# Pregabalin STADA 225 mg Hartkapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel enthält 225 mg Pregabalin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Hartkapsel.
***Die 25 mg Kapsel*** ist weiß, Größe 4 (14.5 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 25” am Unterteil.
***Die 50 mg Kapsel*** ist weiß, Größe 3 (16 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 50” am Unterteil.
Der Unterteil hat auch einen Aufdruck mit einer schwarzen ringförmigen Linie.
***Die 75 mg Kapsel*** ist weiß und orangefarben, Größe 4 (14.5 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 75” am Unterteil
***Die 100 mg Kapsel*** ist orangefarben, Größe 3 (16 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 100” am Unterteil.
***Die 150 mg Kapsel*** ist weiß, Größe 2 (18 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 150” am Unterteil.
***Die 200 mg Kapsel*** ist hellorange, Größe 1 (19.5 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 200” am Unterteil.
***Die 225 mg Kapsel*** ist weiß und hellorange, Größe 1 (19.5 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 225” am Unterteil
***Die 300 mg Kapsel*** ist weiß und orangefarben, Größe 0 (21.5 mm), Aufdruck mit schwarzer Tinte “PGB 300” am Unterteil

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

***Epilepsie***
Pregabalin STADA wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.
***Generalisierte Angststörungen***
Pregabalin STADA wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***
Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg täglich, verabreicht in zwei oder drei Einzeldosen.
***Epilepsie***
Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen, begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 1 Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach einer weiteren Woche erreicht werden.
***Generalisierte Angststörungen***
Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg pro Tag, verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Die Therapienotwendigkeit sollte regelmäßig überprüft werden.
Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg begonnen werden. Abhängig vom klinischen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach 1 Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Nach 1 weiteren Woche kann die Dosis auf 450 mg täglich gesteigert werden. Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach 1 weiteren Woche erreicht werden.
***Absetzen von Pregabalin***
In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis wird empfohlen, beim Absetzen von Pregabalin unabhängig von der Indikation die Dosis ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***
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 1 angegebenen Werte für die Kreatinin-Clearance errechnen sich nach der folgenden Formel:

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

Pregabalin wird durch Hämodialyse wirksam aus dem Plasma eliminiert (50 % des Wirkstoffs in 4 Stunden). Bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, sollte die tägliche Pregabalin-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden. Neben der Tagesdosis sollte eine Zusatzdosis sofort nach jeder 4-stündigen Hämodialysebehandlung verabreicht werden (siehe Tabelle 1).
***Tabelle 1***. Anpassung der Pregabalin-Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

| ***Kreatinin Clearance ($CL_{cr}$)*** | ***Gesamttagesdosis von Pregabalin **** | ***Dosisaufteilung*** |
|---|---|---|

| ***(ml/min)*** | | | |
|---|---|---|---|
| | Anfangsdosis (mg/Tag) | Höchstdosis (mg/Tag) | |
| ≥ 60 | 150 | 600 | Zwei- oder dreimal täglich |
| ≥30 - <60 | 75 | 300 | Zwei- oder dreimal täglich |
| ≥15 - <30 | 25 – 50** | 150 | Ein- oder zweimal täglich |
| < 15 | 25** | 75 | Einmal täglich |
| Zusatzdosis nach Hämodialyse (mg) | | | |
| | 25** | 100 | Als Einzeldosis+ |

* Die Gesamttagesdosis (mg/Tag) muss je nach der angegebenen Dosisaufteilung geteilt werden, um mg/Dosis zu erhalten.

+ Zusatzdosis ist eine einzelne zusätzliche Dosis.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

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

***Kinder und Jugendliche***

Sicherheit und Wirksamkeit von Pregabalin STADA bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

***Ältere Patienten (über 65 Jahre)***

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

***Art der Anwendung***

Pregabalin STADA kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Pregabalin STADA ist nur zur oralen Einnahme vorgesehen.

## 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

***Diabetespatienten***

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, di 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.

***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.

***Absetzen antiepileptischer Begleitbehandlung***

Es liegen keine hinreichenden Daten über das Absetzen der antiepileptischen Begleitbehandlung zur Erreichung einer Monotherapie mit Pregabalin vor, wenn unter Pregabalin als Zusatztherapie eine Anfallskontrolle erreicht wurde.

***Entzugssymptome***

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Ent-

zugssymptome beobachtet. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippesymptome, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Konvulsionen, Hyperhidrose und Benommenheit, den Eindruck von physischer Abhängigkeit erweckend. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden.
Konvulsionen einschließlich Status epilepticus und Grand-Mal-Konvulsionen können während der Anwendung oder kurz nach Beendigung der Anwendung von Pregabalin auftreten.
Nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin deuten die Daten zu Häufigkeit und Schweregrad der Entzugssymptome auf eine Dosisabhängigkeit hin.

***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 in einem anderen Anwendungsgebiet***

In einem anderen Anwendungsgebiet 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.

***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 und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Pregabalin nicht aus.
Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

***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).

***Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotenzial oder Abhängigkeit***

Fälle von nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit wurden berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten und der Patient sollte hinsichtlich Symptomen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, des Missbrauchs oder der Abhängigkeit von Pregabalin (berichtet wurden Toleranzentwicklung, Dosissteigerung, wirkstoffsuchendes Verhalten) überwacht werden.

***Enzephalopathie***

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

**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 Topiramat 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. In kontrollierten klinischen Studien hatten orale Mehrfachdosen von Pregabalin, die gleichzeitig mit Oxycodon, Lorazepam oder Ethanol verabreicht wurden, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Atmung. Nach Markteinführung wurden Fälle von

respiratorischer Insuffizienz und Koma bei Patienten berichtet, die Pregabalin und andere das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfende Arzneimittel einnahmen. 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. Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen***

Da das mögliche Risiko für Menschen nicht bekannt ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine wirksame Verhütung anwenden.

***Schwangerschaft***

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Pregabalin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Pregabalin STADA 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 STADA hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Pregabalin STADA kann Benommenheit und Schläfrigkeit hervorrufen und dadurch die Fähigkeit beeinflussen, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

Deshalb wird Patienten empfohlen, weder Auto zu fahren 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 2 zeigt alle Nebenwirkungen, die mit größerer Häufigkeit als unter Placebo und bei mehr als einem Patienten auftraten, geordnet nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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.

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

***Tabelle 2: 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 | Überempfindlichkeit |

| | |
|---|---|
| Selten | Angioödem, allergische Reaktion |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | |
| Häufig | gesteigerter Appetit |
| Gelegentlich | Anorexie, Hypoglykämie |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | |
| Häufig | Euphorie, Verwirrung, Reizbarkeit, Desorientierung, Schlaflosigkeit, verringerte Libido |
| Gelegentlich | Halluzinationen, Panikattacken, Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Depression, Niedergeschlagenheit, gehobene Stimmungslage, *Aggression,* Stimmungsschwankungen, Depersonalisation, Wortfindungsstörungen, abnorme Träume, gesteigerte Libido, Anorgasmie, Apathie |
| Selten | Enthemmung |
| ***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, Verlust des Bewusstseins, psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, posturaler Schwindel, Intentionstremor, Nystagmus, kognitive Störungen, *geistige Beeinträchtigungen*, Sprachstörungen, verringerte Reflexe, Hyperästhesie, brennendes Gefühl, Geschmacksverlust, Unwohlsein |
| Selten | Konvulsionen, Parosmie, Hypokinesie, Schreibstörungen |
| ***Augenerkrankungen*** | |
| Häufig | verschwommenes Sehen, Diplopie |
| Gelegentlich | „Tunnelblick“, Sehstörungen, geschwollene Augen, Gesichtsfeldeinengung, verringerte Sehschärfe, Augenschmerzen, Schwachsichtigkeit, Photopsie, Augentrockenheit, verstärkter Tränenfluss, Augenreizung |
| Selten | Verlust des Sehvermögens, 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, Herzinsuffizienz |
| Selten | QT-Verlängerung, 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 | Lungenödem, Engegefühl im Hals |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | |
| Häufig | Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Flatulenz, aufgeblähter Bauch, Mundtrockenheit |
| Gelegentlich | gastroösophagealer Reflux, vermehrter Speichelfluss, orale Hypästhesie |
| Selten | Aszites, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Dysphagie |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | |
| Gelegentlich | papulöser Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrose, Pruritus |
| Selten | *Stevens-Johnson-Syndrom*, kalter Schweiß |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | |
| Häufig | Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, zervikale Spasmen |
| Gelegentlich | Gelenkschwellungen, Myalgie, Muskelzuckungen, Nackenschmerzen, Steifigkeit |
| Selten | der Muskulatur Rhabdomyolyse |
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | |
| Gelegentlich | Harninkontinenz, Dysurie |
| Selten | Nierenversagen, Oligurie, Harnretention |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*** | |
| Häufig | erektile Dysfunktion |
| Gelegentlich | Störungen der Sexualfunktion, verzögerte Ejakulation,Dysmenorrhoe, Brustschmerzen |
| Selten | Amenorrhoe, Absonderungen aus der Brust, Brustvergrößerung, Gynäkomastie |

| | |
|---|---|
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | |
| Häufig | periphere Ödeme, Ödeme, Gangstörungen, Stürze, Trunkenheitsgefühl, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit |
| Gelegentlich | generalisierte Ödeme, Gesichtsödem, Engegefühl in der Brust, Schmerzen, Fieber, Durst, Frösteln, Asthenie |
| ***Untersuchungen*** | |
| Häufig | Gewichtszunahme |
| Gelegentlich | Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Alanin- Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase; Hyperglykämie, Thrombozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatininwerte, Hypokaliämie, Gewichtsverlust |
| Selten | Leukozytenzahl erniedrigt |

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Reaktionen wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippesymptome, Konvulsionen, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Hyperhidrose und Benommenheit, den Eindruck von physischer Abhängigkeit erweckend. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden.
Nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin deuten die Daten zu Häufigkeit und Schweregrad der Entzugssymptome auf eine Dosisabhängigkeit hin.

***Kinder und Jugendliche***

Das Sicherheitsprofil von Pregabalin, wie es in zwei pädiatrischen Studien beobachtet wurde (Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit, n=65, 1-Jahr-open-label-follow-on-safety-Studie, n=54) war mit jenem vergleichbar, wie es mit Erwachsenen beobachtet wurde (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

Zu den nach Markteinführung am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Überdosierung von Pregabalin gehörten Somnolenz, Verwirrtheitszustand, Agitiertheit und Unruhe.
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 1).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika
ATC-Code: N03AX16
Der Wirkstoff Pregabalin ist ein Gamma-Aminobuttersäure-Analogon mit der chemischen Bezeichnung (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexan-Säure.

***Wirkmechanismus***

Pregabalin bindet an eine auxiliare Untereinheit ($\alpha_2$-δ Protein) von spannungsabhängigen Calciumkanälen im ZNS.

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit***

***Epilepsie***

***Zusatztherapie***

Pregabalin wurde in 3 kontrollierten klinischen Studien sowohl bei zweimal täglicher als auch bei dreimal täglicher Gabe über jeweils 12 Wochen untersucht. Insgesamt war das Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprofil bei zweimal und bei dreimal täglicher Gabe ähnlich.
Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit wurde innerhalb der 1. Woche beobachtet.

***Kinder und Jugendliche***

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pregabalin als Zusatztherapie bei Epilepsie bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Die Nebenwirkungen, die in einer Studie über die Pharmakokinetik und Verträglichkeit mit Patienten im Alter zwischen 3 Monaten und 16 Jahren (n=65) beobachtet wurden, waren ähnlich zu den Ergebnissen mit Erwachsenen. Die Resultate aus einer 1-Jahr-open-label-safety-Studie mit 54 Patienten im Alter zwischen 3 Monaten und 16 Jahren mit Epilepsie deuten darauf hin,

dass als Nebenwirkung Pyrexie und Infektionen der oberen Atemwege häufiger auftraten als bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

***Monotherapie (neu diagnostizierte Patienten)***

In einer kontrollierten klinischen Studie über 56 Wochen wurde Pregabalin bei zweimal täglicher Gabe untersucht. Bezogen auf den Endpunkt einer 6-monatigen Anfallsfreiheit zeigte Pregabalin im 11 Vergleich zu Lamotrigin keine Nicht-Unterlegenheit. Pregabalin und Lamotrigin waren gleichermaßen sicher und gut verträglich.

***Generalisierte Angststörungen***

Pregabalin wurde in 6 kontrollierten Studien über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen sowie in einer 8-wöchigen Studie mit älteren Patienten und in einer Langzeitstudie zur Rückfallprävention mit einer doppelblinden Rückfallpräventionsphase von 6 Monaten untersucht.

Eine Besserung der Symptome von generalisierten Angststörungen gemäß der Hamilton-Anxiety- Rating-Skala (HAM-A) wurde innerhalb der 1. Woche beobachtet.

In kontrollierten klinischen Studien über 4 bis 8 Wochen zeigten 52 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und 38 % der Patienten unter Placebo eine im Vergleich zu den Ausgangswerten mindestens 50%ige Verbesserung des HAM-A-Gesamt-Scores.

Bei kontrollierten Studien haben mehr Patienten unter Pregabalin über verschwommenes Sehen berichtet als Patienten, die Placebo erhielten. In der Mehrzahl der Fälle verschwand diese Nebenwirkung mit fortgesetzter Behandlung wieder. In kontrollierten klinischen Studien wurden bei mehr als 3.600 Patienten augenärztliche Untersuchungen durchgeführt (einschließlich Untersuchungen der Sehschärfe und des Gesichtsfelds sowie ausführliche Fundoskopie). Unter diesen Patienten war die Sehschärfe bei 6,5 % der mit Pregabalin behandelten Patienten verringert, im Vergleich zu 4,8 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei den mit Pregabalin behandelten Patienten wurde eine Veränderung des Gesichtsfelds in 12,4 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten in 11,7 % festgestellt. Zu fundoskopischen Veränderungen kam es bei 1,7 % der mit Pregabalin behandelten Patienten und bei 2,1 % der mit Placebo behandelten Patienten.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei gesunden Probanden und Epilepsie-Patienten unter Antiepileptika ist die Pharmakokinetik von Pregabalin im Steady State vergleichbar.

***Resorption***

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 ≥ 90 % geschätzt und ist dosisunabhängig. Nach wiederholter Anwendung wird der Steady State innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Bei Einnahme während der Mahlzeiten wird die Resorptionsrate von Pregabalin verringert, was zu einer Verringerung der $C_{max}$ um ca. 25 bis 30 % sowie zu einer Verzögerung der $t_{max}$ auf ca. 2,5 Stunden führt. Die Verabreichung von Pregabalin mit den Mahlzeiten hat jedoch keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Resorptionsrate von Pregabalin.

***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 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 1).

***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 Pregabal-

in effektiv (nach einer 4-stündigen Hämodialyse reduzieren sich die Plasmakonzentrationen von Pregabalin um ca. 50 %) hämodialysiert werden. Da die renale Elimination den hauptsächlichen Ausscheidungsweg darstellt, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion – und nach einer Hämodialyse eine Dosisergänzung notwendig (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

***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 Verabreichung 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 Cmax 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, 4.8 und 5.1).

***Ältere Patienten (über 65 Jahre)***

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 1).

***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 de-

nen unter durchschnittlicher Dosierung beim Menschen entsprachen, keine erhöhte Tumorhäufigkeit 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

***Kapselinhalt***
Mannitol
Modifizierte Stärke (vorgelatinierte Stärke und Maisstärke)
Talkum
***Kapselhülle***
Gelatine
Titandioxid (E171)
Rotes Eisenoxid (E172) in 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg und 300 mg
***Drucktinte***
Schellak
Schwarzes Eisenoxid (E172)
Kaliumhydroxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

***25 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 14, 21, 56 oder 84 Hartkapseln.
***50 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 21, 56 oder 84 Hartkapseln
***75 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 14 oder 56 Hartkapseln
HDPE Flasche mit LDPE Deckel oder PP Schraubdeckel mit 100 Hartkapsel
***100 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 21 oder 84 Hartkapseln
***150 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 14 oder 56 Hartkapseln.
HDPE Flasche mit LDPE Deckel oder PP Schraubdeckel mit 100 Hartkapseln
***200 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 21 oder 84 Hartkapseln
***225 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 14 oder 56 Hartkapseln
***300 mg***
Aluminium/PVC Blister mit 14 oder 56 Hartkapseln.
HDPE Flasche mit LDPE Deckel oder PP Schraubdeckel mit 100 Hartkapseln
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

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

## 8. Zulassungsnummer

136415

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
17. August 2015
**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.