

# Pregabalin-Mepha Kapseln, Lösung zum Einnehmen

Mepha Pharma AG

## Zusammensetzung

### Wirkstoffe

Pregabalin

### Hilfsstoffe

#### Kapsel:

Kapselinhalt: Mannitol, vorverkleisterte Maisstärke, Talk.

Kapsel: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisenoxid (E172) gelb [25, 50, 75, 150, 300 mg], Eisenoxid (E172) rot [75, 100, 200, 300 mg ].

Drucktinte: Schellack, Eisenoxid schwarz, Propylenglykol, Ammoniak, Kaliumhydroxid.

#### Lösung:

Sucralose, Natrium dihydrogenphosphat (entspr. 0.63 mg Natrium), Natriumhydrogenphosphat (entspr. 0.13 mg Natrium), Erdbeeraroma , Methylparaben (E218) 1.3 mg, Propylparaben (E216) 0.16 mg, gereinigtes Wasser pro 1 ml.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

### Hartgelatine kapseln

25 mg Kapsel: elfenbeinfarbige Kapsel mit schwarzem Aufdruck «25» auf dem Unterteil.

50 mg Kapsel: elfenbeinfarbige Kapsel mit schwarzem Aufdruck «50» auf dem Unterteil. Ober- und Unterteil sind zusätzlich mit je einem schwarzen Band gekennzeichnet.

75 mg Kapsel: Kapsel mit rosa Oberteil und elfenbeinfarbenem Unterteil mit schwarzem Aufdruck «75» auf dem Unterteil.

100 mg Kapseln: rosa Kapsel mit schwarzem Aufdruck «100» auf dem Unterteil.

150 mg Kapsel: elfenbeinfarbige Kapsel mit schwarzem Aufdruck «150» auf dem Unterteil.

200 mg Kapseln: fleischfarbene Kapsel mit schwarzem Aufdruck «200» auf dem Unterteil.

300 mg Kapsel: Kapsel mit rosa Oberteil und elfenbeinfarbenem Unterteil mit schwarzem Aufdruck «300» auf dem Unterteil.

### Lösung zum Einnehmen.

1 ml Lösung enthält 20 mg Pregabalinum; klare, farblose Flüssigkeit mit Erdbeergeruch.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### Neuropathische Schmerzen

Pregabalin-Mepha wird angewendet zur Behandlung peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen im Erwachsenenalter.

Belegt wurde in klinischen Studien die Wirksamkeit von Pregabalin gegen neuropathische Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie und Rückenmarksverletzung (als Modell für zentralen neuropathischen Schmerz) (siehe «Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit»).

### Epilepsie

Pregabalin-Mepha wird zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten im Erwachsenenalter angewendet, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen.

### Generalisierte Angststörungen

Pregabalin-Mepha wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen im Erwachsenenalter.

## Dosierung/Anwendung

Die Dosis liegt zwischen 150 und 600 mg – entsprechend 7.5 bis 30 ml Lösung - täglich, verabreicht in zwei bis drei Einzeldosen.

Pregabalin kann während oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Pregabalin-Mepha Lösung ist nur zum Einnehmen vorgesehen.

### Dosierungstabelle (Pregabalin-Dosis in mg, ml)

Pregabalin Dosis (mg)	Gesamtvolumen Lösung (ml)
25 mg	1.25 ml
50 mg	2.5 ml
75 mg	3.75 ml
100 mg	5 ml
150 mg	7.5 ml
200 mg	10 ml
225 mg	11.25 ml
300 mg	15 ml

### Neuropathische Schmerzen

Therapiebeginn:	150 mg pro Tag (2× täglich 75 mg oder 3× täglich 50 mg)
-----------------	---

Abhängig von der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit kann die Dosis nach 3 bis 7 Tagen auf 300 mg täglich, verabreicht in zwei oder drei Einzeldosen, erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis nach weiteren 7 Tagen auf eine Höchstdosis von 600 mg täglich gesteigert werden.

In klinischen Studien bei diabetischer Polyneuropathie waren Dosen von 300 mg und 600 mg dem Placebo signifikant überlegen.

In klinischen Studien bei postherpetischer Neuralgie waren Dosen von 150 mg, 300 mg und 600 mg dem Placebo signifikant überlegen.

### Epilepsie

	Kapseln	Lösung zum Einnehmen
Therapiebeginn: 150 mg pro Tag	2× täglich 75 mg oder 3× täglich 50 mg	2× täglich 3.75 ml oder 3× täglich 2.5 ml

Abhängig von der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit, kann die Dosis nach einer Woche auf 300 mg täglich, verabreicht in zwei oder drei Einzeldosen, erhöht werden. Die weitere Aufdosierung auf die Höchstdosis von 600 mg täglich, verteilt auf zwei oder drei Einzeldosen, kann ebenfalls nach einer weiteren Woche erfolgen.

Bei Patienten mit partiellen Anfällen waren Dosen von 300 mg und 600 mg dem Placebo signifikant überlegen.

Bei Patienten mit sekundärer Generalisierung der Anfälle war nur die Höchstdosis von 600 mg dem Placebo signifikant überlegen.

Eine Bestimmung der Pregabalin-Konzentrationen im Plasma ist nicht notwendig, um die Pregabalin-Therapie zu optimieren.

#### Generalisierte Angststörungen

	Kapseln	Lösung zum Einnehmen
Therapiebeginn: 150 mg pro Tag	2× täglich 75 mg oder 3× täglich 50 mg	2× täglich 3.75 ml oder 3× täglich 2.5 ml

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.

#### Spezielle Dosierungsanweisungen

##### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig (siehe «Pharmakokinetik»).

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Pregabalin wird aus dem Blutkreislauf hauptsächlich unverändert über die Niere ausgeschieden. Da die Pregabalin-Clearance direkt proportional zur Kreatinin-Clearance ist (siehe «Pharmakokinetik»), muss die Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion individuell an die Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) angepasst werden. Die in Tabelle 1 angegebenen Werte errechnen sich nach der folgenden Formel:

$$CL_{CR} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ für weibliche Patienten})$$

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) sollte Pregabalin nicht angewendet werden.

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	in 2 oder 3 Einzeldosen
30-60	75	300	in 2 oder 3 Einzeldosen

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

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (über 65 Jahren) ist eine Dosisanpassung nur notwendig, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt (siehe Tabelle 1).

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Pregabalin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Die Anwendung von Pregabalin-Mepha in diesen Altersgruppen kann deshalb nicht empfohlen werden.

#### Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (siehe «Zusammensetzung»).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die Sicherheit von Pregabalin bei schwerer Niereninsuffizienz ist nicht untersucht worden.

Die Sicherheit von Pregabalin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist nicht geprüft worden (siehe «Pharmakokinetik»).

#### Nierenversagen

Obwohl die Auswirkungen eines Therapieabbruchs auf die Reversibilität einer Niereninsuffizienz nicht systematisch untersucht wurden, gab es Berichte über eine Verbesserung der Nierenfunktion nach Absetzen oder nach einer Dosisreduktion von Pregabalin.

#### Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde Pregabalin nicht untersucht, deshalb könnte sich die ödemfördernde Wirkung von Pregabalin bei diesen Patienten ungünstig auswirken.

Es gibt Post-Marketing Berichte über Herzinsuffizienz bei einigen Patienten, welche Pregabalin erhalten haben. Bei Kurzzeit-Therapien von Patienten ohne klinisch signifikante Herz- oder periphere Gefässkrankheiten war ein Zusammenhang zwischen peripheren Ödemen und kardiovaskulären Komplikationen wie Hypertonie oder Herzinsuffizienz nicht erkennbar. Da die Daten bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz begrenzt sind, sollte Pregabalin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

#### Diabetes-Patienten

Bei einigen Diabetes-Patienten, bei denen es unter einer Pregabalin-Therapie zu einer Gewichtszunahme kommt, kann es notwendig werden, die antidiabetische Medikation entsprechend anzupassen.

### **Überempfindlichkeitsreaktionen**

Im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen, einschliesslich Fälle von Angioödem, berichtet. Pregabalin muss sofort abgesetzt werden, falls Symptome eines Angioödems auftreten, wie Schwellungen im Gesicht, im Mundbereich oder der oberen Atemwege.

### **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 bei 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. Eine Veränderung des Gesichtsfelds wurde bei 12.4% der mit Pregabalin behandelten Patienten und bei 11.7% der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Zu fundoskopischen Veränderungen kam es bei 1.7% der mit Pregabalin behandelten Patienten und bei 2.1% der mit Placebo behandelten Patienten.

Auch in den Erfahrungen nach Markteinführung wurde über Nebenwirkungen am Auge berichtet. Zumeist betraf dies ein vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Veränderungen der Sehschärfe. Absetzen von Pregabalin kann hier zu einem Verschwinden oder einer Verbesserung dieser visuellen Symptome führen.

### **Benommenheit, Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung**

Eine Behandlung mit Pregabalin wurde mit Benommenheit und Schläfrigkeit in Verbindung gebracht. Dies kann bei älteren Patienten zu einem vermehrten Auftreten von Unfallverletzungen (Stürze) führen. Es gab auch Post-Marketing-Berichte über Bewusstseinsverlust, Verwirrtheit und Beeinträchtigung des psychischen Zustandes. Deshalb sollte den Patienten geraten werden vorsichtig zu sein, bis sie mit den potentiellen Effekten des Arzneimittels vertraut sind.

### **Entzugssymptome**

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, Angstgefühl, Schmerzen, Schwitzen und Benommenheit (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), welche auch als physische Abhängigkeit gedeutet werden können. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden.

### **Missbrauchspotential**

Fälle von Missbrauch wurden berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten und der Patient sollte hinsichtlich Symptome des Pregabalin-Missbrauchs (z.B. Toleranzentwicklung, Dosis-Eskalation, «drug-seeking behaviour») überwacht werden.

### **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, Placebo-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.

### **Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung**

Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen bei 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). Dies sollte beachtet werden, wenn Pregabalin zur Therapie dieser Erkrankung verschrieben wird.

### **Gleichzeitige Anwendung mit Opiaten**

Vorsicht ist angezeigt, falls Pregabalin zusammen mit Opiaten verschrieben wird, da das Risiko einer ZNS-Dämpfung besteht. In einer Beobachtungsstudie mit Anwendern von Opiaten hatten die Patienten, die Pregabalin gleichzeitig mit einem Opiat einnahmen, ein erhöhtes Risiko für einen Opiat-bedingten Tod verglichen mit der alleinigen Opiat-Einnahme (adjusted odds ratio [aOR], 1.68 [95% KI, 1.19 bis 2.36]).

Pregabalin-Mepha Lösung enthält Parabene (E216, E218). Diese können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Pregabalin-Mepha Lösung enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

### **Interaktionen**

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

Demzufolge wurden in *in-vivo* Studien keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pregabalin und Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Gabapentin, Lorazepam, Oxycodon oder Ethanol beobachtet. Zudem haben Analysen gezeigt, dass die drei häufig verwendeten Arzneimittelklassen orale Antidiabetika, Diuretika und Insulin sowie die häufig eingesetzten Antiepileptika Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Phenobarbital, Tiagabin und Topiramat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Pregabalin haben. Ebenso haben diese Analysen gezeigt, dass Pregabalin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat und Phenobarbital hat.

Die gleichzeitige Verabreichung von Pregabalin und oralen Norethisteron- und/oder Ethinylestradiol-haltigen 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 und Ethanol verabreicht wurden, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Atmung.

Bei Patienten, welche Pregabalin und andere ZNS-dämpfende Arzneimittel (insbesondere Opiode) einnahmen, einschliesslich drogenabhängigen Patienten, wurde im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung über respiratorische Insuffizienz, Koma und Todesfälle berichtet.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Pregabalin und Arzneimitteln, welche eine Obstipation verursachen können (z.B. Opiode), wurde im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung über eingeschränkte Funktion des unteren Gastrointestinaltrakts berichtet (z.B. Ileus, paralytischer Ileus, Obstipation).

Es wurden keine spezifischen Studien zur Pharmakodynamik bei älteren Probanden durchgeführt.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Pregabalin bei schwangeren Frauen vor.

Tierversuche ergaben Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinische Daten»). Das Präparat soll aus diesen Gründen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar erforderlich. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Kontrazeptionsmethoden anwenden.

#### **Stillzeit**

Pregabalin tritt in die Muttermilch über (Daten dazu siehe «Pharmakokinetik»). Die Sicherheit von Pregabalin bei Säuglingen ist nicht bekannt, daher wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen. Unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind einerseits und der Notwendigkeit resp. des Nutzens der Behandlung für die Mutter andererseits sollte entschieden werden, ob entweder abgestillt oder die Behandlung während der Stillzeit unterbrochen wird.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Pregabalin kann Benommenheit und Schläfrigkeit hervorrufen. Deshalb wird Patienten nicht empfohlen, Auto zu fahren, komplexe Maschinen zu bedienen oder andere potenziell gefährliche Tätigkeiten auszuführen, solange nicht bekannt ist, ob die Fähigkeit zur Ausübung solcher Tätigkeiten beeinträchtigt wird.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien mit über 8000 Patienten. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Benommenheit und Schläfrigkeit. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse 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 Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter Pregabalin zu einem Abbruch der Therapie führten, waren Benommenheit und Schläfrigkeit.

In den kontrollierten Studien über 5-12 Wochen wurde unter Pregabalin-Behandlung bei 5.2% der diabetischen Patienten eine Gewichtszunahme um mindestens 7% des Körpergewichts beobachtet.

Bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen bei Rückenmarksverletzung war die Häufigkeit der Nebenwirkungen im Allgemeinen, von zentralnervösen Nebenwirkungen und hier insbesondere der Schläfrigkeit, erhöht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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, welche auch als physische Abhängigkeit gedeutet werden können. 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.

Nachfolgend sind im klinischen Studienprogramm aufgetretene unerwünschte Wirkungen aufgelistet, unabhängig von der Kausalität, geordnet nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $< 1/1000$ )).

«Post-Marketing Erfahrung»: Die Daten aus der Post-Marketing Erfahrung beschreiben die weltweit spontan gemeldeten, in der Literatur beschriebenen und von den Behörden gemeldeten unerwünschten Wirkungen. Die Post-Marketing Erfahrung umfasst unerwünschte und unerwartete Ereignisse, die unabhängig von ihrer Kausalität nach der Anwendung von Pregabalin aufgetreten sind.

Die angeführten unerwünschten Ereignisse können auch mit der Grunderkrankung und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zusammenhängen.

#### **Infektionen**

*Häufig:* Nasopharyngitis.

#### **Blut- und Lymphsystem**

*Gelegentlich:* Neutropenie.

#### **Immunsystem**

*Post-Marketing Erfahrung:* Gelegentlich Hypersensitivität. Selten Angioödem, allergische Reaktionen.

#### **Stoffwechsel und Ernährungsstörungen**

*Häufig:* Gesteigerter Appetit.

*Gelegentlich:* Anorexie, Hypoglykämie, Hyperglykämie.

#### **Psychiatrische Störungen**

*Häufig:* Euphorie, Verwirrung, Reizbarkeit, Depression, Desorientierung, Schlaflosigkeit, verringerte Libido.

*Gelegentlich:* Halluzinationen, Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Niedergeschlagenheit, gehobene Stimmung, Stimmungsschwankungen, Depersonalisation, abnorme Träume, Wortfindungsstörungen, gesteigerte Libido, Anorgasmie.

*Selten:* Panikattacken, Enthemmung, Apathie.

#### **Nervensystem**

*Sehr häufig:* Benommenheit (28%), Schläfrigkeit (15.7%).

*Häufig:* Ataxie, Koordinationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichgewichtstörungen, Lethargie.

*Gelegentlich:* Synkopen, Myoklonus, psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, orthostatischer Schwindel, Intentionstremor, Nystagmus, kognitive Störungen, Sprachstörungen, verringerte Reflexe, Hyperästhesie, brennendes Gefühl.

*Selten:* Stupor, Parosmie, Hypokinesie, Ageusie, Dysgraphie.

*Post-Marketing Erfahrung:* Sehr häufig Kopfschmerzen. Gelegentlich Bewusstseinsverlust, Beeinträchtigung des psychischen Zustandes.

#### **Augen**

*Häufig:* Verschwommenes Sehen, Diplopie.

*Gelegentlich:* Verlust des peripheren Sehvermögens («Tunnelblick»), Sehstörungen, geschwollene Augen, Gesichtsfeldausfälle, verminderte Sehschärfe, Augenschmerzen, Schwachsichtigkeit, Photopsie, Augentrockenheit, verstärkter Tränenfluss, Augenreizungen.

*Selten:* Oszillopsie, verändertes räumliches Sehen, Mydriasis, Strabismus, Lichtempfindlichkeit.

*Post-Marketing Erfahrung:* Selten Keratitis.

#### **Ohr und Innenohr**

*Häufig:* Schwindel.

*Selten:* Hyperakusis.

#### **Herz**

*Gelegentlich:* Tachykardie, AV-Block ersten Grades, Sinusbradykardie.

*Selten:* Sinustachykardie, Sinusarrhythmie.

*Post-Marketing Erfahrung:* Selten Herzinsuffizienz.

#### **Gefässe**

*Gelegentlich:* Hypotonie, Hypertonie, Erröten, Hitzewallungen, kalte Extremitäten.

#### **Atmungsorgane**

*Gelegentlich:* Dyspnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Rhinitis, Schnarchen.

*Selten:* Engegefühl im Hals, trockene Nase.

*Post-Marketing Erfahrung:* Selten Lungenödem.

#### **Gastrointestinaltrakt**

*Häufig:* Vomitus, Obstipation, Flatulenz, Meteorismus, Mundtrockenheit.

*Gelegentlich:* Gastroösophagealer Reflux, vermehrter Speichelfluss, orale Hypästhesie.

*Selten:* Aszites, Pankreatitis, Dysphagie.

*Post-Marketing Erfahrung:* Häufig Nausea, Diarrhoe. Selten geschwollene Zunge.

#### **Haut**

*Gelegentlich:* Papulöser Ausschlag, Urtikaria, Schwitzen.

*Selten:* Kalter Schweiss.

*Post-Marketing Erfahrung:* Gelegentlich Schwellungen im Gesicht, Pruritus. Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom.

#### **Muskelskelettsystem**

*Häufig:* Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, zervikale Spasmen.

*Gelegentlich:* Gelenkschwellung, Myalgie, Muskelzuckungen, Nackenschmerzen, Muskelsteife.

*Selten:* Rhabdomyolyse.

#### **Nieren und Harnwege**

*Gelegentlich:* Harninkontinenz, Dysurie.

*Selten:* Nierenversagen, Oligurie.

*Post-Marketing Erfahrung:* Selten Harnverhalt.

#### **Reproduktionssystem und Brust**

*Gelegentlich:* Erektile Dysfunktion, Störungen der Sexualfunktion, verzögerte Ejakulation, Dysmenorrhoe.

*Selten:* Schmerzen in den Brüsten, Amenorrhoe, Absonderungen aus der Brust, Brustvergrösserung.

*Post-Marketing Erfahrung:* Selten Gynäkomastie.

#### **Allgemeine Störungen**

*Häufig:* Periphere Ödeme, Ödeme, Stürze, Gangstörungen, Trunkenheitsgefühl, Gefühlsstörung, Erschöpfung.

*Gelegentlich:* Generalisierte Ödeme, Engegefühl in der Brust, Schmerzen, Fieber, Durst, Frösteln, Asthenie.

*Post-Marketing Erfahrung:* Gelegentlich Malaise.

#### **Untersuchungen**

*Häufig:* Gewichtszunahme.

*Gelegentlich:* Erhöhung der Kreatininphosphokinase, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase; erniedrigte Thrombozytenzahl, Hypokaliämie, Gewichtsverlust.

*Selten:* Erniedrigte Leukozytenzahl, erhöhte Kreatininwerte.

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

Die Behandlung mit Pregabalin wurde mit Benommenheit und Schläfrigkeit in Verbindung gebracht, was bei älteren Patienten zum häufigeren Auftreten von sturzbedingten Verletzungen führen könnte.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

#### **Überdosierung**

Bei Überdosen (1.7 g bis zu 15 g) wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse berichtet.

#### **Anzeichen und Symptome**

In der Post-Marketing Erfahrung waren affektive Störungen, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Depression, Bewegungsdrang und Unruhe die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen wenn Pregabalin in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Selten wurden Fälle von Koma berichtet. Krampfanfälle wurden ebenfalls gemeldet.

#### **Behandlung**

Die Behandlung von Pregabalin-Überdosierungen sollte generelle unterstützende Massnahmen und bei Bedarf Hämodialyse beinhalten.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

##### **ATC-Code**

N03AX16

##### **Wirkungsmechanismus**

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

##### **Pharmakodynamik**

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass Pregabalin an eine Untereinheit ( $\alpha_2\text{-}\delta$ -Protein) von spannungsabhängigen Kalziumkanälen im ZNS bindet und dabei [ $^3\text{H}$ ]-Gabapentin wirksam verdrängt. Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus noch unklar ist, konnte gezeigt werden, dass Pregabalin die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter einschliesslich Glutamat, Noradrenalin und Substanz P reduziert, und dadurch die neuronale Erregbarkeit im zentralen Nervensystem vermindert wird.

Anhaltspunkte aus Tiermodellen mit Neuropathien weisen darauf hin, dass Pregabalin die Kalzium-abhängige Freisetzung von pro-nozizeptiven Neurotransmittern im Rückenmark reduzieren, möglicherweise mittels einer Unterbrechung des Kalziumtransportes und/oder der Kalziumströme. Andere Tiermodelle wiederum deuten darauf hin, dass die anti-nozizeptive Wirkung von Pregabalin durch eine Interaktion mit absteigenden noradrenergen und serotonergen Bahnen vermittelt wird.

##### **Klinische Wirksamkeit**

###### **Neuropathische Schmerzen**

Die Wirksamkeit von Pregabalin bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen wurde in 12 doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudien während bis zu 13 Wochen mit zweimal täglicher Dosierung oder während bis zu 8 Wochen mit dreimal täglicher Dosierung untersucht. Insgesamt waren

2912 Patienten in den 12 Studien eingeschlossen. In die Studien wurden Patienten mit mässigen bis starken Schmerzen einbezogen.

In klinischen Studien mit diabetischer Polyneuropathie über bis zu 13 Wochen verbesserten sich die mittleren Endpunkte auf der Schmerzskala im Vergleich zu Placebo signifikant um  $-1.3$  bis  $-1.5$  bei 300 mg/d und  $-1.0$  bis  $-1.5$  bei 600 mg/d. Eine signifikante Verringerung der Schmerzen wurde innerhalb der ersten Woche festgestellt und blieb im Vergleich zu Placebo während der gesamten Behandlung erhalten. Die Responderrate (50%ige Verringerung auf der Schmerzskala) betrug 33–46% bei einer Dosis von 300 mg/d und 39–48% bei einer Dosis von 600 mg/d verglichen mit 15–30% für Placebo.

In klinischen Studien mit postherpetischer Neuralgie über 13 Wochen verbesserten sich die mittleren Endpunkte auf der Schmerzskala im Vergleich zu Placebo signifikant um  $-0.9$  bis  $-1.2$  bei 150 mg/d,  $-1.1$  bis  $-1.6$  bei 300 mg/d und  $-1.7$  bis  $-1.8$  bei 600 mg/d. Eine signifikante Verringerung der Schmerzen wurde innerhalb der ersten Woche festgestellt und blieb im Vergleich zu Placebo während der gesamten Behandlung erhalten. Die Responderrate (50%ige Verringerung auf der Schmerzskala) betrug 22–26% bei einer Dosis von 150 mg/d, 26–28% bei einer Dosis von 300 mg/d und 38–50% bei einer Dosis von 600 mg/d verglichen mit 9–20% für Placebo.

In einer klinischen Studie mit Rückenmarksverletzungen über 12 Wochen verbesserten sich die mittleren Endpunkte auf der Schmerzskala im Vergleich zu Placebo signifikant um  $-1.53$  Punkte auf der numerischen 11-Punkte-Skala zur Schmerzbewertung. Die Responderrate (50%ige Verringerung auf der Schmerzskala) betrug 22% bei den mit Pregabalin behandelten Patienten verglichen mit 7% für Placebo.

#### *Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Pregabalin als Zusatztherapie wurde in drei 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudien mit 1052 Patienten bei zweimal täglicher und/oder dreimal täglicher Dosierung untersucht. Die Patienten hatten refraktäre, partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und anfangs eine durchschnittliche Anfallshäufigkeit von 19 bis 27 Anfällen und eine mediane Anfallshäufigkeit von 9 bis 12 Anfällen in 28 Tagen.

Die Wirksamkeit von Pregabalin bei Epilepsie wurde in allen Studien durch die Anfallsreduktion im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. Responder waren die Patienten, bei denen während der Behandlung die Häufigkeit der partiellen Anfälle um  $\geq 50\%$  im Vergleich zum Ausgangswert reduziert wurde. Die Responder-Raten waren 14 bis 31% bei 150 mg/Tag, 40% bei 300 mg/Tag und 43 bis 51% bei 600 mg/Tag im Vergleich zu 6 bis 14% unter Placebo, was auf eine dosisabhängige Wirkung hinweist.

Bei Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen war nur die Höchstdosis von 600 mg/Tag dem Placebo signifikant überlegen.

#### *Generalisierte Angststörungen*

Pregabalin wurde in sechs 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-Scale (HAM-A) wurde innerhalb der ersten 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.

#### **Pharmakokinetik**

Die Pharmakokinetik von Pregabalin im steady-state ist bei gesunden Probanden, bei Epilepsiepatienten unter Antiepileptika und bei Patienten mit chronischen Schmerzen vergleichbar.

#### *Absorption*

Pregabalin wird rasch resorbiert, wenn es nüchtern verabreicht wird. Sowohl nach Einmal- wie auch nach Mehrfachgabe werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 1 h erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit von Pregabalin beträgt geschätzt  $\geq 90\%$  und ist dosisunabhängig. Nach wiederholter Verabreichung wird der steady-state innerhalb 24 bis 48 Stunden erreicht. Bei Einnahme während den Mahlzeiten wird die Resorptionsrate von Pregabalin vermindert, was zu einer Verringerung der  $C_{\max}$  um ca. 25–30% und 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 das Ausmass der Resorption von Pregabalin.

#### *Distribution*

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Pregabalin bei Mäusen, Ratten und Affen rasch die Blut-Hirn-Schranke 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 Verabreichung 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. Präklinische Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Racemisierung des S-Enantiomers von Pregabalin zum R-Enantiomer.

#### *Elimination*

Pregabalin wird aus dem Körperkreislauf hauptsächlich renal als unveränderte Substanz ausgeschieden.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Pregabalin beträgt 6.3 h. Die Plasma-Clearance und renale Clearance von Pregabalin sind direkt proportional zur Kreatinin-Clearance (siehe «Kinetik spezieller Patientengruppen», Nierenfunktionsstörungen).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Pregabalin-Dosis notwendig (siehe «Dosierung/Anwendung», Tabelle 1).

#### *Linearität/Nicht Linearität*

Die Pharmakokinetik von Pregabalin ist im empfohlenen täglichen Dosisbereich linear. Die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von Pregabalin ist gering ( $<20\%$ ). Die Pharmakokinetik nach Mehrfachdosierungen kann von Einzeldosis-Daten abgeleitet werden.

#### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

##### *Geschlecht*

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

##### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien durchgeführt. Da Pregabalin jedoch kaum metabolisiert und hauptsächlich unverändert über die Niere ausgeschieden wird, ist bei eingeschränkter Leberfunktion keine nennenswerte Veränderung der Pregabalin-Plasmakonzentration zu erwarten. Es ist jedoch zu beachten, dass die Sicherheit von Pregabalin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft worden ist.

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Die Clearance von Pregabalin ist direkt proportional zur Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ist eine Halbierung der Dosis angezeigt (siehe «Dosierung/Anwendung», Tabelle 1).

##### *Ältere Patienten*

Die Pregabalin-Clearance nimmt mit zunehmendem Alter tendenziell ab. Diese Abnahme der oralen Pregabalin-Clearance steht im Einklang mit der Abnahme der Kreatinin-Clearance im zunehmenden Alter. Eine Reduzierung der Pregabalin-Dosis kann bei Patienten mit altersbedingter Einschränkung der Nierenfunktion notwendig sein (siehe «Dosierung/Anwendung», Tabelle 1).

**Stillzeit**

Die Pharmakokinetik von 300 mg Pregabalin täglich (150 mg Pregabalin alle 12 Stunden) wurde bei 10 stillenden Frauen ( $\geq 12$  Wochen postpartum) untersucht. Die Laktation hatte geringen bis keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pregabalin. Die durchschnittliche Steady-State Konzentration in der Milch lag bei ca. 76% der mütterlichen Plasmakonzentration. Die geschätzte durchschnittliche tägliche Dosis Pregabalin bei den Säuglingen (unter Annahme einer durchschnittlichen Milchaufnahme von 150 ml/kg/d) betrug 0.31 mg/kg/d, was basierend auf mg/kg etwa 7% der mütterlichen Dosis entspricht.

**Präklinische Daten**

In Toxizitätsstudien an Ratten und Affen wurden bei wiederholter Gabe Auswirkungen auf das ZNS einschliesslich Hypoaktivität, Hyperaktivität und Ataxie beobachtet.

Bei einer Exposition von mehr als dem 5-Fachen der Exposition des Menschen nach der empfohlenen Maximaldosis kam es in Langzeitversuchen an Albino-Ratten zu einer erhöhten Inzidenz der bei älteren Tieren häufig beobachteten Retinaatrophien.

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- und postnatalen Toxizitätsstudien an Ratten verursachte Pregabalin ab der fünffachen der maximal empfohlenen Humandosis bei den Jungen entwicklungsstörungsartige Störungen.

Auf Grund von Ergebnissen aus *in vitro* und *in vivo* Testreihen ist Pregabalin nicht genotoxisch.

Aus den Ergebnissen einer Studie an Ratten wurde abgeleitet, dass Pregabalin für den Menschen kein kanzerogenes Risiko aufweist. Die Relevanz der beobachteten Hämangiosarkome bei Mäusen kann zurzeit für den Menschen noch nicht abschliessend beurteilt werden.

**Sonstige Hinweise****Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Haltbarkeit nach Anbruch**

Nach Anbruch die Lösung innerhalb von 2 Monaten aufbrauchen.

**Besondere Lagerungshinweise**

In der Originalverpackung und nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

**Zulassungsnummer**

65850, 66000 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

Mepha Pharma AG, Basel.

**Stand der Information**

November 2019.

Interne Versionsnummer: 4.2

26730 / 11.06.2020

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 25 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 14 Stk	8.25	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 50 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 14 Stk	9.00	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 75 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 14 Stk	9.80	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 100 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 84 Stk	45.90	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 150 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 56 Stk	45.90	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 200 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 84 Stk	54.90	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Kaps 300 mg</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Blister 56 Stk	54.95	<b>B</b> 10%
<b>PREGABALIN Mepha Lös zum Einnehmen 20 mg/ml</b> N03AX16 Pregabalin	Mepha Pharma AG Flasche 473 ml	72.40	<b>B</b> 10%