigt sich, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit der jeweiligen Darreichungsformen mit dem Wirkstoff Pregabalin vergleichbar sind. Eine Berücksichtigung der Studienergebnisse führt ungeachtet des Verzerrungspotentials somit zu keinem anderen Ergebnis.

2. Einwand: Bedeutung der Retardierung in der Schmerztherapie

Aristo Pharma GmbH

[...] Pregabalin Aristo® retard ist ein Schmerzmittel, das zum ersten Mal die Möglichkeit einer langwirksamen retardierten Therapie mit Gabapentinoiden in Deutschland eröffnet. Bei vielen Schmerzmitteln, insbesondere bei solchen, die ebenso wie Pregabalin ein erhöhtes Abhängigkeitsrisiko besitzen, wird seit Jahrzehnten zwischen einer mit Retardprodukten durchgeführten Basis- bzw. Dauertherapie und einer Akuttherapie (z.B. Durchbruchschmerzen, Schmerzspitzen) unterschieden.

Diese wichtige Unterscheidung hatte der G-BA in der Vergangenheit bei vielen Entscheidungen bereits Rechnung getragen.

Die Differenzierung in schnell freisetzende Medikamente und langsam wirkende Arzneiformen, die für stabilere Wirkstoffspiegel sorgen, ist nicht nur auf die Prävention von Sucht und Abhängigkeit zurückzuführen, sondern hilft auch dabei, die Verträglichkeit sowie die Adhärenz zu steigern. Insbesondere bei der Therapie von (oft) chronischen neuropathischen Schmerzen spielt die Verbesserung der Lebensqualität eine zentrale Rolle als Therapieziel. Eine geringere Tablettenlast und bessere Verträglichkeit, die in der Regel mit weniger schwankenden Plasmaspiegeln einhergeht, ist hierbei maßgeblich für das Erreichen dieser Kernziele.

Pregabalin Aristo® retard hat durch seine einzigartige Galenik eine Sonderstellung in der Therapie von neuropathischen Schmerzen und sollte daher nicht in eine Festbetragsgruppe mit Preg. IR einsortiert werden.

Retardiertes Pregabalin als Schmerzmittel

PREGABALIN Aristo® retard ist anders als Preg. IR ausschließlich für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen zugelassen und wurde speziell für diese Anwendung entwickelt und ist zur Behandlung dieser Indikation nicht nur besonders gut geeignet, sondern bietet darüber hinaus alle Vorteile einer Einmalgabe. Es sollte daher auch als Schmerzmittel bewertet werden.

Preg. IR wurde hingegen ursprünglich als Antikonvulsivum zugelassen und erhielt später eine Indikationserweiterung für die Schmerzbehandlung sowie für die Therapie von generalisierten Angststörungen.

Therapie von Schmerzen

Generell werden im Rahmen einer Langzeittherapie chronischer Schmerzen bevorzugt Retardformen eingesetzt (zum Beispiel bei: Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Tilidin), um einen konstanten Wirkstoffspiegel aufrecht zu erhalten und so u. a. die Häufigkeit von Schmerzspitzen bzw. Durchbruchschmerzen zu vermindern und eine oft bessere Verträglichkeit zu gewährleisten.¹¹ Normal bzw. schnellfreisetzende Formulierungen werden dagegen für eine

11 DEGAM (2023) Chronischer nicht tumorbedingter Schmerz – Erläuterungen und Implementierungshilfen [Zugriff: Mai 2024] URL: 053-036l_S1_Chronischer_Schmerz_2023-12.pdf (awmf.org)

Dosistitration und als Zusatzmedikation bei akuten Schmerzspitzen oder für sehr kurze Therapiezeiten genutzt.

Eben dieses Prinzip kann auch auf die Therapie mit Pregabalin übertragen werden. So ist davon auszugehen, dass die neue retardierte Arzneiform eine bedeutende Rolle in der Basistherapie der neuropathischen Schmerzen einnehmen wird. Bisher mussten Patienten mangels einer Alternative mit unretardierten Gabapentinoiden behandelt werden. Preg. IR hingegen wird zukünftig vorrangig als Antikovsky und bei Angststörungen weiter von Bedeutung sein.

Adhärenz der Schmerzpatienten

Es ist seit langem bekannt, dass die Reduktion der einzunehmenden Tabletten einen positiven Einfluss auf die Adhärenz der Patienten haben kann.¹² Gerade in der Therapie von Schmerzen ist es wichtig, Dosierungen akkurat einzuhalten, um ein Therapieversagen zu verhindern. Vergessene Einnahmen führen zu einem stärkeren Schmerzaufkommen. Um diese Schmerzen zu behandeln, genügt das Nachholen der Dosierung oft nicht aus und es sind zusätzliche akute Medikationen notwendig. Durch diese zusätzliche Gabe wird der geplante Ablauf der Basismedikation gestört (höhere Plasmaspiegel), wenn der Patient die nächste Folgedosis einnimmt. So kann eine vergessene Einnahme den Therapieerfolg bereits gefährden. Solche Therapielücken können der Auslöser von Durchbruchschmerzen und Schmerzspitzen sein und können in der Folge zu einer Über- bzw. Fehldosierung führen.

Eine korrekt eingenommene Basismedikation kann so helfen, den Therapieerfolg zu sichern und Schmerzspitzen vermeiden.

PREGABALIN Aristo® retard besitzt für die Therapie bedeutsame Unterschiede zu schnell-freisetzendem Pregabalin aufgrund des konstanteren Wirkstoffspiegels und der gleichmäßigeren Schmerzreduktion sowie geringerer Einnahmehäufigkeit.

Bedeutung der Dosierung für die Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen

Die Dosierhäufigkeit hat für viele Therapien eine besondere Bedeutung, da hier große Verbesserungen bei der Adhärenz möglich sind. Jedoch muss hervorgehoben werden, dass die Einnahmehäufigkeit (unabhängig vom Wirkstoff) bei der Therapie von neuropathischen Schmerzen eine besondere Rolle spielt, die sich in den in der Leitlinie formulierten Behandlungszielen widerspiegelt. Die Leitlinie nennt u.a. „die Verbesserung der Lebensqualität“ und die „Erhaltung der sozialen Aktivitäten und des sozialen Beziehungsgefüges“ als zentrale Ziele.¹³

Es ist sehr nachvollziehbar, dass die Reduktion der einzunehmenden Tabletten einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hat, da es den Patienten von der Last einer komplizierten Dosierung befreit und es zudem erleichtert wird, seine sozialen Kontakte zu pflegen. Nicht zuletzt wird dieser Effekt durch die Wahrnehmung des Patienten „weniger krank“ zu sein, wenn er weniger Tabletten einnehmen muss, verstärkt.

PREGABALIN Aristo® retard ist auf Grund seiner einmal täglichen Dosierung in besonderem Maße dazu geeignet, die Therapieziele bei älteren Patienten, die eine Polymedikation benötigen, zu erreichen.

Konformität zu anderer Festbetragsgruppen

Auch bei anderen Schmerzmedikamenten hatte der G-BA in der Vergangenheit getrennte Gruppen gebildet. So wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Gruppenbildung

12 DIMDI - Vitali Gorennoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen (2007): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg URL: Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg (dimdi.de)

13 Schlereth T. et al. (2019): Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie. [Zugriff: Mai 2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-114l_S2k_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen_2022-06.pdf

Tilidin mit Zusatz Naloxon darauf hingewiesen, dass retardierte und nichtretardierte Darreichungsformen in der Schmerztherapie unterschiedliche Zielsetzungen verfolgen und daher nicht beliebig austauschbar sind.¹⁴ [Der G-BA folgte dieser Argumentation und änderte seinen Vorschlag zur Festbetragsgruppenbildung dahingehend.

Ein weiterer Hinweis für die Unverzichtbarkeit und Bedeutsamkeit von retardierten Formulierungen in der Schmerztherapie zeigt der Blick auf andere bestehende Festbetragsgruppen für Arzneimittel mit der Indikation Schmerz. So bestehen für die Wirkstoffe Oxycodon, Tramadol, Ibuprofen und Diclofenac ebenfalls zwei getrennte Festbetragsgruppen für die retardierte und schnellfreisetzende Formulierung.¹⁵

Im Fall von anderen, weiteren wichtigen Schmerzmedikationen wie Morphin und Hydromorphon wurden keine Gruppen für die schnellfreisetzenden Formen gebildet bzw. sind diese nicht in die bestehenden Festbetragsgruppen einsortiert worden (ebenfalls keine gemeinsame Gruppe).¹⁵

Auch im Fall von Carbamazepin entschied sich der G-BA für getrennte Gruppen. Dieser Wirkstoff ist ebenso wie Preg. IR für die Behandlung der Epilepsie und für die Behandlung von verschiedenen Schmerzzuständen zugelassen.^{15, 16}

Pro Generika

Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Pregabalin kommen eine zentrale Rolle in der Therapie der zentralen neuropathischen Schmerzen zu. Neben Pregabalin kann gemäß S2K-Leitlinie auch Gabapentin als Wirkstoff erster Wahl zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden.¹⁷ Allerdings ist Gabapentin laut Angaben in der Fachinformation aktuell nur für die peripheren neuropathischen Schmerzen zugelassen, während Pregabalin auch für die zentralen neuropathischen Schmerzen anwendbar ist.

In der Leitlinie findet sich der Hinweis, dass die zentralen neuropathischen Schmerzen häufig schwieriger zu behandeln sind. Pregabalin hat damit eine solitäre Stellung in der Therapie der zentralen neuropathischen Schmerzen. Die Therapie sollte individuell bei jedem Patienten erfolgen, je nach Wirkung und Nebenwirkungen. Hier stellt Pregabalin in retardierter Form einen wichtigen Baustein dar, der auch Patienten eine adäquate Therapie ermöglicht, die Pregabalin in schnellfreisetzender Form nicht vertragen.

Retardformulierungen sind ein wichtiges Element in der Therapie chronischer Schmerzen und eine Weiterentwicklung. Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass sie sich positiv auf Variablen wie Lebensqualität (ein zentraler Therapieendpunkt bei Schmerzpatienten), Entzugssymptome, Abhängigkeitsentwicklung und die Einnahme zusätzlicher Medikamente etwa zur Behandlung von Durchbruchsschmerzen auswirken. In der Regel wird ein Retard-Medikament als Grundabdeckung gegeben und durch schneller wirksame Medikamente ersetzt.

Für Schmerztherapiekonzepte, die auf einem Basiswirkspiegel und der zusätzlichen Abdeckung von Schmerzspitzen beruhen, ist die Senkung der Einnahmehäufigkeit sowohl ein wichtiges Element der Lebensqualität als auch wichtig für die Therapietreue („Adhärenz“/ Compliance)¹⁸ der oft in ihrer Vitalität beeinträchtigten oder von fremder Hilfe zur Medikation abhängigen Patienten.

14 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2007): Festbetragsgruppenbildung Tilidin mit Zusatz Naloxon, Gruppe 1, in Stufe 1 [Zugriff: Mai 2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-376/2007-04-19-AMR2-Tilidin_TrGr.pdf.

15 GKV-SV (01.04.2024): Festbeträge und Zuzahlungsfreistellungsgrenzen - Festbetragslinien für bekannte Wirkstärken-Packungsgrößen Kombinationen für alle Festbetragsgruppen nach § 3 URL: Linien_20240401 (gkv-spitzenverband.de)

16 Aristo Pharma GmbH (2024): Carbamazepin Aristo 300 mg/- 600 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: Mai 2024]. URL: Carbamazepin Aristo 300/600 mg Retardtabletten (srz.de)

17 Schlereth T. et al., Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 13.05.2024)

18 Moon SJ et al.: Pharmacokinetics of a New, Once-Daily, Sustained-release Pregabalin Tablet in Healthy Male Volunteers, Clin Ther. 2021 Aug;43(8):1381-1391.e1.

Die gleichmäßigeren Plasmaspiegel können sich zudem günstig auf das Therapieziel der Basisabdeckung auswirken.

Würdigung von Weiterentwicklungen mit neuen Darreichungsformen zur verbesserten Versorgung von Patienten

Seit Februar 2024 liegt mit Markteinführung von Pregabalin Aristo retard eine neue galenische Darreichungsform vor, die für sich genommen eine Innovation darstellt.

Die Retardtabletten bieten Patienten und den Behandlern den Vorteil, dass sie nur einmal täglich anzuwenden sind,¹⁹ während bei den nicht-retardierten, aktuell festbetragsgeregelten Fertigarzneimitteln, eine tägliche Mehrfachgabe aus 2 bis 3 Einzeldosen zur Behandlung erforderlich ist.^{20,21,22}

Die unterschiedliche Anwendungshäufigkeit ist auf die Galenik zurückzuführen, die günstige Effekte auf die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit hat (z. B. qualitative Form der Dosis-Wirkungskurve)^{19,20}

Gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 Halbsatz 2 SGB V sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel bei der Gruppenbildung zu berücksichtigen, sofern diese für die Therapie bedeutsam sind.

Die Verkürzung der Pharmakokinetik auf die Bioverfügbarkeit wird den besonderen Verhältnissen bei Retard-Medikamenten nicht gerecht. Bei der vorliegenden Fragestellung einer Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe der Stufe 1 sind auch Aspekte wie der qualitative Verlauf (Zeit-Wirkstoffkurve) zu berücksichtigen.

Retardiertes Pregabalin erzeugt eine breite, glockenförmige Tageskurve (Konzentration/Zeit), während die zweimal tägliche Gabe des nativen Medikaments zwei Spitzen erzeugt²³

Auch wenn es sich in der Festbetragsgruppe um wirkstoffgleiche Arzneimittel handelt und die gesetzlichen Regelungen nach § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V in Verbindung mit der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel, § 24 Absatz 1 Satz 2 VerfO) keine Anwendung finden, sollten auch Arzneimittel in Gruppen der Stufe 1 gewährleisten, dass Therapiemöglichkeiten nicht eingeschränkt werden und notwendige Versorgungsalternativen zur Verfügung stehen.

Dies bezieht ein, dass für alle Festbetragsstufen unterschiedliche Galeniken, insbesondere Darreichungsformen, Bioverfügbarkeiten oder Wirkstärken zu berücksichtigen sind, sofern sie für die Therapie oder für die Lebensqualität der Patienten bedeutsam sind.

Für die geplante Änderung der Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 hat die Berechnung ergeben, dass die Retardtabletten nicht zum Festbetrag verfügbar wären. Diese Fertigarzneimittel sind über die neue Galenik, Darreichungsform und Wirkstärke therapie-relevant. Patienten, die eine Polymedikation benötigen, wie sie sehr oft bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen notwendig ist, können mit einer täglichen Einmalgabe besser behandelt werden.

Bewertung:

Nach der Gesetzessystematik erfolgt bei der Stufe 1 die Gruppenbildung auf der Ebene der selben Wirkstoffe. Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 daher grundsätzlich nicht zu berücksichtigen.

19 Fachinformation Pregabalin Aristo retard, Stand Januar 2024

20 Fachinformation Lyrica® Hartkapseln, Stand Februar 2024

21 Fachinformation PregaTab® Tabletten, Stand Januar 2024

22 Fachinformation Lyrica® 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen, Stand Dezember 2023

23 Chew Marci L. et al.: Pregabalin controlled-release pharmacokinetics in healthy volunteers: analysis of four multiple-dose randomized clinical pharmacology studies, Clin Drug Investig. 2014 Sep;34(9):627-37.

Gemäß 4. Kapitel, § 17 Verfo sind bei Festbetragsgruppen der Stufe 1 für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten zu berücksichtigen. Bei den von der vorliegenden Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln bestehen keine für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeiten. Zur Bioverfügbarkeit siehe Bewertung zu Einwand 1.

Eine Differenzierung von Darreichungsformen erfolgt bei der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 grundsätzlich nicht, soweit keine für die Therapie bedeutsamen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit vorliegen. Daher können verschiedene Darreichungsformen aufgrund des Gruppenbildungsmerkmals der Wirkstoffgleichheit zusammengefasst werden, während der konkrete Zuschnitt der Festbetragsgruppen unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben in der Gestaltungsfreiheit des G-BA liegt. Darüber hinaus erlaubt die arzneimittelrechtliche Zulassung von Pregabalin Aristo® retard keinen Rückschluss darauf, dass dieses Arzneimittel im Vergleich zu den pregabalinhaltigen Arzneimitteln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in der Therapie neuropathischer Schmerzen abweichend angewandt würde und es aus diesem Grund nicht in die Gruppe einzugruppieren wäre.

Da bis vor kurzem keine Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung für Pregabalin im deutschen Markt verfügbar waren, lassen sich aus der, vom Stellungnehmer angeführten, S2k Leitlinie von 2019, dahingehend auch keine Hinweise auf für die Therapie bedeutsame Unterschiede für die Behandlung neuropathischer Schmerzen ableiten. Vielmehr zeigt die Leitlinie, dass die schnell freisetzenden Darreichungsformen von Pregabalin eine adäquate Behandlungsoption für die Behandlung neuropathischer Schmerzen sind und somit als Erstlinientherapie empfohlen werden.

Ungeachtet dessen, dass für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 eine therapie-relevant unterschiedliche Bioverfügbarkeit das maßgebliche Prüfkriterium ist, bleibt auch bezüglich der angeführten Unterschiede im Plasmaspiegelverlauf offen, ob und in welchem Maße sich diese auf die Therapie auswirken. Auch ist die Wirksamkeit von Pregabalin bei neuropathischen Schmerzen generell intraindividuell unterschiedlich und weniger durch die Freisetzungsprofile der Arzneimittel geprägt. Wie bereits von den Stellungnehmern selbst angeführt, ist bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen notwendig. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Bezugnehmend auf die vom Stellungnehmer angeführte Berechnung, ob die Retardtabletten zum Festbetrag verfügbar wären, ist zu entgegnen, dass die Sicherstellung einer für die Therapie hinreichenden Arzneimittelauswahl nur so weit wie möglich zu erfolgen hat und auch dazu führen kann, dass lediglich ein einziges therapiegerechtes Arzneimittel zum Festbetrag zur Verfügung steht (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 89). Insofern lässt sich kein Anspruch dahingehend ableiten, dass alle Darreichungsformen zum Festbetrag zur Verfügung stehen müssen. Unbenommen davon stehen innerhalb der Festbetragsgruppe Alternativen zur Verfügung.

Im Übrigen ist die Festbetragsfestsetzung nicht Gegenstand des vorliegenden Verfahrens.

3. Einwand: Therapierelevanz für besondere Patientengruppen

3.1. Ältere und multimorbide Patienten

Aristo Pharma GmbH

Für ältere oft multimorbide Patienten ergibt sich durch PREGABALIN Aristo® retard eine Erleichterung im Alltag, da die einmal tägliche Einnahme ausreicht und so, wie im Abschnitt

„2e. Adhärenz der Schmerzpatienten“ beschrieben, die Adhärenz und Compliance verbessert werden kann. Für diese Patienten ist es unverzichtbar, die Anzahl der Tabletteneinnahmen nach Möglichkeit zu reduzieren.

Insbesondere ältere Patienten müssen eine Vielzahl an weiteren Arzneimitteln einnehmen (Polypharmakotherapie), sodass das Risiko einer Fehlmedikation sehr hoch ist.²⁴ Neuropathische Schmerzen sind dabei häufig eine von mehreren Erkrankungen, unter denen die Patienten leiden. Nicht zuletzt sind neuropathische Schmerzen oft die Folge anderer chronischer Krankheiten wie z.B. Diabetes Mellitus bzw. ist es nicht selten, dass Arzneimittelkombinationen zum Einsatz kommen, um die Schmerzzustände adäquat zu behandeln.

Zudem bietet Pregabalin Aristo® retard eine wertvolle Therapiealternative für Ältere. Die Leitlinie für neuropathische Schmerzen empfiehlt als Erstlinientherapiesubstanzen Gabapentinoide (Pregabalin und Gabapentin), Duloxetin und Trizyklische Antidepressiva (vor allem Amitriptylin).¹³

Gabapentin und Pregabalin müssen aktuell noch mehrmals am Tag eingenommen werden und stellen somit eine erhöhte Anforderung an die Compliance und Adhärenz des Patienten.

Duloxetin ist lediglich für die diabetische Polyneuropathie zugelassen und entfällt daher für viele Patienten, die an anderen Schmerzformen leiden. Zudem weist Duloxetin auf Grund seines Metabolismus ein erhöhtes Interaktionspotenzial mit u.a. MAO-Hemmern (Medikamente die vor allem bei der Behandlung von Depressionen und Parkinson zum Einsatz kommen) und CYP1A2 – Inhibitoren (u.a. Antibiotika wie Ciprofloxacin oder das Antidepressivum Fluvoxamin) auf ²⁵, was den Einsatz insbesondere bei Patienten erschwert, die eine Polymedikation benötigen. Zudem wird der Duloxetin Plasmaspiegel durch das Rauchen von Zigaretten beeinflusst (Reduktion der Plasmaspiegel um nahezu 50 %), was den Einsatz bei Rauchern ebenfalls behindert.²⁵

Trizyklische Antidepressiva (vor allem Amitriptylin) ist eine Wirkstoffklasse die auf Grund des Nebenwirkungsprofils (anticholinerge Effekte) nicht für ältere Patienten empfohlen wird. Dieser wichtige Hinweis findet sich unter anderem auf der Priscus Liste.²⁶

Somit bietet nur PREGABALIN Aristo® retard als einziges Produkt die Kombination aus einer indikationsgetreuen und leicht umsetzbaren Therapie, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit sowie geringem Interaktionspotenzial (keine Metabolisierung^{1,4}) und höchstem Empfehlungsgrad. Dies gilt in besonderem Maße für die Behandlung von älteren, multimorbiden Patienten.

Prof. Dr. med. Ralf Baron und Prof. Dr. med. Rainer Freynhagen

Substanzprofil

Pregabalin IR ist ein Arzneistoff, der seit 2004 in Deutschland verfügbar ist und vor allem in der Indikation zentraler und peripherer neuropathischer Schmerz eingesetzt wird (Freynhagen. R. et al, 2005; Baron, R. et al, 2010; Tesfaye S. et al, 2013; Freynhagen. R. et al, 2019). Aufgrund guter Wirksamkeit und geringer Medikamenteninteraktionen gilt Pregabalin in sämtlichen internationalen Therapieleitlinien seit langem als eine der wenigen verfügbaren Erstliniensubstanzen zur Behandlung sämtlicher neuropathischer Schmerzen (Finnerup et al, 2015, Schlereth T. et al., 2019; Mallick-Searle T et al, 2024). Darüber hinaus findet Pregabalin indikationsgerecht Anwendung zur Therapie der Epilepsie und generalisierten Angststörungen. Pregabalin hat analgetische, antikonvulsive, anxiolytische und sedierende Wirkungen, deren Mechanismus im Detail bis zum heutigen Datum nicht final geklärt ist.

24Daniel S. Budnitz (2011): Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans URL: [Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans \(nejm.org\)](https://www.nejm.org)

25 Lilly Deutschland GmbH (06.2020): Duloxetin Lilly 30 mg/60 mg Fachinformation URL: [Duloxetin Lilly \(fachinfo.de\)](https://www.fachinfo.de)

26 Priscus [Zugriff Mai 2024] URL: [PRISCUS 2_Liste_\(in DE nicht verfügbar separates Blatt\)_20221113 \(priscus2-0.de\)](https://www.priscus2.de)

[...]

Wir möchten im folgenden nur auf einige wesentliche Punkte eingehen, die für uns als Wissenschaftler und Kliniker die Unterschiede beider Arzneimittel verdeutlichen. Medikamente mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (IR) dienen in erster Linie einer Dosistitration und als Zusatzmedikation bei Schmerzspitzen. Dagegen werden in der Langzeittherapie chronischer Schmerzen wenn vorhanden bevorzugt Retardformulierungen oder langwirksame transdermale Formulierungen eingesetzt. Retardkapseln und -tabletten haben in den letzten Jahrzehnten – analog zur Optimierung der pharmazeutischen Technologie – ihre Marktanteile stetig ausbauen können. Die langanhaltende, gleichbleibend starke Wirkung und das verlängerte Dosierungsintervall sind Vorteile, die mittlerweile bei einer Vielzahl von Medikamenten und Erkrankungen beinahe unverzichtbar geworden sind. Typische Anwendungsbeispiele für Retardmedikamente sind Blutdruck regulierende Arzneimittel, Hormonpräparate, Antidepressiva, stark wirksame Analgetika (vor allem Opioide), Antikonvulsiva/Antiepileptika. Die Nutzung einer retardierten Pregabalin Formulierung war leider bis zum heutigen Zeitpunkt auf dem deutschen Markt nicht möglich, wobei es große und spezielle Patientengruppen gibt, die gerade davon profitieren könnten.

Ältere und multimorbide Patienten

Gemäß GBA vom 22.11.2019 wird „der Altersgipfel in der Prävalenz neuropathischer Schmerzen weltweit mit 50–64 Jahren angegeben. Pregabalin wird in Deutschland zu 90% in der Indikation neuropathischer Schmerz verordnet. ...Dies unterstreicht die Sonderstellung von Pregabalin für die Therapie älterer Patienten – auch innerhalb desselben Indikationsgebietes ... Pregabalin wird folgerichtig weit überdurchschnittlich oft bei älteren Patienten eingesetzt. So ergab eine Studie im Vereinigten Königreich, dass 48% der allgemeinärztlichen Patienten zum Zeitpunkt der Neueinstellung auf Pregabalin wegen neuropathischer Schmerzen bereits ≥ 65 Jahre alt waren ... Ein vergleichbar hoher Anteil älterer Pregabalin-Patienten ist auch für Deutschland anzunehmen. Dies wird u.a. durch den mit zunehmendem Alter ansteigenden relativen Gesamtkostenanteil von Pregabalin in der Arzneimittelversorgung deutlich“. [Zitiert aus: Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Pregabalin), Seite 21 und 22].

Unabhängig von der Art der Freigabe zeichnen sich alle retardierten Arzneimittel durch einen zentralen Vorteil aus: Sie verhindern, dass der Körper die gesamte Wirkstoffdosis auf einmal aufnehmen muss und es somit zu Konzentrationsspitzen kommt. Gerade bei einer Dauermedikation ist dies ein nicht zu unterschätzender Vorteil. Gut Ding hat Weile – das gilt auch für Retard-Tabletten. Bis zum Wirkeintritt benötigt der Patient etwas Geduld. Aber statt eines Auf und Abs lässt sich eine stabile, gleichbleibende Konzentration des Wirkstoffs erzielen. Das Risiko von dosis-abhängigen Nebenwirkungen verringert sich dadurch deutlich, da es zu weniger häufigen und weniger starken Plasmaschwankungen kommt. Gerade bei älteren Menschen sind dosisabhängige Nebenwirkungen wie Schwindel, Gangunsicherheit, Benommenheit und Sehstörungen die gefürchtesten Nebenwirkungen von Pregabalin IR, welche regelhaft für die oft frühzeitigen und hohen Abbruchraten des Arzneistoffs verantwortlich zeichnen. Aus Sorge vor arzneimittelinduzierten Stürzen unter Pregabalin IR sehen viele erfahrene Therapeuten sogar von einem Therapieversuch mit dieser oft dringend notwendigen Substanz ganz ab (Patienten mit Zoster, Tumoren, Polyneuropathien, Trigeminusneuralgien, ...). Diese Patienten müssen häufig langfristig leiden, ohne adäquate pharmakologische Unterstützung. Es steht aber nun anzunehmen, dass der stabilere Wirkstoffspiegel der retardierten Formulierung mit seiner langsameren zentralen Anflutung mit einer deutlich besseren Verträglichkeit einhergeht, insbesondere bei den oft ja benötigten höheren Dosierungen. So zeigen die ersten klinischen Anwendungserfahrungen der beiden Autoren an einer bereits größeren Zahl von vor allem älteren Patienten, dass die initialen zentralen Nebenwirkungen weniger zu sein scheinen und bei Aufdosierung auf höhere Dosen nicht

wesentlich zunehmen. Somit ist es mit der Retardformulierung für viele ältere oder auch arzneimittelsensitive Patienten nun scheinbar leichter möglich, höhere Dosierungen ohne bedeutende zentrale Nebenwirkungen zu erreichen. Dies wäre bei den sehr begrenzten Möglichkeiten der Therapie neuropathischer Schmerzen eine wesentliche Erweiterung des therapeutischen Armamentariums, sicher nicht nur für diese spezielle Patientengruppe.

Für Patienten, die jeden Tag mehrere Medikamente einnehmen müssen (und das sind vor allem Menschen in höherem Lebensalter), sind Retardtabletten eine sinnvolle Option. Statt mehrmals täglich muss das betreffende Medikament lediglich einmal eingenommen werden. Dadurch steigt die Bereitschaft des Patienten, die Therapie tatsächlich wie abgesprochen durchzuführen. Außerdem verringert sich die Gefahr, dass der Patient aus Versehen die Einnahme einer Dosis vergisst. Denn der große Vorteil gegenüber „klassischen“ Präparaten: man muss nicht daran denken, sein Medikament mehrmals täglich einzunehmen. Ein wichtiger Punkt auch für viele berufstätige Patienten. Ein nicht selten geäußertes Problem, welches für ältere Patienten aber nicht banal ist, sind mehrstöckige Wohnungen oder Wohnungen mit Treppenlift. Gerade hier ist die verringerte Einnahmefrequenz eine willkommene Alternative – insbesondere, wenn sich der Medikamentenschrank in einem anderen Stockwerk befindet als der gewöhnliche Aufenthaltsort des Patienten.

Retardiertes Pregabalin kann also anzunehmender Weise, anders als Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, durch Verringerung der Fluktuationen (insbesondere von hohen Plasmakonzentrationen) die Rate von unerwünschten zentralen Nebenwirkungen senken und das vermutlich auch bei höheren Dosierungen. Damit bietet sich die Chance, nun auch Patienten zu behandeln, für welche aufgrund eines hohen Sturzrisikos Pregabalin IR bis dato als kontraindiziert eingeschätzt wurde. Darüber hinaus steht zu erwarten, dass die Retardierung zu einer verbesserten Medikamentencompliance führt.

DGS

Pregabalin IR im klinischen Alltag: Im klinischen Alltag wird Pregabalin IR mindestens in der 2 x -Gabe, oft auch als 3 x -Gabe verabreicht. Die Adhärenz des Patienten in der Mehrfachgabe ist erfahrungsgemäß, zumal in der Dauertherapie, sehr unsicher. Die Mehrfachgabe ermöglicht, die antineuropathische Wirkung von Pregabalin chronoadjustiert zu nutzen.²⁷ Dies geschieht üblicherweise, in dem die schlafinduzierende Wirkung durch eine Betonung der Abendgabe genutzt wird, meist, indem 2/3 der Tagesdosis am Abend gegeben wird, 1/3 am Morgen. Diese Verteilung ermöglicht es, eine der Hauptnebenwirkungen von Pregabalin, nämlich zentral sedative Wirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Somnolenz und Verwirrtheit im Tagesverlauf zu vermeiden, um die Hauptwirkung in der Nacht zu erzielen, in der neuropathische Schmerzen für gewöhnlich häufiger und häufig vehementer auftreten als tagsüber. Die Reduktion der Dosis am Morgen und Mittag kann bei individueller Einschätzung ermöglichen, dass ein Patient Maschinen bedient oder ein Auto fährt.

Pregabalin CR im klinischen Alltag: Erwartbar ist eine Einschränkung der Fahrtüchtigkeit oder des Führens von Maschinen unter Pregabalin CR weitaus weniger wahrscheinlich, denn Wirkspiegel mit geringerer Schwankungsbreite der Wirkstoffkonzentrationen reduzieren klinisch bedeutsam mögliche zentralnervöse Nebenwirkungen von Pregabalin. Daher ist davon auszugehen, dass Pregabalin CR besonders für Personen geeignet ist, die auf ein PKW im Alltag angewiesen sind und unter Pregabalin IR nicht zum Führen eines Fahrzeugs in der Lage sind.

Schwankungen der Wirkstoffkonzentration durch Nahrungsaufnahme bei Pregabalin IR, nicht jedoch bei Pregabalin CR, sind klinisch bedeutsam, weil diese mit den genannten zentralnervösen Nebenwirkungen assoziiert sind. Pregabalin CR hat eine niedrigere C_{max} als diejenige einer Vergleichsdosis von Pregabalin IR. Dieser Befund ist Ausdruck der niedrigeren

27 Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, AWMF 030/114, Version 1.2, 2019

Schwankungsbreite von Pregabalin CR. Dieser Unterschied ist insbesondere bedeutsam für alle Patientengruppen mit erhöhter Sensitivität für zentralnervöse Nebenwirkungen: also für ältere Menschen, sowie Patienten, die andere Medikamente mit zentralnervöser Wirkung und Nebenwirkung beigebrauchen. Dies ist bei sehr vielen Patienten mit chronischen Schmerzen der Fall, weil üblicherweise verschiedene Schmerzursachen bei chronischen Schmerzen kombiniert auftreten und deshalb verschiedene Medikamentengruppen kombiniert werden müssen. Eine Kombination mit Opioiden, aber auch nichtsteroidalen Antirheumatika sowie Antidepressiva ist für viele Patienten mit chronischen Schmerzen in der Dauertherapie üblich und typisch. Gerade dann, wenn eine Kombination von Pregabalin mit Opioiden notwendig wird, ist es entscheidend, dass der Patient die Therapieanweisungen einhält, - was in der Multimedikation dauerhaft problematisch ist.

Bestimmte Patientengruppen, beispielsweise mit einer Polyneuropathie im Rahmen einer diabetischen Grunderkrankung, noch mehr solche Patienten in onkologischer Therapie, die eine chemotherapiebedingte Polyneuropathie entwickeln, ist einerseits krankheitsbedingt, andererseits therapiebedingt mit einer Einschränkung der Funktion der Bluthirnschranke zu rechnen, was sich in erhöhter Sensibilität gegenüber zentralnervös wirksamen Analgetika, wie Opioiden und Pregabalin, äußert. Diese besonders sensiblen Patientengruppen profitieren von Pregabalin in einem Steady-State mit niedrigerer Schwankungsbreite viel deutlicher im Vergleich zu einem Pregabalin-Präparat mit üblichem Freisetzungsverhalten. Mehrfachgaben bedeuten klinisch wiederholte Wirkstoff-Peaks im Tagesverlauf (mit zentralnervösen Nebenwirkungen). Therapeutische Bedingungen mit erhöhter ZNS-Sensibilität sind nicht selten, beispielhaft ist bekannt, dass bei Anwendung von Alkaloïden in der Onkologie bis zu 90 % der Patienten neuropathische Schmerzen entwickeln.²⁸ Diese Patienten profitieren klinisch bedeutsam von Pregabalin CR.

3.2. Suchtgefährdete Patienten

Aristo Pharma GmbH

Der Einsatz von Pregabalin in der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen birgt ein Suchtpotential, insbesondere bei Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit.²⁹

In der Leitlinie zur Therapie von neuropathischen Schmerzen findet sich der Hinweis, dass Patienten mit vorbestehender Substanzabhängigkeit, aufgrund der günstigeren Pharmakokinetik mit nichtlinearer Resorptionskinetik und geringerer Toxizität bei oraler Überdosierung, mit Gabapentin behandelt werden sollten.¹³ Es könnte jedoch erwartet werden, dass das retardierte Pregabalin, aufgrund des stabileren Wirkstoffspiegels und der niedrigeren maximalen Konzentration sowie des langsameren Wirkeintrittes, ein niedrigeres Suchtpotential aufweist.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt bisher:

„Pregabalin bei Patienten mit vorbestehender Substanzabhängigkeit zu vermeiden und falls die Therapie erforderlich ist, den Patienten engmaschig bezüglich Fehlgebrauch zu beobachten“.¹³

Ein besonders Risiko für eine Pregabalin assoziierte Suchterkrankung weisen laut der Leitlinie medikamentenbezogene Störungen Männer auf.³⁰ Neben dem ist eine längere Einnahme von Pregabalin, sowie dies bei der Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzen der Fall ist, ein Risikofaktor.¹³

28 Blerim, M. Cipn. Inpatients receiving 4-6 cycles of platinum based and taxane based Chemotherapy med. Scimonit 2022, Aug. 31; 28

29 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Köberle U., Stammschulte T. Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin URL:

Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (akdae.de)

30 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (2020): S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen URL: Titel der S3-LL eintragen (awmf.org)

Durch die Markteinführung von PREGABALIN Aristo® retard als erste und einzige retardierte Formulierung, wird ein Einsatz von Pregabalin für diese Patientengruppe erst möglich. Zudem profitieren insbesondere Männer mit chronischen neuropathischen Schmerzen von einer besseren Suchtprävention.

Retardierung und der Einfluss auf die Prävention von Sucht und Missbrauch

Retardierte Arzneiformen zeigen bei der Behandlung von Schmerzen nicht nur oft ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil sowie eine bessere Verträglichkeit, weshalb sie insbesondere bei chronischen Schmerzen bevorzugt eingesetzt werden, sondern stellen auch einen wichtigen Baustein bei der Vorbeugung von Sucht und Missbrauch dar.^{31,32,33} Dies gilt vor allem für Wirkstoffe, die ein hohes Sucht- und Missbrauchsrisiko haben. So wird zum Beispiel bei den Opioiden und Amphetaminen explizit auf retardierte Produkte verwiesen³⁰:

„Bei Patient*innen mit bestehendem/anamnestischen Substanzmissbrauch/-abhängigkeit und erhöhtem Risiko für nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch der Medikation sollen mit verzögerter Freisetzung (z. B. Retardpräparate) gewählt werden.“

Zum einen bewirken stabilere Wirkspiegel mit weniger steilen Plasmaspiegelverläufen und einem langsamen Anfluten des Wirkstoffes, so wie im Fall von Pregabalin Aristo® retard, weniger Suchtmechanismen, da euphorische Rauschzustände seltener auftreten. Zum anderen sind Retardtabletten auch aus Sicht von missbrauchenden Personen weniger attraktiv, da diese Arzneiformen durch z.B. Mörsern, Auskochen oder Auflösen erst aufwendig vorbehandelt werden müssen („brechen der Retardierung“), um sich überhaupt für den Abusus zu eignen.

Pregabalin ist ein Wirkstoff, der mit einem Abhängigkeitspotenzial assoziiert ist, was auch in der Fachinformation reflektiert wird⁴:

„Patienten, die mit Pregabalin behandelt werden, [...] auf Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Pregabalin, wie z. B. Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und wirkstoffsuchendes Verhalten, überwacht werden“.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) informierte bereits 2011 über die Diskussion eines möglichen Abhängigkeitspotentials durch Pregabalin^{34,35}. Als mögliche Gründe stehen die dosisabhängigen indirekten Effekte wie Entspannung und Euphorie im Raum, die nach oraler Einnahme zeitnah zu bemerken (maximale Plasmakonzentration nach 1 h⁴) sind.^{34, 35}

Bisher konnten nicht zuletzt auf Grund der kurzen Zeit im Markt und der Schwierigkeit der genauen Messbarkeit, keine umfangreichen Untersuchungen zur exakten Reduktion des Suchtpotenzials durchgeführt werden, weshalb die Fachinformation von PREGABALIN Aristo® retard (parallel zu Preg. IR) selbstverständlich Warnhinweise zu Abhängigkeiten enthält. Obwohl die Gefahr von Sucht und Missbrauch auch bei retardierten Pregabalin-Produkten nicht abschließend bewertet werden kann, ist jedoch davon auszugehen, dass eine langsam anflutende Arzneiform genau wie bei anderen Retardarzneimitteln, die Wirkstoffe mit erhöh-

31 Flaminia Coluzzi, Consalvo Mattia (2007): Chronic non-cancer pain: Focus on once-daily tramadol formulations URL: TCRM_923_Coluzzi.indd (nih.gov)

32 Eberhard Albert Lux, Marcin Janecki & Martina Alice Maritz (2014): Clinical evaluation of the first oxycodone once daily prolonged release tablet in moderate to severe chronic pain: a randomized, double-blind, multicenter, cross-over, non-inferiority study to investigate efficacy and safety in comparison with an established oxycodone twice daily prolonged release tablet URL: Full article: Clinical evaluation of the first oxycodone once daily prolonged release tablet in moderate to severe chronic pain: a randomized, double-blind, multicenter, cross-over, non-inferiority study to investigate efficacy and safety in comparison with an established oxycodone twice daily prolonged release tablet (tandfonline.com)

33 PD Dr. med. Eberhard Albert Lux, Lünen (2019): Therapie mit Opioiden bei chronischen Nichttumorschmerzen (CNTS) URL: Handout_Opiode_bei_chronischen_Nichttumorschmerzen.pdf (cme-kurs.de)

34 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2011): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica®). [Zugriff: Mai 2024]. URL:

[https://www.aerzteblatt.de/archiv/80585/Arzneimittelkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Aus-der-UAW-Datenbank-Abhaengigkeitspotenzial-von-Pregabalin-\(Lyrica-\)](https://www.aerzteblatt.de/archiv/80585/Arzneimittelkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Aus-der-UAW-Datenbank-Abhaengigkeitspotenzial-von-Pregabalin-(Lyrica-))

35 Dr. Ursula Köberle, Dr. Thomas Stammschulte, Daniela Acquarone, Prof. Dr. Udo Bonnet (2020): Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin. [Zugriff: Mai 2024]. URL:

https://www.bundesärztekammer.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20200217-Pregabalin.pdf

tem Abhängigkeitspotenzial (u.a. Opioide, Quetiapin) enthalten, einen wichtigen Beitrag zur Prävention von Missbrauch und Sucht leistet.³⁶

Zusätzlich zum sich aus der Pharmakokinetik ableitenden Präventionscharakter bietet eine einmal tägliche Gabe von Pregabalin den Patienten und auch den behandelnden Ärzten eine bessere Übersichtlichkeit im Medikationsplan, da weniger Tabletten eingenommen werden müssen und es leichter fällt, eine möglich unsachgemäße Verwendung zu entdecken. Dies gilt insbesondere dann, wenn bei Preg. IR unregelmäßige Dosierungen notwendig sind (die Fachinformation lässt Dosierungen von zwei- bis dreimal täglich zu). Hierbei können übersichtliche Dosierungen dazu beitragen, sowohl versehentliche Einnahmefehler (hierdurch kann es zu Intoxikationen und Abhängigkeit kommen) als auch möglichen bewussten Missbrauch schneller zu erkennen.

Prof. Dr. med. Ralf Baron und Prof. Dr. med. Rainer Freynhagen

Abhängigkeit von Medikamenten oder zumindest eine problematische Einnahme von Medikamenten, sind in Deutschland weit verbreitet. Der Epidemiologische Suchtsurvey (ESA), eine vom BMG alle drei Jahre geförderte bevölkerungsrepräsentative Erhebung zum Suchtmittelkonsum in Deutschland, legt nahe, dass bei 2,9 Millionen Menschen ein problematischer Medikamentenkonsum vorliegt, bei hochgerechnet 9,0 Millionen ein problematischer Alkoholkonsum. Der größte Anteil der Arzneimittelabhängigen stammt aus der Altersgruppe der über 40-Jährigen. Betroffen sind dabei eher Frauen als Männer. Häufig tritt die Medikamentenabhängigkeit zusammen mit Alkoholmissbrauch auf, sie entwickelt sich aber schneller als die Sucht nach Alkohol (ESA 2021, BMG, Stand: 5. Januar 2024; Prof. Dr. Gerd Glaeske, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen, <https://www.medikamente-und-sucht.de/behandler-und-berater/besonders-gefaehrdete-personengruppen/aeltere-menschen>).

Auf der Grundlage von Fallserien und Fallberichten gibt es für Pregabalin seit langem bereits Hinweise auf ein erhöhtes Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisiko, über welches die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bereits 2011 erstmalig informierte. In vielen solcher Fallberichte wird neben der Einnahme von Pregabalin auch der Konsum anderer Suchtstoffe beschrieben, insbesondere Opioide. Aber es gibt auch vereinzelt Berichte, bei denen eine primäre Pregabalinabhängigkeit bei Patienten ohne vorbestehende Substanzabhängigkeit beschrieben wurde. In einer publizierten Analyse von Spontanmeldungen aus der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) wurden insgesamt über 100.000 Berichte zu Pregabalin identifiziert. Etwa 7600 (6,6 %) bezogen sich auf Missbrauch, Fehlgebrauch und Abhängigkeit. Bei 10 % der Berichte wurden gleichzeitig Opioide eingenommen. Auch andere psychotrope Arzneimittel und Drogen wurden gleichzeitig angewendet. Die Autoren betonen, dass aus diesen Daten nicht das Ausmaß des Missbrauchspotenzials von Pregabalin abgeleitet werden kann. Sie gehen aber eher von einer Unterschätzung aus, da im Spontanmeldesystem die Fälle nicht systematisch erhoben werden (Chiappini S. et al. 2016, Köberle U. et al., 2020).

In epidemiologischen Studien wird die Prävalenz der Pregabalinabhängigkeit unterschiedlich eingeschätzt. Besonders gefährdet sind Patienten, die Opioide missbräuchlich anwenden. Bei diesen wird die Prävalenz einer Pregabalinabhängigkeit auf bis zu 68% geschätzt (Evoy KE, et al. 2017). Gründe für den missbräuchlichen Konsum sind unter anderem die potentiell entspannende und euphorisierende Wirkung von Pregabalin sowie die Reduktion von Entzugssymptomen. Zudem kann der Effekt anderer psychotroper Substanzen verstärkt werden (Freynhagen R., Backonja M. et al, 2016). Die als Droge konsumierten Mengen von Pregabalin entsprechen meist einem Vielfachen der therapeutischen Dosis (Pregabalin maximale

36DIMDI - Vitali Gorennoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen (2007): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg URL: Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg (dimdi.de)

Tagesdosis 600mg). In der Drogenszene werden zum Teil hohe Dosen von bis zu 7.500 mg eingenommen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011).

Gerade aber in der Schmerzmedizin und ganz besonders auch bei der Behandlung von Patienten mit neuropathischen Schmerzen, kommt es häufig zur Verwendung höherer Opioid-dosen. Damit besteht auch hier ein potentiell Risiko zumindest von Medikamenten-fehlgebrauch. Vor der Verschreibung von Pregabalin sollte das Risiko des Patienten für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, einen Missbrauch oder eine Abhängigkeit daher sorgfältig geprüft werden. Es obliegt immer natürlich der Entscheidung des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen. Bei Patienten mit aktueller vorbestehender Substanzabhängigkeit sowie bei der oben beschriebenen großen Gruppe von Risikopatienten sollte aber in der Regel die Verordnung von Pregabalin vermieden werden (Freyenhagen R, Baron R, et al, 2021).

Nur ist leider die Anwendung dieser Substanz wegen Komorbidität oder fehlender Alternativen häufig zwingend erforderlich. Die Therapie mit retardiertem Pregabalin ist daher in unseren Augen ein wichtiger neuer Baustein in der Behandlung chronisch schmerzkranker Risikopatienten. Denn ein höheres Abhängigkeitsrisiko besteht vor allem bei nicht retardierten Arzneiformen. Leitlinien gerecht sollten aus suchtmedizinischer Sicht schnell anflutende Darreichungsformen (IR) nicht zur Basisanalgesie sondern nur zur Akutbehandlung von starken Schmerzen eingesetzt werden. Retardierte Präparate sind bei einem erhöhten Risiko auf einen Substanzmissbrauch, wann immer möglich, zu bevorzugen (AWMF S3-Leitlinie Medikamenten-bezogene Störungen, Version 1.1, Stand: 14.01.2021, S. 161). Gerade hierdurch eröffnen sich also für den Kliniker neue Möglichkeiten der Therapie dieser Risikogruppen, denn es handelt es sich bei der retardierten Formel um ein völlig neues, eigenständiges Medikament mit eigenem Gefahren- und Nebenwirkungsprofil. Die langsame Aufnahme des Wirkstoffs und der spätere Wirkungseintritt (bei IR Pregabalin wird sowohl nach Einmal- als auch nach Mehrfachanwendung die maximale Plasmakonzentration bereits innerhalb von 1 Stunde erreicht), stabilere Wirkstoffspiegel und weniger hohe Cmax in Kombination mit einer längeren Tmax können darauf hinweisen, dass es Vorteile bei der Prävention von Sucht gibt. Bereits früh publizierte Daten aus unserer eigenen Arbeitsgruppe konnten belegen, dass die Wirkung von Pregabalin IR innerhalb der ersten 24 Stunden von vielen Patienten wahrgenommen wird (Freyenhagen et al., 2006). In späteren Untersuchungen an über dreizehntausend Patienten konnten wir zeigen, dass bei 1,7% als Nebenwirkung das Auftreten von Euphorie beschrieben wurde. Wir konnten diese für Missbrauch klar prädisponierende Nebenwirkung potentiell mit einem frühzeitigen analgetischen Wirkeintritt der Substanz in Verbindung bringen (Parsons B, Freyhagen R. et al, 2019). 2021 sprachen wir in einer Publikation gemeinsam mit weiteren internationalen Experten die Empfehlung aus, die Eindosierung von Pregabalin IR niedrig und langsam vorzunehmen (low and slow dosing approach), um eben solche Probleme zu minimieren (Freyenhagen R, Baron R, et al, 2021). Auch in dieser Publikation haben wir die Angst vieler Ärzte (aber auch vieler Patienten) adressiert, einen Abusus oder gar eine Abhängigkeit von Pregabalin IR zu entwickeln („A potential barrier to adherence and achieving recommended therapeutic doses is concerns regarding the risk of abuse and dependency“).

Durch retardierte Arzneimittel kann das Missbrauchspotenzial gesenkt werden – das Mittel wirkt aufgrund der Retardierung in der Regel nicht mehr berauschend, sondern nur schmerzstillend. Dies gilt insbesondere für elastische und quellende Arzneiformen, die sich darüber hinaus auch nur schwer mechanisch zerstören lassen. In der neuen Retardtablette ist Pregabalin in eine Matrix aus basischem Butylmethacrylat-Copolymer eingebettet, aus der der Wirkstoff pH-abhängig verzögert freigesetzt wird. Zusätzlich enthaltene Hypromellose als Quellstoff bewirkt, dass die Tablette im Magen verbleibt und aufschwimmt. Aus der im Magen liegenden Tablette wird kontinuierlich Pregabalin abgegeben, das dann im Dünndarm und proximalen Dickdarm resorbiert wird. Eine solche moderne Freisetzungskinetik mit langer Halbwertsdauer und nur geringen Fluktuationen der Plasmakonzentrationen bei Mehrfach-

applikation (d. h. die Schwankungen zwischen dem maximalen (C_{max}) und dem minimalen Wert (C_{min}) der Plasmakonzentrationen) bietet sich also ganz besonders an, wenn es darum geht, Risikopatienten mit größtmöglicher Sicherheit und Umsicht zu therapieren.

Nicht selten entwickelt sich ein Medikamentenfehlgebrauch bei Pregabalin IR trotz Leitlinienkonformer Therapie aber auch durch ein sogenanntes End-of-dose-failure, also den vorzeitigen Verlust der Analgesie. Zur Vermeidung dieses Problems und des damit verbundenen Risikos kann die Nutzung der neuen retardierten Pregabalin Galenik mit deklariertem 24-Stunden-Einnahmeintervall zukünftig durchaus klinisch relevant werden. Denn auch dadurch sind retardierte Formen eher dazu in der Lage Medikamentenfehlgebrauch und möglichem Missbrauch vorzubeugen. Dies gilt erfahrungsgemäß nicht nur für den Einsatz von retardierten Arzneimitteln bei Risikopatienten. Ein durch eine neue gastroretentive Arzneiform gebotenes höheres Sicherheitsprofil ist damit von großer Bedeutung für alle Patienten.

Durch eine Zusammenfassung der beiden Arzneimittel Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und Pregabalin retard in eine gemeinsame Festbetragsgruppe sehen wir die adäquate schmerzmedizinische Versorgung einiger großer und wichtiger Patientengruppen als gefährdet an. Zwangsläufig wird das Vorenthalten eines als hilfreich belegten Therapieprinzips bei vielen Betroffenen eine erhebliche Einschränkung und damit Verunsicherung zur Folge haben, denn in letzter Konsequenz würde die Einschränkung der therapeutischen Vielfalt zu einer unerwünschten Unterversorgung unserer Patienten führen. Eine vorübergehende oder auch langfristige Verschlimmerung der Schmerzen und Co-Morbiditäten unserer chronischen Schmerzpatienten ist aber ethisch nicht hinnehmbar. Insbesondere dann nicht, wenn als Gründe für das Vorenthalten eines neuen möglicherweise sehr gut funktionierenden Behandlungskonzeptes nicht medizinische sondern ökonomische Hintergründe maßgeblich sind.

DGS

Stabile Wirkstoffspiegel senken das Risiko, dass der Patient in eine Sucht oder Abhängigkeit geführt wird. Seit Jahren spielt Pregabalin IR eine Rolle im Drogenmarkt. Es ist davon auszugehen, dass Pregabalin CR, bedingt durch die Darreichungsform, deutlich weniger attraktiv für den Missbrauch sein wird. Die Darreichungsform könnte bei Patienten, die wegen einer möglichen Abhängigkeit, auch aufgrund von Medienberichten, besorgt sind, helfen, die Akzeptanz einer Therapie mit Pregabalin - als Retardtablette in 1-Mal-Gabe - zu erhöhen. Da Pregabalin in der Regel über lange Zeit, oft über Jahre, eingenommen werden muss, in der das Suchtrisiko erwartbar steigt, ist eine Sucht-prävention gerade für diese Patienten von hohem Wert.

Gesamtbeurteilung: Aufgrund ihres unterschiedlichen Freisetzungsverhaltens, im Übrigen auch aufgrund unterschiedlicher Dosiermöglichkeiten, aufgrund ihrer Unterschiede in der Nahrungsaufnahme und Wirkstoffschwankungen, sind Pregabalin IR und Pregabalin CR nicht vergleichbar, da sie trotz gleicher Wirkstoffe klinisch bedeutsame Unterschiede aufweisen.

So profitieren die folgenden Patientengruppen von einer Therapie mit Pregabalin CR in besonderem Maße bzw. wird die Therapie bei diesen Personen erst ermöglicht:

- ältere Patienten die eine Polymedikation benötigen und von einer Reduktion der Tablettenlast profitieren
- Patienten, bei denen eine Suchtgefahr oder Suchtsorge besteht: ein retardiertes Pregabalin eröffnet eine Möglichkeit, den Wirkstoff Pregabalin überhaupt als Therapiealternative zu behalten.
- besonders sensible Patienten und solche mit einer Schädigung der Bluthirnschranke, die von den stabileren und tieferen Wirkstoffspiegeln profitieren.

Bewertung

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1 und 2.

Es liegen keine Anhaltspunkte für therapierelevant unterschiedliche Bioverfügbarkeiten der von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimittel vor. Vielmehr sind anhand der Fachinformationen der einbezogenen Präparate, mit Bezug auf das Anwendungsgebiet neuropathische Schmerzen, keine Unterschiede zu erkennen, die darauf schließen lassen, dass die retardierte Darreichungsform für die Behandlung einer bestimmten Patientengruppe unverzichtbar wäre.

Der Fachinformation (Pregabalin Aristo® retard) ist lediglich zu entnehmen, dass für ältere Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion zwingend erforderlich ist. Es liegen für Pregabalin nach den Fachinformationen keine Anhaltspunkte dafür vor, dass geringfügige Änderungen der Dosis oder Konzentration des Wirkstoffes (z. B. im Plasma) zu klinisch relevanten Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen führen können. Auch finden sich in den Fachinformationen keine Hinweise, dass infolge der Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel patientenindividuell begründete relevante klinische Beeinträchtigungen auftreten können.

Die Angaben mit Bezug auf ältere Patienten und Patientinnen in den Fachinformationen sind identisch.

Pregabalin Aristo® retard und Lyrica® Hartkapseln:

„Dosierung und Art der Anwendung

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann aufgrund einer verringerten Nierenfunktion die Reduzierung der Pregabalin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 5.2).

[...]

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Benommenheit, Schläfrigkeit, Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung

Die Behandlung mit Pregabalin wurde mit dem Auftreten von Benommenheit und Schläfrigkeit in Verbindung gebracht, was bei älteren Patienten zu häufigeren sturzbedingten Verletzungen führen könnte. Nach Markteinführung wurden auch Fälle von Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistigen Beeinträchtigungen berichtet. Die Patienten sollten daher angehalten werden, sich vorsichtig zu verhalten, bis sie mit den möglichen Auswirkungen des Arzneimittels vertraut sind.“

Dass es durch einen „Präparatewechsel“ von schnell freisetzenden und langsam freisetzenden Pregabalin-haltigen Arzneimitteln zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes für bestimmte Patientengruppen kommt, lässt sich anhand der Fachinformationen nicht ableiten.

Compliance bzw. Adhärenz sind keine Prüfkriterien für die Festbetragsgruppenbildung.

Es wird nicht in Frage gestellt, dass bei älteren und multimorbiden Patientinnen und Patienten in bestimmten Fallkonstellationen individuell geprüft werden muss, welche Alternativen bei Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen bestehen. Es obliegt jedoch der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert.

Im Weiteren ist noch darauf hinzuweisen, dass die vom Stellungnehmer angeführte Passage aus dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 22. November 2019 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Pregabalin) ein Zitat eines Stellungnehmers ist. Dementsprechend tangiert die Ausführung nicht die Fragestellung der vorliegenden Festbetragsgruppenbildung. Darüber hinaus ist die Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Arzneimittel ein Kriterium der Aut-idem-Regelung nach § 129 Absatz 1 Satz 2 SGB V und ist von der Festbetragsgruppenbildung zu differenzieren. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne der Aut-idem-Regelung beliebig austauschbar wären oder die Austauschbarkeit eine Voraussetzung für Festbetragsgruppenbildungen der Stufe 1 darstellen würde. Mit einer Festbetragsgruppenbildung werden die therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der konkreten Auswahl eines Fertigarzneimittels nicht beeinflusst. Festbeträge haben so weit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Arzneimittelauswahl zu gewährleisten, die Entscheidung bezüglich der Verordnung eines geeigneten Präparats obliegt der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt.

Bezüglich der Ausführungen der Stellungnehmer zum Missbrauchspotential ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei missbräuchlicher Anwendung um einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch des Arzneimittels handelt, der damit außerhalb der Prüfkriterien einer Festbetragsgruppenbildung liegt. Ungeachtet dessen, dass für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 1 eine therapierelevant unterschiedliche Bioverfügbarkeit das maßgebliche Prüfkriterium ist, bleibt auch bezüglich der angeführten Unterschiede im Plasmaspiegelverlauf offen, ob und in welchem Maße sich diese auf die Therapie auswirken. Auch ist die Wirksamkeit von Pregabalin bei neuropathischen Schmerzen generell intraindividuell unterschiedlich und weniger durch die Freisetzungsprofile der Arzneimittel geprägt. Demzufolge erfordert die Schmerztherapie generell eine kontinuierliche und engmaschige ärztliche Betreuung. Es obliegt der Entscheidung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes, im jeweiligen individuellen Fall eine adäquate Einstellung der Schmerzbehandlung vorzunehmen und ein geeignetes Präparat zu verordnen.

Zusammenfassend ist keines der Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pregabalin aufgrund einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar, so dass es zur Behandlung von Patientinnen und Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden könnte.

4. Einwand: Eingruppierung als innovationshemmender Faktor

Aristo Pharma GmbH

Aristo wagt nach erheblichem Mehraufwand bei der Zulassung von PREGABALIN Aristo® retard, verglichen mit einem gewöhnlichen Generikum, den Schritt auf den deutschen Markt. Wie zuvor betont, handelt es sich nicht um ein einfaches Generikum, sondern um eine innovative Darreichungsform, die eigener Phase III Studien für die Zulassung bedurfte. Zudem ist die Herstellung einer gastroretentiven Tablette deutlich anspruchsvoller und aufwendiger, was sich in erheblich höheren Herstellungskosten widerspiegelt.

Therapeutisch ist PREGABALIN Aristo® retard eine wertvolle Alternative, die lange Zeit nicht für die Therapie zur Verfügung stand, da andere Pregabalin-haltige Retardprodukte wie Lyrica® CR extended-release von Pfizer nicht in Europa auf den Markt gebracht wurden. Aristo schließt somit eine lange bestehende Lücke bei den Versorgungsalternativen für Deutschland.

In der Vergangenheit stellte die Einführung von retardierten Arzneimitteln oft eine entscheidende Schritttinnovation für die Therapie da, wobei die Bedeutung der neu zur Verfügung stehenden Retardarzneiformen oft erst nach einiger Zeit abgeschätzt werden konnte.

Oftmals wuchs die Bedeutung nach der Einführung so sehr an, dass die schnellfreisetzenden Formen nur noch selten genutzt wurden oder den Markt ganz verlassen haben. Beispiel hierfür waren Venlafaxin und Clomipramin, bei denen die schnellfreisetzenden Arzneiformen aufgrund der Überlegenheit der retardierten Produkte den Markt verlassen haben.

Die schnelle Einsortierung in bestehende Festbetragsgruppen wirkt innovationshemmend und abschreckend. Zukünftige mögliche Schritttinnovationen in Form von speziellen Darreichungsformen bergen dadurch ein hohes Investitionsrisiko. Hohe 8-stellige Investitionen, die für viele Menschen lebens- und therapieverbessernde Arzneiformen zur Verfügung stellen können, würden nicht mehr für den deutschen Markt entwickelt werden.

Zusätzlich ist zu unterstreichen, dass retardierte Pregabalin-haltige Produkte in anderen Ländern, in denen diese zugelassen sind, zu deutlich höheren Preisen als das Preg. IR vertrieben werden (u.a. USA, Südkorea, Peru und Kolumbien). In Deutschland, als erstes europäisches Land hingegen, soll PREGABALIN Aristo® retard nun in die Festbetragsgruppe aufgenommen werden und zum gleichen Preis pro mg wie Pregabalin in schnellfreisetzender Form erstattet werden.

Der Einbezug von PREGABALIN Aristo® retard in die Festbetragsgruppe gemeinsam mit schnellfreisetzendem Pregabalin steht dem wirksamen Preiswettbewerb entgegen.

PREGABALIN Aristo® retard hat ein sich deutlich von Preg. IR unterscheidendes pharmakokinetisches Profil und zeigt keine Bioäquivalenz. Die Abweichungen in der Bioverfügbarkeit und den kinetischen Eckdaten spiegeln sich u.a. in stabileren Wirkstoffspiegeln und einer niedrigeren durchschnittlichen Plasmakonzentration im Steady State wieder. Ebenso sorgt retardiertes Pregabalin für deutlich flachere Wirkstoffanflutungen und ermöglicht durch den einzigartigen Gastoretentionsmechanismus eine einmal tägliche Gabe.

Auf Grund dieser Besonderheiten ist PREGABALIN Aristo® retard in besonderem Maße für die Behandlung von allen (auch nicht diabetische) peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen bei älteren Patienten geeignet, da nur Pregabalin in retardierter Form die Eigenschaften einer einfachen Einnahme, geringes Interaktionspotenzial, höchste Leitlinienempfehlung, breite Zulassung und Empfehlung durch Priscus Liste erfüllt.

Zudem ermöglicht erst PREGABALIN Aristo® retard die Behandlung von Schmerzpatienten, mit erhöhter Sucht- und Missbrauchsgefahr und kann darüber hinaus einen wichtigen Baustein bei der Suchtprävention einnehmen, ähnlich wie dies bei den retardierten Opioiden der Fall ist.

PREGABALIN Aristo® retard ist ein innovatives Schmerzmittel, das zum ersten Mal nun auch für Pregabalin die Trennung in eine retardierte Basistherapie und eine mit schnellfreisetzenden Medikamenten durchgeführte akute Therapie ermöglicht, die im Bereich anderer Schmerzmittel wie den Opioiden schon seit Jahren bewährte und durch Leitlinien empfohlene Praxis ist. Dieser wichtigen Unterscheidung hatte der G-BA auch in der Vergangenheit bei seinen Entscheidungen in Form von getrennten Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

Daher empfehlen wir Pregabalin in retardierter Form nicht in die Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ einzusortieren und die Gruppenbeschreibung auf „Pregabalin, oral Darreichungsformen; normalfreisetzend“ zu ändern.

Pro Generika

Die galenische Weiterentwicklung bekannter Wirkstoffe ist von Bedeutung und kann die Arzneimitteltherapie verbessern. Viele heute oft eingesetzte Retardformulierungen sind erst deutlich nach den schnellfreisetzenden Varianten entwickelt und in Verkehr gebracht worden. Beispiele wären hier u.a. Methylphenidat, Metoprolol, Verapamil und Quetiapin. Dies zeigt, dass die Weiterentwicklung von Arzneiformen in der Vergangenheit einen großen Beitrag zur Therapieverbesserung geleistet hat.

Mit dem vorliegenden – im Vergleich zu bisherigen Verfahren - sehr früh begonnenen Festbetragsverfahren setzt der G-BA falsche, den Bedarf in der Versorgung nicht reflektierende Anreize. Sie tragen dazu bei, dass die Forschung und Weiterentwicklung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen eingestellt bzw. beeinträchtigt wird, statt sie angemessen zu ermöglichen und zu fördern.

Bewertung

Das primäre Ziel von Festbeträgen liegt darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Sie sind so festzusetzen, dass sie im Allgemeinen eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Dabei liegen Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppen im Gestaltungsspielraum des G-BA (BSG, Urt. v. 1.3.2011, Az. B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Der G-BA erachtet die Festbetragsgruppenbildung als Instrument insbesondere zur weitergehenden Förderung des Wettbewerbs zum jetzigen Zeitpunkt als sachangemessen.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Pregabalin,
Gruppe 1, in Stufe 1**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Januar 2025

von 10:00 Uhr bis 10:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Aristo Pharma GmbH**:

Herr Treike

Herr Dr. Zimmermann

Angemeldeter Teilnehmender des **Pro Generika e. V.**:

Herr Wittkemper

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V.**:

Herr Dr. Horlemann

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute noch eine Anhörung zu absolvieren, in der wir über eine Festbetragsgruppenbildung Anlage IX, Pregabalin, Gruppe 1, in Stufe 1, Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuen Wirkstärken, sprechen.

Wir haben im Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen von Aristo Pharma GmbH, Pro Generika e.V., der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin und eine gemeinsame Stellungnahme von Herrn Professor Dr. Baron vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Herrn Professor Dr. Rainer vom Freynhagen Benedictus Krankenhaus Tutzing erhalten.

Die Stellungnahmen haben wir uns angeschaut. Für die heutige mündliche Anhörung haben ihre Teilnahme Aristo Pharma, Pro Generika und die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. angemeldet.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Aristo Pharma müssten anwesend sein Herr Vincent Treike und Herr Dr. Guido Zimmermann, für Pro Generika Herr Frank Wittkemper sowie für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin Herr Dr. Johannes Horlemann.

Herr Dr. Horlemann: Guten Morgen! Ich darf sagen, dass ich nicht für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin hier bin, sondern als eigenständige Person. Ich bin nicht mehr Präsident der Fachgesellschaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Danke schön. – Bevor wir in die Anhörung eintreten, möchte ich kurz vortragen, was die wesentlichen Hauptargumente der Stellungnehmenden sind:

Es wird vorgetragen, dass es sich bei Pregabalin Aristo retard um die erste und bisher einzige Retardformulierung des Wirkstoffes Pregabalin handele, und sie sei ausschließlich für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen zugelassen.

Pregabalin Aristo retard sei ein Schmerzmittel und eröffne erstmalig die Möglichkeit einer langwirksamen retardierten Therapie mit Gabapentinoiden in Deutschland.

Pregabalin Aristo retard habe eine innovative Galenik und zeige im Vergleich zu den schnellfreisetzenden Darreichungsformen eine deutliche Veränderung der Bioverfügbarkeit sowie der pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Unterschiede seien durch die vorgelegten Studien ausreichend belegt. Hier wird zum Beispiel im Steady State, in der Plasmaspiegelkonzentration auf die terminale Halbwertszeit und den Food Effekt verwiesen.

Weiter wird vorgetragen, bei vielen Schmerzwerkstoffen werde zwischen einer mit Retardprodukten durchgeführten Basis- bzw. Dauertherapie und einer Akuttherapie zum Beispiel bei Durchbruchschmerzen oder bei Schmerzspitzen unterschieden. Dies sei in der Vergangenheit auch vom G-BA bei der Festbetragsbildung von Schmerzmitteln berücksichtigt worden.

Retardformulierungen seien ein wichtiges Element in der Therapie chronischer Schmerzen und würden sich positiv auf die Lebensqualität, Entzugssymptome, Abhängigkeitsentwicklung, Therapietreue und Tablettenlast auswirken. Insbesondere werde durch die retardierten Abgabeformen die Therapie von älteren multimorbiden sowie suchgefährdeten Patientinnen und Patienten verbessert.

Das sind die Haupteinwände, die vorgetragen worden sind. Ich gebe Ihnen trotzdem noch einmal die Möglichkeit, wenn Sie Ergänzungen haben, das zu vertiefen. Danach stelle ich die Frage, ob es Fragen seitens der Bänke oder der Patientenvertretung gibt. Wie gesagt, wir haben uns mit den Stellungnahmen beschäftigt. Beginnen wir in der Reihenfolge der eben erfolgten Abfrage zur Anwesenheit. Wer möchte für Aristo Pharma etwas sagen? – Herr Treike, bitte.

Herr Treike (Aristo Pharma): Ich möchte gern noch zwei, drei Ergänzungen machen. Wir haben eine aus Korea stammende Studie nachgereicht, die in der Zwischenzeit der Stellungnahme und dem heutigen Termin veröffentlicht wurde, bei der ebenfalls ein retardiertes Pregabalin-Präparat untersucht worden war. Hier konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Durchbruchschmerzen seltener aufgetreten sind und die mit Retardpräparaten behandelten Patienten selten eine Notfallmedikation brauchten. Das unterstreicht noch einmal das, was Sie bereits skizziert haben, dass Retardpräparate in der Dauertherapie extrem wichtig sind, insbesondere bei chronischen Schmerzen.

Ich möchte auch gern darauf hinweisen, dass in der Leitlinie der Schmerztherapie das Ziel Lebensqualität ein ganz zentrales ist. Es ist groß unterstrichen als eines der Hauptziele der Schmerztherapie, um die Teilhabe am sozialen Leben aufrecht zu erhalten. Aus unserer Sicht ist es eine einmal tägliche Gabe, also die Reduktion der Tablettenlast, die schlussendlich nicht nur die Adhärenz fördert, sondern auch diese Teilhabe signifikant unterstreicht.

Insbesondere für Ältere möchte ich gern ergänzen, dass in den Leitlinien empfohlen wird, für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen auf Trizyklika auszuweichen oder, wenn die Indikation besteht, auf das Duloxetin. Das Duloxetin ist allerdings nur für die diabetischen Polyneuropathien zugelassen. Die Trizyklika als weitere Firstlinetherapie sind für ältere Patienten nicht geeignet, siehe Priscus-Liste. Davon wird abgeraten, anticholinerge Nebenwirkungen etc.

Die übrig bleibende Therapieform, die Gabapentinoide, zu denen das Gabapentin und das Pregabalin – diese drei Dinge sind die Firstlinetherapie – gehören, haben den Nachteil, dass sie mehrfach täglich gegeben werden. Mit der Retardform haben wir jetzt die Möglichkeit, die Einmalgabe mit dem insbesondere für Ältere empfohlenen Wirkstoff zu kombinieren, der für alle Polyneuropathien zugelassen ist. – Das sind aus meiner Sicht wichtige Ergänzungen, die genannt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Treike, für diese Ergänzungen zu dem, was Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme bereits ausgeführt haben. – Herr Wittkemper von Pro Generika, bitte.

Herr Wittkemper (Pro Generika): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben der Zusammenfassung der Hauptargumente der Stellungnahmen nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Horlemann, bitte.

Herr Dr. Horlemann: Ich möchte als Anwender berichten, dass eine Retardformulierung wie die von Pregabalin durchaus im Zusammenhang mit anderen 24-Stunden-Retardierungen gesehen wird, die wir im Opioid-Bereich sehen. Für uns in der praktischen Anwendung ist es außerordentlich wichtig, dass die Patienten compliant ihre Medikamente einnehmen. Mit einer Einmalgabe ist das ein schwerwiegender Vorteil gegenüber einer Schmerzsymptomatik, die in der Regel 24 Stunden besteht, häufig mit Nachtexazerbationen.

Eine 24-Stunden-Gabe mit geringeren Wirkschwankungen zu ermöglichen, das zeigt auch die Praxis, lässt im Alltag geringere Nebenwirkungen erwarten, vor allen Dingen insbesondere eine geringere Quote an zentraler Sedation bei diesen Patienten. Davon profitieren die Patienten. Häufig ist es möglich, eine geringere Dosis bei diesen Patienten einzusetzen.

Wir bevorzugen im Vergleich zu Pregabalin und Gabapentin eindeutig das Pregabalin, weil in der praktischen Anwendung die Schlafinduktion durch Pregabalin bedeutsamer und die einfache Anwendung ein zusätzlicher Vorteil neben der Nebenwirkungsarmut ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Horlemann. – Ich schaue in die Runde der Patientenvertretung und Bänke. Gibt es ergänzende Fragen? – Das sehe ich nicht. Es gibt keine ergänzenden Fragen. Ich bedanke mich bei Ihnen. Wie gesagt, werten Sie das Nichtfragestellen nicht als Zeichen, dass wir uns nicht mit den Dingen auseinandersetzen. Wir haben das schon anberaten und werden es diskutieren. Wir haben, das will ich auch sagen, die von Ihnen nachgereichte neu publizierte Studie bekommen. Die haben wir bislang noch nicht beraten, werden sie aber in die weiteren Beratungen einbeziehen. Herr Treike, Sie haben darauf hingewiesen. Wir nehmen das zur Kenntnis.

Ich bedanke mich herzlich bei Ihnen, dass Sie die zehn Minuten Zeit gefunden haben, die Dinge noch einmal zu artikulieren. Wir werden das, was Sie vorgetragen haben, in die Beratungen in der Arbeitsgruppe und im Unterausschuss einbeziehen und auf der Basis dieser Stellungnahmen überlegen, wie weiter zu verfahren ist. Danke, dass Sie hier waren. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke schön und einen schönen Tag für Sie.

Schluss der Anhörung: 10:13 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Internet

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1. Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2. mündliche Anhörung (Einladung)

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Pregabalin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 9. April 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 15. Mai 2024

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IX AM-RL (Festbetragsgruppenbildung) – Verfahren 2024-04“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der AM-RL wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 15. April 2024 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Berlin, den 9. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Kna/nr (2024-04)

Datum:
15. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2024-04

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Pregabalin, Gruppe 1, in Stufe 1 (Aktualisierung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.02.2024) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

15. Mai 2024

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst wie folgt „Stellungnahmeverfahren Anlage IX AM-RL (Festbetragsgruppenbildung) – Verfahren 2024-04.“

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung
eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Pregabalin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 9. April 2024

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. In der Anlage I der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt geändert:

„Stufe:	1
Wirkstoff	Pregabalin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	Orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Hartkapseln, Lösung zum Einnehmen, Retard-tabletten, Tabletten“

- II. Die Änderung der Regelung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 9. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Pregabalin,
Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 9. April 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	5

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In der Anlage I der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt geändert:

„Stufe:	1
Wirkstoff	Pregabalin
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	Orale Darreichungsformen
Darreichungsformen:	Hartkapseln, Lösung zum Einnehmen, Retardtabletten, Tabletten“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Retardtabletten“ mit neuen Wirkstärken

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Pregabalin, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten den Wirkstoff Pregabalin, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.04.2024	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO)

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BANz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der

besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahme-recht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 9. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuen Wirkstärken

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs- größe	Präparatename	Hersteller
Pregabalin Gruppe: 1	Retardtabletten	82,5 mg 165 mg 330 mg (w)	30, 90 30, 90 30, 90	PREGABALIN Aristo retard	Aristo

Anlage

Festbetragsgruppe:

Pregabalin

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Hartkapseln, Lösung zum Einnehmen, **Retardtabletten**, Tabletten *

Wirkstoff

Pregabalin

Präparat

PREGABALIN Aristo retard

Hersteller

Aristo

Darreichungsform

Retardtabletten

Einzelwirkstärken

82,5 mg

165 mg

330 mg

Packungsgrößen

30, 90

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Pregabalin**Gruppe: 1****Stufe 1****Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Hartkapseln, Lösung zum Einnehmen, Tabletten

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
20	473	66,49	49,94
25	14	13,54	12,88
25	20	14,43	13,49
25	28	15,62	14,33
25	42	17,66	15,76
25	50	18,83	16,56
25	56	19,68	17,18
25	91	24,63	20,63
25	98	25,62	21,34
25	100	25,89	21,52
50	14	14,95	13,85
50	20	16,45	14,91
50	21	16,67	15,07
50	28	18,40	16,26
50	42	21,75	18,62
50	50	23,65	19,96
50	56	25,06	20,94
50	91	33,24	26,66
50	98	34,86	27,80
50	100	35,31	28,11
75	14	16,18	14,74
75	20	18,17	16,11
75	28	20,78	17,95

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
75	42	25,28	21,09
75	50	27,82	22,87
75	56	29,71	24,20
75	60	30,98	25,09
75	70	34,12	27,27
75	91	40,64	31,83
75	98	42,79	33,36
75	100	43,42	33,78
100	14	17,30	15,49
100	20	19,74	17,22
100	21	20,15	17,49
100	28	22,96	19,46
100	42	28,49	23,35
100	50	31,62	25,53
100	56	33,95	27,16
100	91	47,37	36,56
100	98	50,03	38,43
100	100	50,79	38,95
125	14	18,33	16,23
125	98	56,76	43,14
150	14	19,33	16,92
150	20	22,59	19,22
150	28	26,88	22,22
150	42	34,28	27,41
150	50	38,48	30,33
150	56	41,59	32,52
150	91	59,57	45,10
150	98	63,13	47,59
150	100	64,14	48,30
175	56	45,15	35,00
175	98	69,20	51,84
200	14	21,16	18,21

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
200	20	25,18	21,02
200	21	25,85	21,48
200	42	39,56	31,09
200	50	44,71	34,69
200	56	48,55	37,39
200	84	66,27	49,78
200	91	70,65	52,85
200	98	75,03	55,91
200	100	76,28	56,79
225	50	47,67	36,76
225	56	51,84	39,70
225	91	75,90	56,54
225	98	80,67	59,87
225	100	82,01	60,80
250	56	55,03	41,91
250	98	86,11	63,67
275	56	58,13	44,08
275	98	91,43	67,39
300	14	24,49	20,54
300	28	36,94	29,25
300	50	56,01	42,61
300	56	61,14	46,21
300	91	90,74	66,91
300	98	96,58	71,01
300	100	98,26	72,17

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 27.07.2023 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter

Basisfilter

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
18701921	PREGABALIN Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten	Aristo Pharma	Retard-Tabletten	30	÷	33,03	34,80	53,07	–,—
18701938	PREGABALIN Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten	Aristo Pharma	Retard-Tabletten	90	÷	116,98	121,39	159,21	–,—
18701967	PREGABALIN Aristo retard 165 mg Retardtabletten	Aristo Pharma	Retard-Tabletten	30	÷	57,06	59,59	83,47	–,—
18701973	PREGABALIN Aristo retard 165 mg Retardtabletten	Aristo Pharma	Retard-Tabletten	90	÷	189,12	195,81	250,42	–,—
18702004	PREGABALIN Aristo retard 330 mg Retardtabletten	Aristo Pharma	Retard-Tabletten	30	÷	76,42	79,56	107,94	–,—
18702010	PREGABALIN Aristo retard 330 mg Retardtabletten	Aristo Pharma	Retard-Tabletten	90	÷	247,21	255,73	323,87	–,—

6 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

PREGABALIN Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten
P 18 701 921 Arzneimittel, Verschr.pflicht

30 St ARISB

Taxe-EK: 34,80

Taxe-VK: 53,07

12 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Pregabalin 82,5 mg
-  Hypromellose
-  Hyprolose
-  Butylmethacrylat-Copolymer, basisches
-  Crospovidon
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Siliciumdioxid, hochdisperses
-  Poly(vinylalkohol)
-  Titandioxid
-  Macrogol 3350
-  Talkum
-  Drucktinte, schwarz, propylenglycolhaltig

Bearbeitungsstand: 29.01.2024

ANBIETER

PREGABALIN Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten
P 18 701 921 Arzneimittel, Verschr.pflicht

30 St ARISB

Taxe-EK: 34,80
Taxe-VK: 53,07

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbiaternummer:	17760
Name:	Aristo Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	ARISB
Listen-/Etikettenbez (LF):	Aristo Pharma

HAUPTADRESSE

Straße:	Wallenroder Str. 8-10
Ort:	13435 Berlin
Land:	Deutschland (D)
IDF:	9980891

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 30/ 7 10 94-42 00
Telefax:	0 30/ 7 10 94-42 50
E-Mail:	info@aristo-pharma.de
Internet:	www.aristo-pharma.de

AUFTRAGSANNAHME

Auftragsabwicklung Apotheken:	
Telefon:	0 39 43/ 5 54-2 12
Telefax:	0 39 43/ 5 54-1 75

DISTRIBUTION

esparma Pharma Services GmbH:	
Straße:	Bielefelder Str. 1
Ort:	39171 Sülzetal/OT Osterweddingen
Land:	Deutschland (D)
IDF:	9980891
Telefon:	0 39 43/ 5 54-2 12
Telefax:	0 39 43/ 5 54-1 75

E-Mail: kundenservice@aristo-pharma.de

MED.-WISS. INFORMATION

Telefon: 0 30/ 7 10 94-43 58
Telefax: 0 30/ 7 10 94-42 50
Internet: www.aristo-pharma.de

RETOUREN

Telefon: 0 39 43/ 5 54-2 12
Telefax: 0 39 43/ 5 54-1 75
E-Mail: kundenservice@aristo-pharma.de

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten
Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten
Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 82,5 mg Pregabalin.

Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 165 mg Pregabalin.

Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 330 mg Pregabalin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten
Weiße, ovale Tabletten ohne Bruchkerbe, unbedruckt auf einer Seite und mit schwarzem Aufdruck „ALV 379“ auf der anderen Seite mit einer Länge von 19 mm, Breite von 12 mm und Dicke von etwa 7 mm.

Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten
Gelbe, ovale Tabletten ohne Bruchkerbe, unbedruckt auf einer Seite und mit schwarzem Aufdruck „ALV 380“ auf der anderen Seite mit einer Länge von 19 mm, Breite von 12 mm und Dicke von etwa 7 mm.

Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten
Rosafarbene, ovale Tabletten ohne Bruchkerbe, unbedruckt auf einer Seite und mit schwarzem Aufdruck „ALV 381“ auf der anderen Seite mit einer Länge von 19 mm, Breite von 12 mm und Dicke von etwa 8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pregabalin Aristo retard wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosis liegt zwischen 165 mg und 660 mg täglich, eingenommen einmal täglich, direkt nach dem

Abendessen.

Die Anwendung von retardiertem Pregabalin zur Behandlung neuropathischer Schmerzen kann mit einer Dosis von 165 mg einmal täglich direkt nach dem Abendessen begonnen werden und kann je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit des Patienten innerhalb einer Woche auf 330 mg einmal täglich erhöht werden.

Die empfohlene Tageshöchstdosis von retardiertem Pregabalin beträgt 660 mg einmal täglich, direkt nach dem Abendessen.

Wenn die Einnahme vergessen wurde

Es ist wichtig, dass die Patienten die Tabletten regelmäßig jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen. Wenn der Patient eine Dosis von Pregabalin Aristo retard vergessen hat, sollte er angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und immer nach etwas Nahrung, es sei denn, es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall sollte der Patient angewiesen werden, die ausgelassene Dosis nicht einzunehmen und einfach mit dem regulären Einnahmeschema fortzufahren. Patienten dürfen nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Umstellung von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf retardiertes Pregabalin

Bei einer Umstellung von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf retardiertes Pregabalin sollte der Patient angewiesen werden, am Tag der Umstellung die morgendliche Dosis von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wie verordnet einzunehmen und die Einnahme von retardiertem Pregabalin nach dem Abendessen zu beginnen.

Tabelle 1. Umstellung von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf retardiertes Pregabalin

Gesamte Tagesdosis von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (dosiert 2 oder 3 mal täglich)	Dosis von retardiertem Pregabalin (dosiert einmal täglich)
75 mg täglich	82,5 mg/Tag
150 mg täglich	165 mg/Tag
225 mg täglich	247,5 mg/Tag ^a
300 mg täglich	330 mg/Tag
450 mg täglich	495 mg/Tag ^b
600 mg täglich	660 mg/Tag ^c

^a 247,5 mg=3 X 82,5 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^b 495 mg=3 X 165 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^c 660 mg=2 X 330 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

Absetzen von Pregabalin

In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis wird empfohlen, beim Absetzen von Pregabalin die Dosis ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Pregabalin Retardtabletten wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CLcr) von weniger als 30 ml/min oder für Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, nicht empfohlen.

Im Hinblick auf dosisabhängige Nebenwirkungen und, weil Pregabalin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, ist für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich.

Pregabalin wird aus dem Blutkreislauf hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Da die Pregabalin-Clearance direkt proportional zur Kreatinin-Clearance ist (siehe Abschnitt 5.2), muss die Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion individuell an die Kreatinin-Clearance (CLcr) angepasst werden. Die in Tabelle 2 angegebenen Werte für die Kreatinin-Clearance

errechnen sich nach der folgenden Formel:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{(1,23 \times [140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht [kg]})}{\text{Serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})} \quad (\text{für weibliche Patienten: } \times 0,85)$$

Pregabalin wird durch Hämodialyse wirksam aus dem Plasma eliminiert (50 % des Wirkstoffs in 4 Stunden). Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, sollten mit Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung behandelt werden. Für Hämodialysepatienten sollte der behandelnde Arzt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bzgl. Anleitung und Dosierungsempfehlungen zu Rate ziehen.

Tabelle 2. Anpassung der Dosis von retardiertem Pregabalin in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (CL _{cr}) (ml/min)	Gesamte Tagesdosis von retardiertem Pregabalin (mg/Tag)			Dosierungs- schema	
	Anfangsdosis (mg/Tag)			Höchstdosis (mg/Tag)	
≥60 ml/min	165	330	495 ^a	660 ^b	einmal täglich
30-60 ml/min	82,5	165	247,5 ^c	330	einmal täglich
<30 ml/Hämodialyse	mit Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung dosieren				

^a 495 mg=3 X 165 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^b 660 mg=2 X 330 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^c 247,5 mg=3 X 82,5 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Pregabalin bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann aufgrund einer verringerten Nierenfunktion die Reduzierung der Pregabalin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Pregabalin Aristo retard muss direkt nach dem Abendessen eingenommen werden.

Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt werden, und dürfen nicht geteilt, zerkleinert zerkaut oder zerbrochen werden, da dies die Retardeigenschaften beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Pregabalin Aristo retard ist nur zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diabetes-Patienten

In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis kann es bei einigen Diabetes-Patienten, bei denen es unter einer Pregabalin-Therapie zu einer Gewichtszunahme kommt, notwendig werden, die Hypoglykämie-Medikation entsprechend anzupassen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die auch in Einzelfällen ein Angioödem einschließen. Beim Auftreten von Symptomen eines Angioödems, wie z. B. Schwellungen im Gesicht, im Mundbereich oder der oberen Atemwege, muss Pregabalin sofort abgesetzt werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

Es wurde über seltene Fälle von schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Pregabalin-Behandlungen berichtet. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig auf diese überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Pregabalin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Benommenheit, Schläfrigkeit, Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung

Die Behandlung mit Pregabalin wurde mit dem Auftreten von Benommenheit und Schläfrigkeit in Verbindung gebracht, was bei älteren Patienten zu häufigeren sturzbedingten Verletzungen führen könnte. Nach Markteinführung wurden auch Fälle von Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistigen Beeinträchtigungen berichtet. Die Patienten sollten daher angehalten werden, sich vorsichtig zu verhalten, bis sie mit den möglichen Auswirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Sehbeeinträchtigungen

In kontrollierten Studien haben mehr Patienten unter Pregabalin über verschwommenes Sehen berichtet als Patienten, die Placebo erhielten. In der Mehrzahl der Fälle verschwand diese Nebenwirkung wieder mit fortgesetzter Behandlung. In den klinischen Studien, in denen eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt wurde, war bei den mit Pregabalin behandelten Patienten die Häufigkeit von verringerter Sehschärfe und einer Veränderung des Gesichtsfelds höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei den mit Placebo behandelten Patienten traten häufiger fundoskopische Veränderungen auf (siehe Abschnitt 5.1).

In den Erfahrungen nach Markteinführung wurde auch über Nebenwirkungen am Auge berichtet, einschließlich Verlust des Sehvermögens, verschwommenes Sehen oder andere Veränderungen der Sehschärfe, von denen viele vorübergehend waren. Absetzen von Pregabalin kann hier zu einem Verschwinden oder einer Verbesserung dieser visuellen Symptome führen.

Nierenversagen

Es wurden Fälle von Nierenversagen berichtet. Diese Nebenwirkung war jedoch in einigen Fällen bei Absetzen von Pregabalin reversibel.

Herzinsuffizienz

Nach Markteinführung gab es Berichte über Herzinsuffizienz bei einigen Patienten, die Pregabalin erhielten. Diese Reaktionen sind hauptsächlich bei älteren, kardiovaskulär beeinträchtigten Patienten während der Behandlung mit Pregabalin bei einer neuropathischen Indikation zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Pregabalin mit Vorsicht anzuwenden. Nach Absetzen von Pregabalin ist diese Reaktion möglicherweise reversibel.

Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung

Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht. Das beruht möglicherweise auf einem additiven Effekt

aufgrund der benötigten Komedikation (z. B. Spasmolytika). Dies muss berücksichtigt werden, wenn bei dieser Erkrankung Pregabalin verschrieben wird.

Atemdepression

Über schwere Atemdepression wurde in Verbindung mit der Anwendung von Pregabalin berichtet. Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz sowie Patienten, die gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel anwenden, und ältere Patienten könnten ein höheres Risiko für diese schwere Nebenwirkung haben. Für diese Patienten muss die Dosis gegebenenfalls angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt. Es wurden Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Pregabalin behandelt wurden, nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In einer epidemiologischen Studie mit einem selbstkontrollierten Studiendesign (Vergleich von Behandlungszeiträumen mit Nicht-Behandlungszeiträumen bei individuellen Personen) zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten von suizidalem Verhalten und Tod durch Suizid bei Patienten, die mit Pregabalin behandelt wurden.

Patienten (und deren betreuenden Personen) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten. Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das Beenden der Therapie mit Pregabalin sollte beim Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten in Betracht gezogen werden.

Verringerte Funktionalität des unteren Gastrointestinaltrakts

Nach Markteinführung wurden Fälle von verringerter Funktionalität des unteren Gastrointestinaltrakts berichtet (z. B. Darmobstruktion, paralytischer Ileus, Obstipation), wenn Pregabalin zusammen mit Medikamenten gegeben wurde, die wie Opioidanalgetika Obstipationen verursachen können. Wenn Pregabalin und Opioide in Kombination angewendet werden, sollten Maßnahmen zur Vermeidung der Verstopfung erwogen werden (insbesondere bei weiblichen und älteren Patienten).

Gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Bei einer gleichzeitigen Verordnung von Pregabalin zusammen mit Opioiden ist aufgrund des Risikos einer ZNS-Depression Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). In einer Fall-Kontroll-Studie mit Opioidanwendern bestand bei Patienten, die Pregabalin gleichzeitig mit einem Opioid einnahmen, ein erhöhtes Risiko für opioidbedingte Todesfälle im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung von Opioiden (angepasstes Quotenverhältnis [adjusted odds ratio, aOR] 1,68 [95%-KI, 1,19 bis 2,36]). Dieses erhöhte Risiko wurde bei niedrigen Dosen von Pregabalin beobachtet (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95%-KI, 1,04 bis 2,22]) und es gab ein tendenziell höheres Risiko bei hohen Dosen von Pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95%-KI, 1,24 bis 5,06]).

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotenzial oder Abhängigkeit

Pregabalin kann eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, die bei therapeutischen Dosen auftreten kann. Es wurde über Fälle von nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Risiko für nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin bestehen. Daher sollte Pregabalin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor der Verschreibung von Pregabalin sollte das Risiko des Patienten für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, einen Missbrauch oder eine Abhängigkeit sorgfältig geprüft werden.

Patienten, die mit Pregabalin behandelt werden, sollten auf Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Pregabalin, wie z. B. Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und wirkstoffsuchendes Verhalten, überwacht werden.

Entzugssymptome

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Symptome wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippe-symptome, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Krämpfe, Hyperhidrose und Benommenheit. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen von Pregabalin kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Im Falle des Absetzens von Pregabalin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Krämpfe, einschließlich Status epilepticus und Grand-Mal-Krämpfe, können während der Anwendung von Pregabalin oder kurz nach dem Absetzen auftreten.

In Bezug auf das Absetzen einer Langzeitbehandlung mit Pregabalin deuten die Daten darauf hin, dass das Auftreten und der Schweregrad der Entzugssymptome dosisabhängig sein können.

Enzephalopathie

Fälle von Enzephalopathie wurden berichtet, meistens bei Patienten mit zugrunde liegenden Bedingungen, die eine Enzephalopathie herbeiführen können.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Die Anwendung von Pregabalin im ersten Schwangerschaftstrimester kann zu schweren Fehlbildungen beim ungeborenen Kind führen. Pregabalin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pregabalin wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden und beim Menschen praktisch nicht metabolisiert (< 2 % einer Dosis finden sich als Metaboliten im Urin wieder). Pregabalin behindert *in vitro* nicht den Metabolismus von anderen Arzneimitteln und wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass es pharmakokinetische Wechselwirkungen hervorruft oder diesen unterliegt.

In-vivo-Studien und pharmakokinetische Populationsanalysen

Dementsprechend wurden in *In-vivo*-Studien keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pregabalin und Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Gabapentin, Lorazepam, Oxycodon oder Ethanol beobachtet. Pharmakokinetische Populationsanalysen haben gezeigt, dass orale Antidiabetika, Diuretika, Insulin, Phenobarbital, Tiagabin und Topiramaten keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Clearance von Pregabalin hatten.

Orale Kontrazeptiva, Norethisteron und/oder Ethinylestradiol

Die gleichzeitige Anwendung von Pregabalin und oralen Norethisteron- und/oder Ethinylestradiolhaltigen Kontrazeptiva hat keinen Einfluss auf den Steady State dieser Substanzen.

Arzneimittel, die das Zentralnervensystem beeinflussen

Pregabalin kann die Wirkung von Ethanol und Lorazepam verstärken.

Nach Markteinführung wurden Fälle von respiratorischer Insuffizienz, Koma und Tod bei Patienten berichtet, die Pregabalin und Opioide und/ oder andere das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfende

Arzneimittel einnehmen. Eine durch Oxycodon hervorgerufene Beeinträchtigung der kognitiven und grobmotorischen Funktionen scheint durch Pregabalin noch verstärkt zu werden.

Interaktionen und ältere Personen

Bei älteren Probanden wurden keine spezifischen Interaktionsstudien zur Pharmakodynamik durchgeführt. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass Pregabalin bei Ratten plazentagängig ist (siehe Abschnitt 5.2). Pregabalin kann beim Menschen die Plazenta überwinden.

Schwere angeborene Fehlbildungen

Daten aus einer nordeuropäischen Beobachtungsstudie mit mehr als 2 700 Schwangerschaften, bei denen Pregabalin im ersten Schwangerschaftstrimester angewendet wurde, zeigten eine höhere Prävalenz schwerer angeborener Fehlbildungen in der gegenüber Pregabalin exponierten pädiatrischen Population (lebend- oder totgeboren) als in der nicht exponierten Population (5,9 % gegenüber 4,1 %). Das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen in der pädiatrischen Population mit Exposition gegenüber Pregabalin im ersten Schwangerschaftstrimester war im Vergleich zur nicht exponierten Population (adjustierte Prävalenzrate und 95 %-Konfidenzintervall: 1,14 [0,96–1,35]) und im Vergleich zu den gegenüber Lamotrigin (1,29 [1,01–1,65]) oder Duloxetin (1,39 [1,07–1,82]) exponierten Populationen geringfügig erhöht.

Die Analysen zu spezifischen Fehlbildungen zeigten höhere Risiken für Fehlbildungen des Nervensystems, der Augen, der Harnwege, der Genitalien sowie orofaziale Spaltenbildungen, wobei die Zahlen jedoch klein und die Schätzungen ungenau waren.

Pregabalin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (wenn der Nutzen für die Mutter deutlich größer ist als ein mögliches Risiko für den Fötus).

Stillzeit

Pregabalin wird in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht bekannt, ob Pregabalin Auswirkungen auf Neugeborene/ Säuglinge hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pregabalin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für den Säugling als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Wirkungen von Pregabalin auf die weibliche Fruchtbarkeit vor.

In einer klinischen Studie zur Bewertung des Effekts von Pregabalin auf die Spermienbeweglichkeit wurden männlichen Probanden Pregabalin-Dosen von 600 mg/Tag verabreicht. Nach einer Behandlung von 3 Monaten gab es keine Wirkungen auf die Spermienbeweglichkeit.

Eine Fertilitätsstudie bei weiblichen Ratten zeigte unerwünschte Reproduktionseffekte. Fertilitätsstudien bei männlichen Ratten zeigten unerwünschte Reproduktions- und

Entwicklungseffekte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pregabalin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Pregabalin kann Benommenheit und Schläfrigkeit hervorrufen und dadurch die Fähigkeit beeinflussen, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen. Deshalb wird Patienten empfohlen, weder ein Fahrzeug zu führen noch komplexe Maschinen zu bedienen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuführen, solange nicht bekannt ist, ob ihre Fähigkeit zur Ausübung solcher Tätigkeiten durch dieses Arzneimittel beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

An dem klinischen Studienprogramm nahmen mehr als 8 900 Patienten teil, die Pregabalin erhielten. Von diesen wurden mehr als 5 600 in doppelblinde, placebokontrollierte Studien aufgenommen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Benommenheit und Schläfrigkeit. Der Schweregrad der Nebenwirkungen war in der Regel leicht bis mäßig. Bei allen kontrollierten Studien lag die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen bei 12 % bei Patienten unter Pregabalin und bei 5 % bei Patienten unter Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Pregabalin zu einem Abbruch der Therapie führten, waren Benommenheit und Schläfrigkeit.

Die untenstehende Tabelle 3 zeigt alle Nebenwirkungen, die mit größerer Häufigkeit als unter Placebo und bei mehr als einem Patienten auftraten, geordnet nach Organsystem und Häufigkeit Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die angeführten Nebenwirkungen können auch mit der Grunderkrankung und/oder gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zusammenhängen.

Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, sind in der folgenden Liste kursiv angegeben.

Tabelle 3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Pregabalin

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	<i>Überempfindlichkeit</i>
Selten	<i>Angioödem, allergische Reaktion</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Anorexie, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Euphorie, Verwirrung, Reizbarkeit, Desorientierung, Schlaflosigkeit, verringerte Libido

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Gelegentlich	Halluzinationen, Panikattacken, Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Depression, Niedergeschlagenheit, gehobene Stimmungslage, <i>Aggression</i> , Stimmungsschwankungen, Depersonalisation, Wortfindungsstörungen, abnorme Träume, gesteigerte Libido, Anorgasmie, Apathie
Selten	Enthemmung, suizidales Verhalten, Suizidgedanken
Nicht bekannt	<i>Arzneimittelabhängigkeit</i>
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Benommenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Häufig	Ataxie, Koordinationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichgewichtsstörung, Lethargie
Gelegentlich	Synkopen, Stupor, Myoklonus, <i>Verlust des Bewusstseins</i> , psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, posturaler Schwindel, Intentionstremor, Nystagmus, kognitive Störungen, <i>geistige Beeinträchtigungen</i> , Sprachstörungen, verringerte Reflexe, Hyperästhesie, brennendes Gefühl, Geschmacksverlust, <i>Unwohlsein</i>
Selten	<i>Konvulsionen</i> , Parosmie, Hypokinesie, Schreibstörungen, Parkinsonismus
Augenerkrankungen	
Häufig	verschwommenes Sehen, Diplopie
Gelegentlich	„Tunnelblick“, Sehstörungen, geschwollene Augen, Gesichtsfeldeinengung, verringerte Sehschärfe, Augenschmerzen, Schwachsichtigkeit, Photopsie, Augentrockenheit, verstärkter Tränenfluss, Augenreizung
Selten	<i>Verlust des Sehvermögens</i> , Keratitis, Oszillopsie, verändertes räumliches Sehen, Mydriasis, Schielen, Lichtempfindlichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo
Gelegentlich	Hyperakusis
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Tachykardie, AV-Block 1. Grades, Sinusbradykardie, <i>Herzinsuffizienz</i>
Selten	<i>QT-Verlängerung</i> , Sinustachykardie, Sinusarrhythmie
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypotonie, Hypertonie, Hautrötung mit Wärmegefühl, Gesichtsrötung, kalte Extremitäten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Nasenbluten, Husten, verstopfte Nase, Rhinitis, Schnarchen, trockene Nase
Selten	<i>Lungenödem</i> , Engegefühl im Hals
Nicht bekannt	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen, <i>Übelkeit</i> , Verstopfung, <i>Diarrhoe</i> , Flatulenz, aufgeblähter Bauch, Mundtrockenheit
Gelegentlich	gastroösophagealer Reflux, vermehrter Speichelfluss, orale Hypästhesie
Selten	Aszites, Pankreatitis, <i>geschwollene Zunge</i> , Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte*
Selten	Gelbsucht
Sehr selten	Leberversagen, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	papulöser Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrose, <i>Pruritus</i>
Selten	<i>toxische epidermale Nekrolyse</i> , <i>Stevens-Johnson-Syndrom</i> , kalter Schweiß
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, zervikale Spasmen

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Gelegentlich	Gelenkschwellungen, Myalgie, Muskelzuckungen, Nackenschmerzen, Steifigkeit der Muskulatur
Selten	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harninkontinenz, Dysurie
Selten	Nierenversagen, Oligurie, <i>Harnretention</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	erektiler Dysfunktion
Gelegentlich	Störungen der Sexualfunktion, verzögerte Ejakulation, Dysmenorrhoe, Brustschmerzen
Selten	Amenorrhoe, Absonderungen aus der Brust, Brustvergrößerung, <i>Gynäkomastie</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	periphere Ödeme, Ödeme, Gangstörungen, Stürze, Trunkenheitsgefühl, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit
Gelegentlich	generalisierte Ödeme, <i>Gesichtsödem</i> , Engegefühl in der Brust, Schmerzen, Fieber, Durst, Frösteln, Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Hyperglykämie, Thrombozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatininwerte, Hypokaliämie, Gewichtsverlust
Selten	Leukozytenzahl erniedrigt

* Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Symptome wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippesymptome, Konvulsionen, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Hyperhidrose und Benommenheit. Diese Symptome können auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Nach Absetzen einer Langzeitbehandlung mit Pregabalin deuten die Daten darauf hin, dass das Auftreten und der Schweregrad der Entzugssymptome dosisabhängig sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Pregabalin, das in fünf pädiatrischen Studien an Patienten mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung (12-wöchige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren, n = 295; 14-tägige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren, n = 175; Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit, n = 65; und zwei 1-jährige unverblindete Folgestudien zur Sicherheit, n = 54 und n = 431) beobachtet wurde, war jenem, das in den Studien bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie beobachtet wurde, ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in der 12-wöchigen Studie unter der Behandlung mit Pregabalin beobachtet wurden, waren Somnolenz, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme und Nasopharyngitis. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in der 14-tägigen Studie unter der Behandlung mit Pregabalin beobachtet wurden, waren Somnolenz, Infektionen der oberen Atemwege und Fieber (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den nach Markteinführung am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Überdosierung von Pregabalin gehörten Somnolenz, Verwirrheitszustand, Agitiertheit und Unruhe. Über Krampfanfälle wurde ebenfalls berichtet.

Selten wurden Fälle von Koma berichtet.

Die Behandlung von Pregabalin-Überdosierungen sollte generelle unterstützende Maßnahmen, einschließlich bei Bedarf auch Hämodialyse, beinhalten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika, Gabapentinoide, ATC-Code: N02BF02

Der Wirkstoff Pregabalin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analogon mit der chemischen Bezeichnung (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexan-Säure.

Wirkmechanismus

Pregabalin bindet an eine auxiliäre Untereinheit ($\alpha 2\text{-}\delta$ -Protein) von spannungsabhängigen Calciumkanälen im zentralen Nervensystem.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neuropathische Schmerzen

Die Wirksamkeit konnte in Studien bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und nach Rückenmarkverletzung gezeigt werden. In anderen Modellen zum neuropathischen Schmerz wurde die Wirksamkeit nicht untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von retardiertem Pregabalin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Double-Dummy-, Mehrfachdosis-, multizentrischen, dreiarmligen Parallelstudie nachgewiesen. Dabei wurden Pregabalin Retardtabletten (Prüfpräparat) mit Placebo und dem Referenzarzneimittel Pregabalin Hartkapseln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bei 453 erwachsenen Patienten mit diabetischer peripherer Neuropathie verglichen. Es handelte sich um eine 13-wöchige Behandlungsstudie, bei der die Patienten mit einer Anfangsdosis von 165 mg behandelt und anschließend bis zur Höchstdosis von 660 mg hochtitriert wurden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des mittleren wöchentlichen Schmerzpunktwertes vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung. Der Mittelwert $\pm$ SD der Veränderung des mittleren wöchentlichen Schmerzwertes vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung betrug in der Test-, Referenz- und Placebogruppe -3,43, -3,49 bzw. -3,04. Die beobachtete Reduktion des mittleren wöchentlichen Schmerzpunktwertes war vergleichbar zwischen der Gruppe mit den Pregabalin Retardtabletten und der Gruppe mit dem Referenzarzneimittel. Sowohl für das Prüf- als auch für das Vergleichspräparat wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt.

Pregabalin wurde in 10 kontrollierten klinischen Studien untersucht, bei zweimal täglicher Gabe bis zu 13 Wochen und bei dreimal täglicher Gabe bis zu 8 Wochen. Insgesamt waren die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei zweimaliger und bei dreimaliger Gabe ähnlich.

In klinischen Studien über bis zu 12 Wochen wurde sowohl bei peripheren als auch zentralen neuropathischen Schmerzen eine Schmerzverringerung innerhalb der 1. Woche festgestellt und blieb während der gesamten Behandlungsperiode erhalten.

In kontrollierten klinischen Studien bei peripheren neuropathischen Schmerzen kam es bei 35 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und bei 18 % der Patienten unter Placebo zu einer 50%igen Verbesserung des Schmerzscores. Unter den Patienten, bei denen es nicht zu Schläfrigkeit kam, kam es bei 33 % der mit Pregabalin behandelten Patienten zu einer derartigen Verbesserung und bei 18 % der Patienten unter Placebo. Bei den Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betrugen die Responder-Raten unter Pregabalin 48 % und 16 % unter Placebo.

In der kontrollierten klinischen Studie bei zentralen neuropathischen Schmerzen kam es bei 22 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und 7 % der Patienten unter Placebo zu einer 50%igen Verbesserung des Schmerzscores.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Retardiertes Pregabalin weist eine lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionalem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration ($C_{\max}$) und der Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im Dosisbereich von 82,5–660 mg/Tag auf. Bei wiederholter Anwendung wird innerhalb von 72–96 Stunden der Steady State erreicht.

Retardiertes Pregabalin, das einmal täglich nach dem Abendessen eingenommen wird, hat eine vergleichbare AUC und eine niedrigere $C_{\max}$ als eine vergleichbare Dosis Pregabalin (Tabelle 4). Die Variabilität von $C_{\max}$ und AUC für retardiertes Pregabalin ist geringer oder gleich 25 %.

Tabelle 4. Pharmakokinetik im Steady State für retardiertes Pregabalin 330 mg (einmal täglich) und Pregabalin 150 mg (zweimal täglich)

	Retardiertes Pregabalin einmal täglich	Pregabalin zweimal täglich
N	16	16
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	3 851,11	4 066,97
$T_{\max,ss}$ (h)	12,0 (5,0–14,0)	3,0 (1,25–4,00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng h/ml)	59 501,12	58 196,62

Hinweis: Geometrisches Mittel (%CV) für $AUC_{\tau,ss}$, $C_{\max,ss}$, Median (Spanne) for $T_{\max,ss}$

$AUC_{\tau,ss}$ = Bereich unter der Kurve beim Dosierungsintervall im Steady State: zweimal täglich = alle 12 Stunden;

$C_{\max,ss}$ = Spitzenkonzentration im Steady State; N=Anzahl von Probanden; $T_{\max,ss}$ = Zeit bis zu den Spitzenkonzentrationen.

Resorption

Pregabalin wird aus dem Dünndarm und proximalen Dickdarm resorbiert. Die Resorption von retardiertem Pregabalin ist linear und dosisproportional.

Die Bioverfügbarkeit von retardiertem Pregabalin ist verringert, wenn es auf nüchtern Magen eingenommen wird. Wenn retardiertes Pregabalin nüchtern eingenommen wird, ist die AUC circa 30–50 % geringer, als wenn es nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Bei Einnahme von retardiertem Pregabalin nach einem Abendessen mit 800–1 000 Kalorien (50 % Fett, 20 % Eiweiß, 30 % Kohlenhydrate), wird die mediane Spitzen-Plasmakonzentration nach 8 Stunden erreicht.

Verteilung

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Pregabalin die Blut-Hirn-Schranke bei Mäusen, Ratten und Affen überwindet. Pregabalin geht bei Ratten in die Plazenta über und ist in der Milch von säugenden Ratten nachweisbar. Beim Menschen beträgt das Verteilungsvolumen nach oraler Anwendung ca. 0,56 l/kg. Pregabalin wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Pregabalin wird beim Menschen nicht nennenswert metabolisiert. Nach einer Gabe von radioaktiv markiertem Pregabalin wurden ca. 98 % unverändertes Pregabalin im Urin wiedergefunden. Das N-Methyl-Derivat, der Hauptmetabolit von Pregabalin, macht 0,9 % der Dosis im Urin aus. In präklinischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf eine Racemisierung des S-Enantiomers in das R-Enantiomer von Pregabalin.

Elimination

Pregabalin wird unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Pregabalin beträgt bei Personen mit normaler Nierenfunktion 6,3 Stunden. Die Plasmaclearance und renale Clearance von Pregabalin sind direkt proportional zur Kreatininclearance (siehe Abschnitt 5.2 „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, ist eine Anpassung der Pregabalin-Dosis notwendig (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

Linearität/Nicht-Linearität

Im empfohlenen täglichen Dosisbereich ist die Pharmakokinetik von Pregabalin linear. Die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von Pregabalin ist gering (< 20 %). Die Pharmakokinetik nach Mehrfachanwendung lässt sich von den Einzeldosis-Daten ableiten. Es besteht deshalb keine Notwendigkeit für eine routinemäßige Kontrolle der Pregabalin-Plasmaspiegel.

Geschlecht

Klinische Studien haben gezeigt, dass das Geschlecht keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Pregabalin hat.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pregabalin-Clearance verhält sich zur Kreatinin-Clearance direkt proportional. Weiterhin kann Pregabalin effektiv (nach einer 4-stündigen Hämodialyse reduzieren sich die Plasmakonzentrationen von Pregabalin um ca. 50 %) hämodialysiert werden. Da die renale Elimination den hauptsächlichsten Ausscheidungsweg darstellt, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion – und nach einer Hämodialyse eine Dosisergänzung notwendig (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien durchgeführt. Nachdem Pregabalin jedoch keiner ausgeprägten Metabolisierung unterliegt und hauptsächlich als unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden wird, erscheint es unwahrscheinlich, dass sich die Plasmakonzentrationen von Pregabalin bei eingeschränkter Leberfunktion signifikant verändern.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pregabalin wurde in einer Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie (Altersgruppen 1 bis 23 Monate, 2 bis 6 Jahre, 7 bis 11 Jahre und 12 bis 16 Jahre) in Dosierungen von 2,5, 5, 10 und 15 mg/kg/Tag bewertet.

Nach oraler Anwendung von Pregabalin bei pädiatrischen Patienten im Nüchternzustand war die Zeit bis zur Erreichung maximaler Plasmakonzentrationen im Allgemeinen in allen Altersgruppen ähnlich und betrug ab Dosisgabe 0,5 bis 2 Stunden.

Die Parameter für C_{max} und AUC von Pregabalin stiegen in allen Altersgruppen linear zur Erhöhung der Dosis an. Die AUC war bei Patienten mit einem Gewicht von unter 30 kg aufgrund einer bei diesen Patienten um 43 % erhöhten körpergewichtsbezogenen Clearance im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg insgesamt 30 % niedriger.

Die terminale Halbwertszeit von Pregabalin betrug bei pädiatrischen Patienten im Alter von bis zu 6 Jahren durchschnittlich 3 bis 4 Stunden und bei Patienten im Alter ab 7 Jahren durchschnittlich 4 bis

6 Stunden.

Analysen der Populationspharmakokinetik ergaben, dass die Kreatinin-Clearance eine signifikante Kovariate der oralen Clearance von Pregabalin und das Körpergewicht eine signifikante Kovariate des scheinbaren Verteilungsvolumens bei oraler Gabe von Pregabalin war und diese Zusammenhänge in pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich waren.

Die Pharmakokinetik von Pregabalin wurde bei Patienten im Alter von unter 3 Monaten nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Ältere Patienten

Die Pregabalin-Clearance hat die Tendenz, mit zunehmendem Alter des Patienten abzunehmen. Diese Abnahme der oralen Pregabalin-Clearance entspricht der Abnahme der Kreatinin-Clearance mit zunehmendem Alter. Bei Patienten mit altersbedingter Einschränkung der Nierenfunktion kann eine Reduktion der Pregabalin-Dosis notwendig sein (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

Stillende Mütter

Die Pharmakokinetik von Pregabalin bei einer Gabe von 150 mg alle 12 Stunden (Tagesdosis 300 mg) wurde bei 10 laktierenden Frauen zu einem Zeitpunkt von mindestens 12 Wochen nach der Entbindung untersucht. Die Laktation hatte nur einen geringen bis keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pregabalin. Pregabalin wurde in die Muttermilch ausgeschieden mit einer durchschnittlichen Steady-State-Konzentration von etwa 76 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Bei Frauen, welche 300 mg/Tag bzw. die Maximaldosis von 600 mg/Tag erhalten, würde die durch die Muttermilch aufgenommene Pregabalindosis eines Säuglings (bei einer durchschnittlichen Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag) geschätzt 0,31 bzw. 0,62 mg/kg/Tag betragen. Diese geschätzten Dosen entsprechen auf mg/kg-Basis etwa 7 % der täglichen Gesamtdosis der Mutter.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den konventionellen Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie wurde Pregabalin in klinisch relevanten Dosen gut vertragen. Bei Toxizitätsstudien an Ratten und Affen wurden bei wiederholter Gabe Auswirkungen auf das ZNS einschließlich Hypoaktivität, Hyperaktivität und Ataxie beobachtet. Bei Anwendung von mehr als dem 5-Fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis kam es in Langzeitversuchen an Albinoratten zu einer erhöhten Inzidenz von Retinaatrophien, die bei älteren Tieren häufig beobachtet wurden.

Pregabalin war nicht teratogen bei Mäusen, Ratten oder Kaninchen. Nur bei Dosen, die deutlich über der Humandosis lagen, kam es bei Ratten und Kaninchen zu Fetotoxizität. In Studien zur prä-/postnatalen Toxizität an Ratten verursachte Pregabalin ab der 2-fachen maximal empfohlenen Humandosis entwicklungstoxische Störungen bei den Nachkommen.

Unerwünschte Effekte auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurden nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich höher lagen als die therapeutisch notwendige Exposition. Unerwünschte Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane und Spermienparameter waren reversibel und traten nur bei Expositionen auf, die ausreichend über der therapeutischen Exposition lagen, oder sie waren mit spontanen Degenerationsprozessen in den männlichen Reproduktionsorganen in der Ratte assoziiert. Daher wurden die Effekte als gering bis klinisch nicht relevant erachtet.

Wie sich in einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte, ist Pregabalin nicht genotoxisch.

Mit Pregabalin wurden an Ratten und Mäusen Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre durchgeführt. Bei Expositionen, die dem 24-Fachen der beim Menschen empfohlenen klinischen Maximaldosis von 600 mg/Tag entsprechen, wurden bei den Ratten keine Tumoren beobachtet. Bei Mäusen wurde bei Expositionen, die denen unter durchschnittlicher Dosierung beim Menschen entsprachen, keine

erhöhte Tumorfrequenz beobachtet. Bei höheren Expositionen kam es jedoch zu einem häufigeren Auftreten von Hämangiosarkomen. Der nicht genotoxische Mechanismus der Tumorbildung bei Mäusen schließt Veränderungen der Thrombozyten und, im Zusammenhang damit, eine endotheliale Zellproliferation ein. Derartige Veränderungen der Thrombozyten wurden bei Ratten oder anhand klinischer Daten zur Kurzzeittherapie und, in begrenztem Umfang, zur Langzeittherapie beim Menschen nicht beobachtet. Es gibt keine Hinweise auf ein derartiges Risiko für den Menschen.

Bei Ratten unterscheidet sich die Toxizität bei Jungtieren qualitativ nicht von der bei den adulten Tieren. Die Jungtiere weisen jedoch eine erhöhte Empfindlichkeit auf. Bei therapeutischen Dosen gab es Hinweise auf die ZNS-Effekte Hyperaktivität und Bruxismus sowie Wachstumsstörungen (vorübergehende Hemmung der Gewichtszunahme). Auswirkungen auf die weibliche Fertilität wurden beim 5-Fachen der therapeutischen Humandosis beobachtet. Eine reduzierte Schreckreaktion auf akustische Reize wurde bei Überschreiten der 2-fachen therapeutischen Humandosis bei jungen Ratten nach 1 bis 2 Wochen beobachtet. Nach 9 Wochen war dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)

Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)

Crospovidon Typ A

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (*Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten*)

Eisen(III)-oxid (E 172) (*Pregabalin Aristo retard 165 mg und 330 mg Retardtabletten*)

Eisen(II,III)-oxid (E 172) (*Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten*)

Druckfarbe

Schellack

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten

Nicht über 30 °C lagern.

Pregabalin Aristo retard 165 mg und 330 mg Retardtabletten

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes, rundes HDPE (High Density Polyethylene) Tablettenbehältnis mit weiter Öffnung und weißem, kindergesichertem Verschluss mit Dichtung und einem Trockenmittelzylinder.

Packungen mit 30 und Mehrfachpackungen mit 90 (3 x 30) Retardtabletten.

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7010797.00.00
7010798.00.00
7010799.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlagelhrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.

Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Beispiel für Zeitschriften-artikel	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
Beispiel für Buchkapitel	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
Beispiel für Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Beispiel für Internetdoku ment	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
Beispiel für HTA-Doku ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema AM-RL, Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
– Pregabalin, Gruppe 1, in Stufe 1 (2024-04)

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

Vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Kna (2024-04)

Datum:
11. Dezember 2024

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abzugeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Pregabalin, Gruppe 1, in Stufe 1

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 7. Januar 2025
um 10:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
als eMeeting**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **18. Dezember 2024** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Bitte senden Sie Ihre Offenlegungserklärung als Scan oder Foto an arzneimittel@g-ba.de.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen