



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pregabalin Hennig® 25 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 50 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 75 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 100 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 150 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 200 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 225 mg Hartkapseln
 Pregabalin Hennig® 300 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pregabalin Hennig® 25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 33,25 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 66,50 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 75 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 75 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 7,84 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 10,45 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 150 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 15,68 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 200 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 20,90 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 225 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 225 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 23,51 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Pregabalin Hennig® 300 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 300 mg Pregabalin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Hartkapsel enthält auch 31,35 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Pregabalin Hennig® 25 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 4, mit einem weißen Ober- und Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „25“ auf dem Unterteil. Die Hart-

kapseln enthalten ein weißes bis creme-weißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 50 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 3, mit einem weißen Ober- und einem rosa-oranger-farbenden Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „50“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis cremeweißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 75 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 4, mit einem bräunlich-rottem Oberteil und einem weißen Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „75“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis cremeweißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 100 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 3, mit einem bräunlich-rottem Ober- und Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „100“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis cremeweißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 150 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 2, mit einem weißen Ober- und Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „150“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis creme-weißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 200 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 1, mit einem rosa-oranger-farbenden Ober- und Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „200“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis cremeweißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 225 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 1, mit einem rosa-oranger-farbenden Oberteil und einem weißen Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „225“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis creme-weißes Pulver.

Pregabalin Hennig® 300 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe 0, mit einem bräunlich-rottem Oberteil und einem weißen Unterteil mit einem schwarzen Aufdruck „300“ auf dem Unterteil. Die Hartkapseln enthalten ein weißes bis cremeweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsie

Pregabalin Hennig® wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.

Generalisierte Angststörungen

Pregabalin Hennig® 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 2 oder 3 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 (CL_{cr}) angepasst werden. Die in Tabelle 1 angegebenen Werte für die Kreatinin-Clearance errechnen sich nach unten stehender Formel.

Formel: Kreatinin-Clearance

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

(für weibliche Patienten: $\times 0,85$)

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 auf Seite 2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Pregabalin Hennig® bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen (12–17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Hierzu sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Pregabalin Hennig® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Pregaba-


Tabelle 1

Anpassung der Pregabalin-Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (CL _{cr}) (ml/min)	Gesamttagesdosis von Pregabalin*		Dosisaufteilung
	Anfangsdosis (mg/Tag)	Höchstosis (mg/Tag)	
≥ 60	150	600	zwei- oder dreimal täglich
≥ 30 bis < 60	75	300	zwei- oder dreimal täglich
≥ 15 bis < 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.

lin Hennig® 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

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.

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 Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippe-symptome, 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.

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 Opiode 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.

Lactose

Pregabalin Hennig® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pregabalin Hennig® nicht einnehmen.



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 Topiramate 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 Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptiva hat keinen Einfluss auf den Steady State dieser Substanzen.

Arzneimittel, die das ZNS 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 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 Hennig® 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

Es ist nicht bekannt, ob Pregabalin beim Menschen in die Muttermilch übergeht; in der Milch von Ratten wurde es jedoch nachgewiesen. Deshalb wird empfohlen, während der Behandlung mit Pregabalin nicht zu stillen.

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 Hennig® hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Pregabalin Hennig® 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 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 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 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.

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</i> • <i>allergische Reaktion</i>
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 • <i>Aggression</i> • Stimmungsschwankungen • Depersonalisation • Wortfindungsstörungen • abnorme Träume • gesteigerte Libido • Anorgasmie • Apathie
Selten	• Enthemmung
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	• Benommenheit • Schläfrigkeit • Kopfschmerzen



Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Koordinationsstörungen • Tremor • Dysarthrie • Amnesie • Gedächtnisstörungen • Aufmerksamkeitsstörungen • Parästhesie • Hypästhesie • Sedierung • Gleichgewichtsstörung • Lethargie
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Konvulsionen</i> • Parosmie • Hypokinesie • Schreibstörungen
Augenerkrankungen	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • verschwommenes Sehen • Diplopie
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • „Tunnelblick“ • Sehstörungen • geschwollene Augen • Gesichtsfeldeinengung • verringerte Sehschärfe • Augenschmerzen • Schwachsichtigkeit • Photopsie • Augentrockenheit • verstärkter Tränenfluss • Augenreizung
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Verlust des Sehvermögens</i> • <i>Keratitis</i> • Oszillopsie • verändertes räumliches Sehen • Mydriasis • Schielen • Lichtempfindlichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Vertigo
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperakusis
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie • AV-Block 1. Grades • Sinusbradycardie • <i>Herzinsuffizienz</i>

Selten	<ul style="list-style-type: none"> • <i>QT-Verlängerung</i> • Sinustachykardie • Sinusarrhythmie
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie • Hypertonie • Hautrötung mit Wärmegefühl • Gesichtsrötung • kalte Extremitäten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Nasenbluten • Husten • verstopfte Nase • Rhinitis • Schnarchen • trockene Nase
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenödem</i> • Engegefühl im Hals
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Erbrechen • <i>Übelkeit</i> • Verstopfung • <i>Diarrhö</i> • Flatulenz • aufgeblähter Bauch • Mundtrockenheit
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • gastroösophagealer Reflux • vermehrter Speichelfluss • orale Hypästhesie
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • Aszites • Pankreatitis • <i>geschwollene Zunge</i> • Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • papulöser Ausschlag • Urtikaria • Hyperhidrose • <i>Pruritus</i>
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Stevens-Johnson-Syndrom</i> • kalter Schweiß
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelkrämpfe • Arthralgie • Rückenschmerzen • Schmerzen in den Extremitäten • zervikale Spasmen
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Gelenkschwellungen • Myalgie • Muskelzuckungen • Nackenschmerzen • Steifigkeit der Muskulatur
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Harninkontinenz • Dysurie

Selten	<ul style="list-style-type: none"> • Nierenversagen • Oligurie • <i>Harnretention</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • erektile Dysfunktion
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Störungen der Sexualfunktion • verzögerte Ejakulation • Dysmenorrhö • Brustschmerzen
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhö • Absonderungen aus der Brust • Brustvergrößerung • <i>Gynäkomastie</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • periphere Ödeme • Ödeme • Gangstörungen • Stürze • Trunkenheitsgefühl • Krankheitsgefühl • Abgeschlagenheit
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • generalisierte Ödeme • <i>Gesichtsödem</i> • Engegefühl in der Brust • Schmerzen • Fieber • Durst • Frösteln • Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtszunahme
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase • Hyperglykämie • Thrombozytenzahl erniedrigt • erhöhte Kreatininwerte • Hypokaliämie • Gewichtsverlust
Selten	<ul style="list-style-type: none"> • 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, Grippe-symptome, Konvulsionen, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Hyperhidrose und Benommenheit, den Eindruck 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.

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.

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 auxiliäre Unter-einheit (α_2 -d-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.

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 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 4–6 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 4–8 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 24–48 Stunden erreicht. Bei Einnahme während der Mahlzeiten wird die Resorptionsrate von Pregabalin verringert, was zu einer Verringerung der C_{max} um ca. 25–30 % 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 Pregabalin effektiv hämodialysiert werden (nach einer 4-stündigen Hämodialyse reduzieren sich die Plasmakonzentrationen von Pregabalin um ca. 50 %). 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 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.

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).



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 Retinastörungen, 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 Tumore 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 1–2 Wochen beobachtet. Nach 9 Wochen war dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Talkum

Kapselhülle

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-oxid (E 172) (50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg Hartkapseln)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) (50 mg, 200 mg, 225 mg Hartkapseln)

Druckinte

- Schellack
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Propylenglycol
- Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ALU-Blisterpackungen mit 10, 14, 20, 21, 28, 30, 56, 60, 70 (nur Pregabalin Hennig® 75 mg), 84, 90, 100 oder 84 (2 \times 42), 112 (2 \times 56), 120 (2 \times 60), 200 (2 \times 100) Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1-2
65439 Flörsheim am Main
Telefon: 06145-508 0
Telefax: 06145-508 140
E-Mail: info@hennig-am.de
Internet: www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Pregabalin Hennig® 25 mg Hartkapseln
93023.00.00
Pregabalin Hennig® 50 mg Hartkapseln
93024.00.00

Pregabalin Hennig® 75 mg Hartkapseln
93025.00.00

Pregabalin Hennig® 100 mg Hartkapseln
93026.00.00

Pregabalin Hennig® 150 mg Hartkapseln
93027.00.00

Pregabalin Hennig® 200 mg Hartkapseln
93028.00.00

Pregabalin Hennig® 225 mg Hartkapseln
93029.00.00

Pregabalin Hennig® 300 mg Hartkapseln
93030.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

01/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt