

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LYRICA 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 50 mg Pregabalin. Lyrica Hartkapseln enthalten auch Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weiß, Aufdruck mit schwarzer Tinte „Pfizer“ auf dem Oberteil und “PGN 50” auf dem Unterteil. Das Unterteil ist zusätzlich mit einem schwarzen Band gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neuropathische Schmerzen

Lyrica wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter.

Epilepsie

Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.

Generalisierte Angststörungen

Lyrica wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg täglich, verabreicht in zwei oder drei Einzeldosen.

Lyrica kann während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Neuropathische Schmerzen

Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg begonnen werden. Entsprechend dem Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit, kann die Dosis nach 3 bis 7 Tagen auf 300 mg täglich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis nach weiteren 7 Tagen auf eine Höchstdosis von 600 mg täglich gesteigert werden.

Epilepsie

Die Pregabalin-Behandlung kann mit einer Tagesdosis von 150 mg begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen 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, verabreicht 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 klinischen Ansprechen 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 täglich 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 Abschnitt 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 folgenden Formel:

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

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

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

Kreatinin-Clearance (CL_{cr}) (ml / min)	Gesamttagesdosis von Pregabalin*		Dosisaufteilung
	Anfangsdosis (mg / Tag)	Höchstdosis (mg / Tag)	
≥ 60	150	600	2- oder 3-mal täglich
≥ 30 bis < 60	75	300	2- oder 3-mal täglich
≥ 15 bis < 30	25 bis 50	150	Als Einzeldosis oder 2-mal täglich
< 15	25	75	Als Einzeldosis
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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Lyrica bei Kindern unter 12 Jahren und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) wird nicht empfohlen, da die Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit für diese Altersgruppe unzureichend ist (siehe Abschnitt 5.3).

Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahre)

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

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.

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.

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.

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

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.

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeit-Therapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Grippe-symptome, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Schwitzen und Benommenheit. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden.

Es gibt keine Angaben zu Häufigkeit und Schwere der Entzugssymptome in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosierung nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin.

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.

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung war die Häufigkeit von Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht. Das beruht möglicherweise auf einem additiven Effekt aufgrund der benötigten Komedikation (z. B. Spasmolytika). Dies muss berücksichtigt werden, wenn bei dieser Erkrankung Pregabalin verschrieben wird.

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, plazebo-kontrollierter 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.

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.

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.

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

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.

Bei älteren Probanden wurden keine spezifischen Interaktionsstudien zur Pharmakodynamik durchgeführt. Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Lyrica 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). Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

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.

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

Lyrica hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Lyrica 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 beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

An dem klinischen Studienprogramm nahmen mehr als 9.000 Patienten teil, die Pregabalin erhielten. Von diesen wurden mehr als 5.000 in doppelblinde, plazebokontrollierte 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 13 % bei Patienten unter Pregabalin und bei 7 % bei Patienten unter Plazebo. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Pregabalin zu einem Abbruch der Therapie führten, waren Benommenheit und Schläfrigkeit.

Die unten stehende Tabelle zeigt alle Nebenwirkungen, die mit größerer Häufigkeit als unter Plazebo und bei mehr als einem Patienten auftraten, geordnet nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100 und < 1/10), gelegentlich (> 1/1000 und < 1/100) und selten (< 1/1000)). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die angeführten Nebenwirkungen können auch mit der Grunderkrankung und / oder der Komedikation zusammenhängen.

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

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, sind in der folgenden Liste unter „Unbekannte Häufigkeit“ und kursiv angegeben.

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Unbekannte Häufigkeit	<i>Überempfindlichkeit, Angioödem, allergische Reaktion</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	gesteigerter Appetit
Gelegentlich	Anorexie
Selten	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Euphorie, Verwirrung, Reizbarkeit, verringerte Libido
Gelegentlich	Halluzinationen, Panikattacken, Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Depression, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, Depersonalisation, gesteigerte Schlaflosigkeit, Wortfindungsstörungen, abnorme Träume, gesteigerte Libido, Anorgasmie, Apathie
Selten	Enthemmung, gehobene Stimmungslage
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Benommenheit, Schläfrigkeit
Häufig	Ataxie, Koordinationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie
Gelegentlich	Synkopen, Stupor, Myoklonus, psychomotorische Hyperaktivität, Geschmacksverlust, Dyskinesie, posturaler Schwindel, Intentionstremor, Nystagmus, kognitive Störungen, Sprachstörungen, verringerte Reflexe, Hypästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, brennendes Gefühl
Selten	Hypokinesie, Parosmie, Schreibstörungen
Unbekannte Häufigkeit	<i>Verlust des Bewusstseins, geistige Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen</i>
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Diplopie
Gelegentlich	Sehstörungen, geschwollene Augen, Gesichtsfeldeinengung, verringerte Sehschärfe, Augenschmerzen, Schwachsichtigkeit, Augentrockenheit, verstärkter Tränenfluss
Selten	„Tunnelblick“, Oszilopsie, verändertes räumliches Sehen, Photopsie, Augenreizung, Mydriasis, Schielen, Lichtempfindlichkeit
Unbekannte Häufigkeit	<i>Verlust des Sehvermögens, Keratitis</i>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo
Selten	Hyperakusis
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Tachykardie
Selten	AV-Block ersten Grades, Sinustachykardie, Sinusbradykardie, Sinusarrhythmie
Unbekannte Häufigkeit	<i>Herzinsuffizienz</i>
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Gesichtsrötung, Hautrötung mit Wärmegefühl
Selten	Hypotonie, Hypertonie, kalte Extremitäten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, trockene Nase
Selten	Nasenbluten, Engegefühl im Hals, Nasopharyngitis, Husten, verstopfte Nase, Rhinitis, Schnarchen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen, Mundtrockenheit, Verstopfung, Flatulenzen
Gelegentlich	Aufgeblähter Bauch, gastroösophagealer Reflux, vermehrter Speichelfluss, orale Hypästhesie
Selten	Aszites, Pankreatitis, Dysphagie
Unbekannte Häufigkeit	<i>Geschwollene Zunge, Diarrhoe, Übelkeit</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Papulöser Ausschlag, Schwitzen,
Selten	Urtikaria, kalter Schweiß
Unbekannte Häufigkeit	<i>Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Muskelzuckungen, Gelenkschwellungen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Steifigkeit der Muskulatur
Selten	Rhabdomyolyse, zervikale Spasmen, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Harninkontinenz, Dysurie
Selten	Nierenversagen, Oligurie
Unbekannte Häufigkeit	<i>Harnretention</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Erektile Dysfunktion
Gelegentlich	Verzögerte Ejakulation, Störungen der Sexualfunktion
Selten	Amenorrhoe, Absonderungen aus der Brust, Brustschmerzen, Dysmenorrhoe, Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Gangstörungen, Trunkenheitsgefühl, Abgeschlagenheit, periphere Ödeme, Ödeme
Gelegentlich	Stürze, Engegefühl in der Brust, Asthenie, Durst
Selten	Unterhautödeme (Anasarca), Fieber, Steifigkeit, verstärkte Schmerzen
Unbekannte Häufigkeit	<i>Gesichtsödem</i>
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Alanin-Aminotransferase, und Aspartat-Aminotransferase; Thrombozytenzahl erniedrigt
Selten	Hyperglykämie, Hypokaliämie, Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatininwerte, Gewichtsverlust

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeit-Therapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Grippesymptome, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Schwitzen und Benommenheit. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden.

Es gibt keine Angaben zu Häufigkeit und Schwere der beobachteten Entzugssymptome in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosierung nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosen bis zu 15 g wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse berichtet.

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

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, 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 Kalziumkanälen im ZNS und verdrängt dabei wirksam [^3H]-Gabapentin.

Klinische Erfahrungen

Neuropathische Schmerzen

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

Pregabalin wurde in 10 kontrollierten klinischen Studien untersucht, bei 2-mal täglicher Gabe bis zu 13 Wochen und bei 3-mal täglicher Gabe bis zu 8 Wochen. Insgesamt waren die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei 2-maliger und bei 3-maliger Gabe ähnlich.

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

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

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

Epilepsie

Pregabalin wurde in 3 kontrollierten klinischen Studien sowohl bei 2-mal täglicher als auch bei 3-mal täglicher Gabe über jeweils 12 Wochen untersucht. Insgesamt war das Verträglichkeits- und Wirksamkeitsprofil bei 2-mal und bei 3-mal täglicher Gabe ähnlich.

Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit wurde innerhalb der ersten Woche beobachtet.

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-Scale (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 wieder mit fortgesetzter Behandlung. In kontrollierten klinischen Studien wurden bei mehr als 3600 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, Epilepsie-Patienten unter Antiepileptika und bei Patienten mit chronischem Schmerz 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 Std. 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.

Metabolismus:

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

Elimination:

Pregabalin wird unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Pregabalin beträgt 6,3 Std. Die Plasma-Clearance und 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 Reduktion der Pregabalin-Dosis notwendig (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).

Linearität / Nichtlinearität:

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.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

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 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 üblichen 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 5fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis kam es in Langzeitversuchen an Albino-Ratten zu einer erhöhten Inzidenz von Retina-Atrophien, 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 Foetotoxizität. In prä- / postnatalen Toxizitätsstudien an Ratten verursachte Pregabalin ab der 2fachen maximal empfohlenen Humandosis bei den Jungen entwicklungstoxische Störungen.

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 der 24fachen 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 5fachen der therapeutischen Humandosis beobachtet. Eine reduzierte Schreckreaktion auf akustische Reize wurde bei Überschreiten der 2fachen therapeutischen Humandosis bei jungen Ratten nach 1 bis 2 Wochen beobachtet. Nach neun 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)

Natriumdodecylsulfat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Gereinigtes Wasser

Drucktinte:

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 / Aluminiumblisterpackungen mit 14, 21, 56 und 84 Hartkapseln.

100 x 1 Hartkapsel in perforierten PVC / Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

100 Hartkapseln PVC / Aluminiumblisterpackung (nicht perforiert).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/279/006-010
EU/1/04/279/037

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 06.07.2004
Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION