

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Pregabalin-Hormosan 25 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 50 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 75 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 100 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 150 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 200 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 225 mg Hartkapseln
 Pregabalin-Hormosan 300 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pregabalin-Hormosan 25 mg
 Jede Hartkapsel enthält 25 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 50 mg
 Jede Hartkapsel enthält 50 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 75 mg
 Jede Hartkapsel enthält 75 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 100 mg
 Jede Hartkapsel enthält 100 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 150 mg
 Jede Hartkapsel enthält 150 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 200 mg
 Jede Hartkapsel enthält 200 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 225 mg
 Jede Hartkapsel enthält 225 mg Pregabalin.

Pregabalin-Hormosan 300 mg
 Jede Hartkapsel enthält 300 mg Pregabalin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Pregabalin-Hormosan 25 mg:
 Weiße Hartkapseln der Größe 4 mit dem Aufdruck „PG“ auf dem Oberteil und „25“ auf dem Unterteil in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 50 mg:
 Weiße Hartkapseln der Größe 4 mit dem Aufdruck „PG“ auf dem Oberteil und „50“ und einem schwarzen Band auf dem Unterteil in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 75 mg:
 Hartkapseln der Größe 4 mit dunkelbraunem Oberteil mit dem Aufdruck „PG“ und weißem Unterteil mit dem Aufdruck „75“ in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 100 mg:
 Dunkelbraune Hartkapseln der Größe 3 mit dem Aufdruck „PG“ auf dem Oberteil und „100“ auf dem Unterteil in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 150 mg:
 Weiße Hartkapseln der Größe 2 mit dem Aufdruck „PG“ auf dem Oberteil und „150“ auf dem Unterteil in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 200 mg:
 Hellbraune Hartkapseln der Größe 1 mit dem Aufdruck „PG“ auf dem Oberteil und „200“ auf dem Unterteil in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 225 mg:

Hartkapseln der Größe 1 mit hellbraunem Oberteil mit dem Aufdruck „PG“ und weißem Unterteil mit dem Aufdruck „225“, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

Pregabalin-Hormosan 300 mg:

Hartkapseln der Größe 0 mit dunkelbraunem Oberteil mit dem Aufdruck „PG“ und weißem Unterteil mit dem Aufdruck „300“ in schwarzer Tinte, die ein weißes bis cremefarbenes Pulver enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Epilepsie**

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

Generalisierte Angststörungen

Pregabalin-Hormosan 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, eingenommen in zwei oder drei Einzeldosen.

Epilepsie

Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg, eingenommen in zwei oder drei Einzeldosen, begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach einer 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, eingenommen in zwei oder drei Einzeldosen. Die Therapienotwendigkeit sollte regelmäßig überprüft werden.

Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg begonnen werden.

Abhängig vom Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis nach einer Woche auf 300 mg täglich erhöht werden. Nach einer weiteren Woche kann die Dosis auf 450 mg pro Tag gesteigert werden. Die Höchstdosis von 600 mg täglich kann nach einer 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 einer 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 der unten stehenden Formel.

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 eingenommen werden (siehe Tabelle 1).

Patienten mit eingeschränkter 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 (12–17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Tabelle 1. Anpassung der Pregabalin-Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) (ml/min)	Gesamttagessdosis von Pregabalin*		Dosisaufteilung
	Anfangsdosis (mg/Tag)	Höchstdosis (mg/Tag)	
≥ 60	150	600	zwei- oder dreimal täglich
$\geq 30 - < 60$	75	300	zwei- oder dreimal täglich
$\geq 15 - < 30$	25–50	150	ein- oder zweimal täglich
< 15	25	75	einmal täglich
Zusatzdosis nach Hämodialyse (mg)			
	25	100	als Einzeldosis ⁺

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

⁺ Zusatzdosis ist eine einzelne zusätzliche Dosis.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

Art der Anwendung

Pregabalin-Hormosan kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Pregabalin-Hormosan ist nur zum Einnehmen 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 Fälle von Angioödem einschließen. Beim Auftreten von Symptomen eines Angioödems, wie 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 der 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 Wirkungen 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 dem Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Schlaflosigkeit, 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 der 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 zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Pregabalin mit Vorsicht anzuwenden. Nach Absetzen von Pregabalin ist diese Reaktion möglicherweise reversibel.

Rückenmarksverletzung

Bei Patienten mit Rückenmarksverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht. Dies beruht möglicherweise auf einem additiven Effekt aufgrund der benötigten Komedikation (z.B. Spasmolytika).

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 Mög-

lichkeit eines erhöhten Risikos bei Anwendung von Pregabalin nicht aus.

Daher 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 der Markteinführung wurden Fälle von verringerter Funktionalität des unteren Gastrointestinaltrakts berichtet (z.B. Darmobstruktion, paralytischer Ileus, Obstipation), wenn Pregabalin zusammen mit Arzneimitteln gegeben wurde, die wie Opioidanalgetika Obstipation verursachen können. Wenn Pregabalin und Opiode in Kombination angewendet werden, sollten Maßnahmen zur Vermeidung der Verstopfung erwo-gen 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, Missbrauchs oder einer 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 anderer Arzneimittel 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 Ethinylestradiol-haltigen 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 angewendet wurden, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Atmung. Nach der 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. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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 den 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 potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

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 Fetus).

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 erhielten die männlichen Probanden Pregabalin-Dosen von 600 mg/Tag. Nach einer Behandlung von 3 Mona-

ten 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 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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 angewendeten Arzneimitteln zusammenhängen.

Bei Patienten mit Rückenmarksverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

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

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
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
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	Ataxie, Koordinationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichgewichtsstörungen, 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

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
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, Diarrhö, 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 der Muskulatur
Selten	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harninkontinenz, Dysurie
Selten	Nierenversagen, Oligurie, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	erektiler Dysfunktion
Gelegentlich	Störungen der Sexualfunktion, verzögerte Ejakulation, Dysmenorrhö, Brustschmerzen
Selten	Amenorrhö, Absonderungen aus der Brust, Brustvergrößerung, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	periphere Ödeme, Ödeme, Gangstörungen, Stürze, Trunkenheitsgefühl, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit
Gelegentlich	generalisierte Ödeme, Gesichtsoedem, Engegefühl in der Brust, Schmerzen, Fieber, Durst, Schüttelfrost, Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase, Hyperglykämie, Thrombozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatininwerte, Hypokaliämie, Gewichtsverlust
Selten	Leukozytenzahl erniedrigt

Nach dem Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie mit 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 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.

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 berichteten Nebenwirkungen bei einer Überdosierung von Pregabalin gehörten Somnolenz, Verwirrheitszustand, Agitiertheit und Unruhe.

Selten wurden Fälle von Koma berichtet.

Die Behandlung einer Pregabalin-Überdosierung 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 Untereinheit ($\alpha_2\text{-}\delta$ -Protein) von spannungsabhängigen Calciumkanälen im Zentralnervensystem.

Klinische Wirksamkeit und SicherheitEpilepsieZusatztherapie

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 Sicherheits- 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 Angststörung

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.

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 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 Einnahme im nüchternen Zustand wird Pregabalin rasch resorbiert. Sowohl nach einmaliger als auch nach mehrfacher Anwendung 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. Bei Einnahme während einer Mahlzeit 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 etwa

2,5 Stunden führt. Die Einnahme von Pregabalin mit einer Mahlzeit hat jedoch keine klinisch signifikante Auswirkung auf das Ausmaß der Resorption 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 etwa 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 Plasma-Clearance und die renale Clearance von Pregabalin sind direkt proportional zur Kreatinin-Clearance (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 (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 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 tierexperimentellen Studien 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 über der therapeutischen Exposition lagen. Unerwünschte Wirkungen 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 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 bis zum 24-Fachen der beim Menschen empfohlenen klinischen Maximaldosis von 600 mg/Tag 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 endoteliale 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 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:

Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Talkum

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Natriumdodecylsulfat
Eisen(III)-oxid (E 172) (*nur Pregabalin-Hormosan 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg und 300 mg*)

Drucktinte:

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pregabalin-Hormosan ist in Blisterverpackungen aus PVC und Aluminiumfolie in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Pregabalin-Hormosan 25 mg:

14, 56, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 50 mg:

21, 56, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 75 mg:

14, 56, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 100 mg:

21, 56, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 150 mg:

56, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 200 mg:

21, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 225 mg:

56, 100 Hartkapseln

Pregabalin-Hormosan 300 mg:

56, 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69/47 87 30
Fax: 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

93565.00.00
93566.00.00
93567.00.00
93568.00.00
93569.00.00
93570.00.00
93571.00.00
93572.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt