

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten
 Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten
 Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 82,5 mg Pregabalin.

Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 165 mg Pregabalin.

Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 330 mg Pregabalin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retardtabletten

Weiß, ovale Tabletten ohne Bruchkerbe, unbedruckt auf einer Seite und mit schwarzem Aufdruck „ALV 379“ auf der anderen Seite mit einer Länge von 19 mm, Breite von 12 mm und Dicke von etwa 7 mm.

Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten

Gelbe, ovale Tabletten ohne Bruchkerbe, unbedruckt auf einer Seite und mit schwarzem Aufdruck „ALV 380“ auf der anderen Seite mit einer Länge von 19 mm, Breite von 12 mm und Dicke von etwa 7 mm.

Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten

Rosafarbene, ovale Tabletten ohne Bruchkerbe, unbedruckt auf einer Seite und mit schwarzem Aufdruck „ALV 381“ auf der anderen Seite mit einer Länge von 19 mm, Breite von 12 mm und Dicke von etwa 8 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pregabalin Aristo retard wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis liegt zwischen 165 mg und 660 mg täglich, eingenommen einmal täglich, direkt nach dem Abendessen.

Die Anwendung von retardiertem Pregabalin zur Behandlung neuropathischer Schmerzen kann mit einer Dosis von 165 mg einmal täglich direkt nach dem Abendessen begonnen werden und kann je nach individuellem Ansprechen und Verträglichkeit des Patienten innerhalb einer Woche auf 330 mg einmal täglich erhöht werden.

Die empfohlene Tageshöchstdosis von retardiertem Pregabalin beträgt 660 mg einmal täglich, direkt nach dem Abendessen.

Wenn die Einnahme vergessen wurde

Es ist wichtig, dass die Patienten die Tabletten regelmäßig jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen. Wenn der Patient eine Dosis von Pregabalin Aristo retard vergessen hat, sollte er angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und immer nach etwas Nahrung, es sei denn, es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall sollte der Patient angewiesen werden, die ausgelassene Dosis nicht einzunehmen und einfach mit dem regulären Einnahmeschema fortzufahren. Patienten dürfen nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Umstellung von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf retardiertes Pregabalin

Bei einer Umstellung von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf retardiertes Pregabalin sollte der Patient angewiesen werden, am Tag der Umstellung die morgendliche Dosis von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wie verordnet einzunehmen und die Einnahme von retardiertem Pregabalin nach dem Abendessen zu beginnen.

Siehe Tabelle 1

Absetzen von Pregabalin

In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis wird empfohlen, beim Absetzen von Pregabalin die Dosis ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Pregabalin Retardtabletten wird für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CLcr) von weniger als 30 ml/min oder für Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, nicht empfohlen. Im Hinblick auf dosisabhängige Nebenwirkungen und, weil Pregabalin hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, ist für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich. Pregabalin wird aus dem Blutkreislauf hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Da die Pregabalin-Clearance direkt proportional zur Kreatinin-Clearance

ist (siehe Abschnitt 5.2), muss die Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion individuell an die Kreatinin-Clearance (CLcr) angepasst werden. Die in Tabelle 2 auf Seite 2 angegebenen Werte für die Kreatinin-Clearance errechnen sich nach der folgenden Formel:

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

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

Pregabalin wird durch Hämodialyse wirksam aus dem Plasma eliminiert (50 % des Wirkstoffs in 4 Stunden). Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, sollten mit Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung behandelt werden. Für Hämodialysepatienten sollte der behandelnde Arzt die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bzgl. Anleitung und Dosierungsempfehlungen zu Rate ziehen.

Eingeschränkte 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 bis 17 Jahre) wurden nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann aufgrund einer verringerten Nierenfunktion die Reduzierung der Pregabalin-Dosis notwendig werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Pregabalin Aristo retard muss direkt nach dem Abendessen eingenommen werden. Die Retardtabletten müssen im Ganzen geschluckt werden, und dürfen nicht geteilt, zerkleinert, zerkaut oder zerbrochen werden, da dies die Retardeigenschaften beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Pregabalin Aristo retard ist nur zum Einnehmen.

Tabelle 1. Umstellung von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf retardiertes Pregabalin

Gesamte Tagesdosis von Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (dosiert 2 oder 3 mal täglich)	Dosis von retardiertem Pregabalin (dosiert einmal täglich)
75 mg täglich	82,5 mg/Tag
150 mg täglich	165 mg/Tag
225 mg täglich	247,5 mg/Tag ^a
300 mg täglich	330 mg/Tag
450 mg täglich	495 mg/Tag ^b
600 mg täglich	660 mg/Tag ^c

^a 247,5 mg = 3 × 82,5 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^b 495 mg = 3 × 165 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^c 660 mg = 2 × 330 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

Tabelle 2. Anpassung der Dosis von retardiertem Pregabalin in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (CL _{cr}) (ml/min)	Gesamte Tagesdosis von retardiertem Pregabalin (mg/Tag)			Dosierungsschema	
	Anfangsdosis (mg/Tag)		Höchstdosis (mg/Tag)		
≥60 ml/min	165	330	495 ^a	660 ^b	einmal täglich
30-60 ml/min	82,5	165	247,5 ^c	330	einmal täglich
<30 ml/Hämodialyse	mit Pregabalin mit sofortiger Wirkstofffreisetzung dosieren				

^a 495 mg = 3 × 165 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^b 660 mg = 2 × 330 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

^c 247,5 mg = 3 × 82,5 mg Retardtabletten eingenommen einmal täglich

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diabetes-Patienten

In Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis kann es bei einigen Diabetes-Patienten, bei denen es unter einer Pregabalin-Therapie zu einer Gewichtszunahme kommt, notwendig werden, die Hypoglykämie-Medikation entsprechend anzupassen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die auch in Einzelfällen ein Angioödem einschließen. Beim Auftreten von Symptomen eines Angioödems, wie z. B. Schwellungen im Gesicht, im Mundbereich oder der oberen Atemwege, muss Pregabalin sofort abgesetzt werden.

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs)

Es wurde über seltene Fälle von schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit Pregabalin-Behandlungen berichtet. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig auf diese überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Pregabalin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Benommenheit, Schläfrigkeit, Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung

Die Behandlung mit Pregabalin wurde mit dem Auftreten von Benommenheit und Schläfrigkeit in Verbindung gebracht, was bei älteren Patienten zu häufigeren sturzbedingten Verletzungen führen könnte. Nach Markteinführung wurden auch Fälle von Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistigen Beeinträchtigungen berichtet. Die Patienten sollten daher angehalten werden, sich vorsichtig zu verhalten, bis sie mit den möglichen Auswirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Sehbeeinträchtigungen

In kontrollierten Studien haben mehr Patienten unter Pregabalin über verschwommenes Sehen berichtet als Patienten, die Placebo erhielten. In der Mehrzahl der Fälle verschwand diese Nebenwirkung wieder mit fortgesetzter Behandlung. In den klinischen Studien, in denen eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt wurde, war bei den mit Pregabalin behandelten Patienten die Häufigkeit von verringerter Sehschärfe und einer Veränderung des Gesichtsfelds höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei den mit Placebo behandelten Patienten traten häufiger fundoskopische Veränderungen auf (siehe Abschnitt 5.1).

In den Erfahrungen nach Markteinführung wurde auch über Nebenwirkungen am Auge berichtet, einschließlich Verlust des Sehvermögens, verschwommenes Sehen oder andere Veränderungen der Sehschärfe, von denen viele vorübergehend waren. Absetzen von Pregabalin kann hier zu einem Verschwinden oder einer Verbesserung dieser visuellen Symptome führen.

Nierenversagen

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

Herzinsuffizienz

Nach Markteinführung gab es Berichte über Herzinsuffizienz bei einigen Patienten, die Pregabalin erhielten. Diese Reaktionen sind hauptsächlich bei älteren, kardiovaskulär beeinträchtigten Patienten während der Behandlung mit Pregabalin bei einer neuropathischen Indikation zu beobachten. Bei diesen Patienten ist Pregabalin mit Vorsicht anzuwenden. Nach Absetzen von Pregabalin ist diese Reaktion möglicherweise reversibel.

Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Rückenmarkverletzung

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.

Atemdepression

Über schwere Atemdepression wurde in Verbindung mit der Anwendung von Pregabalin berichtet. Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz sowie Patienten, die gleichzeitig ZNS-dämpfende Arzneimittel anwenden, und ältere Patienten könnten ein höheres Risiko für diese schwere Nebenwirkung haben. Für diese Patienten muss die Dosis gegebenenfalls angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

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. Es wurden Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Pregabalin behandelt wurden, nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In einer epidemiologischen Studie mit einem selbstkontrollierten Studiendesign (Vergleich von Behandlungszeiträumen mit Nicht-Behandlungszeiträumen bei individuellen Personen) zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten von suizidalem Verhalten und Tod durch Suizid bei Patienten, die mit Pregabalin behandelt wurden.

Patienten (und deren betreuenden Personen) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten. Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das Beenden der Therapie mit Pregabalin sollte beim Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten in Betracht gezogen werden.

Verringerte Funktionalität des unteren Gastrointestinaltrakts

Nach Markteinführung wurden Fälle von verringerter Funktionalität des unteren Gastrointestinaltrakts berichtet (z. B. Darmobstruktion, paralytischer Ileus, Obstipation), wenn Pregabalin zusammen mit Medikamenten gegeben wurde, die wie Opioidanalgetika Obstipationen verursachen können. Wenn Pregabalin und Opiode in Kombination angewendet werden, sollten Maßnahmen zur Vermeidung der Verstopfung erwogen werden (insbesondere bei weiblichen und älteren Patienten).

Gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Bei einer gleichzeitigen Verordnung von Pregabalin zusammen mit Opioiden ist aufgrund des Risikos einer ZNS-Depression Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). In einer Fall-Kontroll-Studie mit Opioidanwendern bestand bei Patienten, die Pregabalin gleichzeitig mit einem Opioid einnahmen, ein erhöhtes Risiko für opioidbedingte Todesfälle im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung von Opioiden (angepasstes Quo-

tenverhältnis [adjusted odds ratio, aOR] 1,68 [95%-KI, 1,19 bis 2,36]).

Dieses erhöhte Risiko wurde bei niedrigen Dosen von Pregabalin beobachtet (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95%-KI, 1,04 bis 2,22]) und es gab ein tendenziell höheres Risiko bei hohen Dosen von Pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95%-KI, 1,24 bis 5,06]).

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotenzial oder Abhängigkeit

Pregabalin kann eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, die bei therapeutischen Dosen auftreten kann. Es wurde über Fälle von nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Risiko für nicht bestimmungsgemäßes Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit von Pregabalin bestehen. Daher sollte Pregabalin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor der Verschreibung von Pregabalin sollte das Risiko des Patienten für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, einen Missbrauch oder eine Abhängigkeit sorgfältig geprüft werden.

Patienten, die mit Pregabalin behandelt werden, sollten auf Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Pregabalin, wie z. B. Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und wirkstoffsuchendes Verhalten, überwacht werden.

Entzugssymptome

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Symptome wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippe-symptome, Nervosität, Depressionen, suizidale Gedanken, Schmerzen, Krämpfe, Hyperhidrose und Benommenheit. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen von Pregabalin kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Im Falle des Absetzens von Pregabalin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Krämpfe, einschließlich Status epilepticus und Grand-Mal-Krämpfe, können während der Anwendung von Pregabalin oder kurz nach dem Absetzen auftreten.

In Bezug auf das Absetzen einer Langzeitbehandlung mit Pregabalin deuten die Daten darauf hin, dass das Auftreten und der Schweregrad der Entzugssymptome dosisabhängig sein können.

Enzephalopathie

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Die Anwendung von Pregabalin im ersten Schwangerschaftstrimester kann zu schweren Fehlbildungen beim ungeborenen Kind führen. Pregabalin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter über-

wiegt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In-vivo-Studien und pharmakokinetische Populationsanalysen

Dementsprechend wurden in *In-vivo*-Studien keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Pregabalin und Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Gabapentin, Lorazepam, Oxycodon oder Ethanol beobachtet. Pharmakokinetische Populationsanalysen haben gezeigt, dass orale Antidiabetika, Diuretika, Insulin, Phenobarbital, Tiagabin und 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.

Nach Markteinführung wurden Fälle von respiratorischer Insuffizienz, Koma und Tod bei Patienten berichtet, die Pregabalin und Opioiden und/oder andere das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfende Arzneimittel einnahmen. Eine durch Oxycodon hervorgerufene Beeinträchtigung der kognitiven und grobmotorischen Funktionen scheint durch Pregabalin noch verstärkt zu werden.

Interaktionen und ältere Personen

Bei älteren Probanden wurden keine spezifischen Interaktionsstudien zur Pharmakodynamik durchgeführt. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde gezeigt, dass Pregabalin bei Ratten plazentagängig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Pregabalin kann beim Menschen die Plazenta überwinden.

Schwere angeborene Fehlbildungen

Daten aus einer nordeuropäischen Beobachtungsstudie mit mehr als 2700 Schwangerschaften, bei denen Pregabalin im ersten Schwangerschaftstrimester angewendet wurde, zeigten eine höhere Prävalenz schwerer angeborener Fehlbildungen in der gegenüber Pregabalin exponierten pädiatrischen Population (lebend- oder totgeboren) als in der nicht exponierten Population (5,9 % gegenüber 4,1 %).

Das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen in der pädiatrischen Population mit Exposition gegenüber Pregabalin im ersten Schwangerschaftstrimester war im Vergleich zur nicht exponierten Population (adjustierte Prävalenzrate und 95 %-Konfidenzintervall: 1,14 [0,96–1,35]) und im Vergleich zu den gegenüber Lamotrigin (1,29 [1,01–1,65]) oder Duloxetine (1,39 [1,07–1,82]) exponierten Populationen geringfügig erhöht.

Die Analysen zu spezifischen Fehlbildungen zeigten höhere Risiken für Fehlbildungen des Nervensystems, der Augen, der Harnwege, der Genitalien sowie orofaziale Spaltenbildungen, wobei die Zahlen jedoch klein und die Schätzungen ungenau waren.

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 Fötus).

Stillzeit

Pregabalin wird in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht bekannt, ob Pregabalin Auswirkungen auf Neugeborene/ Säuglinge hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pregabalin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für den Säugling als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Wirkungen von Pregabalin auf die weibliche Fruchtbarkeit vor.

In einer klinischen Studie zur Bewertung des Effekts von Pregabalin auf die Spermienbeweglichkeit wurden männlichen Probanden Pregabalin-Dosen von 600 mg/Tag verabreicht. Nach einer Behandlung von 3 Monaten gab es keine Wirkungen auf die Spermienbeweglichkeit.

Eine Fertilitätsstudie bei weiblichen Ratten zeigte unerwünschte Reproduktionseffekte. Fertilitätsstudien bei männlichen Ratten zeigten unerwünschte Reproduktions- und Entwicklungseffekte. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Pregabalin 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 Tabelle 3 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht ab-

schätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die angeführten Nebenwirkungen können auch mit der Grunderkrankung und/oder gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln 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 kursiv angegeben.

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Symptome wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippesymptome, Krämpfe, Nervosität, Depressionen, suizidale Gedanken, Schmerzen, Hyperhidrose und Benommenheit. Diese Symptome können auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Nach Absetzen einer Langzeitbehandlung mit Pregabalin deuten die Daten darauf hin, dass das Auftreten und der Schweregrad der Entzugssymptome dosisabhängig sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Pregabalin, das in fünf pädiatrischen Studien an Patienten mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung (12-wöchige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren, $n = 295$; 14-tägige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit an Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren, $n = 175$; Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit, $n = 65$; und zwei 1-jährige unverbundene Folgestudien zur Sicherheit, $n = 54$ und $n = 431$) beobachtet wurde, war jenem, das in den Studien bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie beobachtet wurde, ähnlich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in der 12-wöchigen Studie unter der Behandlung mit Pregabalin beobachtet wurden, waren Somnolenz, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme und Nasopharyngitis. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in der 14-tägigen Studie unter der Behandlung mit Pregabalin beobachtet wurden, waren Somnolenz, Infektionen der oberen Atemwege und Fieber (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,

Tabelle 3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Pregabalin

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	<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, suizidales Verhalten, Suizidgedanken
Nicht bekannt	<i>Arzneimittelabhängigkeit</i>
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Benommenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Häufig	Ataxie, Koordinationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichgewichtsstörung, Lethargie
Gelegentlich	Synkopen, Stupor, Myoklonus, <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, Parkinsonismus

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

Organsystem	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Augenerkrankungen	
Häufig	verschwommenes Sehen, Diplopie
Gelegentlich	„Tunnelblick“, Sehstörungen, geschwollene Augen, Gesichtsfeldeinengung, verringerte Sehschärfe, Augenschmerzen, Schwachsichtigkeit, Photopsie, Augentrockenheit, verstärkter Tränenfluss, Augenreizung
Selten	<i>Verlust des Sehvermögens, Keratitis, Oszillopsie, verändertes räumliches Sehen, Mydriasis, Schielen, Lichtempfindlichkeit</i>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig	Vertigo
Gelegentlich	Hyperakusis
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Tachykardie, AV-Block 1. Grades, Sinusbradykardie, <i>Herzinsuffizienz</i>
Selten	<i>QT-Verlängerung, Sinustachykardie, Sinusarrhythmie</i>
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	<i>Lungenödem, Engegefühl im Hals</i>
Nicht bekannt	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen, <i>Übelkeit</i> , Verstopfung, <i>Diarrhoe</i> , Flatulenz, aufgeblähter Bauch, Mundtrockenheit
Gelegentlich	gastroösophagealer Reflux, vermehrter Speichelfluss, orale Hypästhesie
Selten	Aszites, Pankreatitis, <i>geschwollene Zunge</i> , Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	erhöhte Leberenzymwerte*
Selten	Gelbsucht
Sehr selten	Leberversagen, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	papulöser Ausschlag, Urtikaria, Hyperhidrose, <i>Pruritus</i>
Selten	<i>toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, kalter Schweiß</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
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, <i>Hamretention</i>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	erektiler Dysfunktion
Gelegentlich	Störungen der Sexualfunktion, verzögerte Ejakulation, Dysmenorrhoe, Brustschmerzen
Selten	Amenorrhoe, Absonderungen aus der Brust, Brustvergrößerung, <i>Gynäkomastie</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	periphere Ödeme, Ödeme, Gangstörungen, Stürze, Trunkenheitsgefühl, Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit
Gelegentlich	generalisierte Ödeme, <i>Gesichtsödem</i> , Engegefühl in der Brust, Schmerzen, Fieber, Durst, Frösteln, Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Hyperglykämie, Thrombozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatininwerte, Hypokaliämie, Gewichtsverlust
Selten	Leukozytenzahl erniedrigt

* Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Selten wurden Fälle von Koma berichtet.

Die Behandlung von Pregabalin-Überdosierungen sollte generelle unterstützende Maßnahmen, einschließlich bei Bedarf auch Hämodialyse, beinhalten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika, Gabapentinoide, ATC-Code: N02BF02

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 zentralen Nervensystem.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neuropathische Schmerzen

Die 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.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von retardiertem Pregabalin wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Double-Dummy-, Mehrfachdosis-, multizentrischen, dreiarmligen Parallelstudie nachgewiesen. Dabei wurden Pregabalin Retardtabletten (Prüfpräparat) mit Placebo und dem Referenzarzneimittel Pregabalin Hartkapseln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bei 453 erwachsenen Patienten mit diabetischer peripherer Neuropathie verglichen. Es handelte sich um eine 13-wöchige Behandlungsstudie, bei

der die Patienten mit einer Anfangsdosis von 165 mg behandelt und anschließend bis zur Höchstdosis von 660 mg hochtitriert wurden. Der primäre Wirksamkeitseffekt war die Veränderung des mittleren wöchentlichen Schmerzpunktwertes vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung. Der Mittelwert \pm SD der Veränderung des mittleren wöchentlichen Schmerzwertes vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung betrug in der Test-, Referenz- und Placebogruppe – 3,43, – 3,49 bzw. – 3,04. Die beobachtete Reduktion des mittleren wöchentlichen Schmerzpunktwertes war vergleichbar zwischen der Gruppe mit den Pregabalin Retardtabletten und der Gruppe mit dem Referenzarzneimittel. Sowohl für das Prüf- als auch für das Vergleichspräparat wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt.

Pregabalin wurde in 10 kontrollierten klinischen Studien untersucht, bei zweimal täglicher Gabe bis zu 13 Wochen und bei dreimal täglicher Gabe bis zu 8 Wochen. Insgesamt waren die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile bei zweimaliger und bei dreimaliger Gabe ähnlich.

In klinischen Studien über bis zu 12 Wochen wurde sowohl bei peripheren als auch zentralen neuropathischen Schmerzen eine Schmerzverringerung innerhalb der 1. 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 Placebo 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 Placebo. Bei den Patienten, bei denen es zu Schläfrigkeit kam, betrugen die Responder-Raten unter Pregabalin 48 % und 16 % unter Placebo.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Retardiertes Pregabalin weist eine lineare Pharmakokinetik mit dosisproportionalem

Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (C_{\max}) und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im Dosisbereich von 82,5–660 mg/Tag auf. Bei wiederholter Anwendung wird innerhalb von 72–96 Stunden der Steady State erreicht.

Retardiertes Pregabalin, das einmal täglich nach dem Abendessen eingenommen wird, hat eine vergleichbare AUC und eine niedrigere C_{\max} als eine vergleichbare Dosis Pregabalin (Tabelle 4). Die Variabilität von C_{\max} und AUC für retardiertes Pregabalin ist geringer oder gleich 25 %.

Resorption

Pregabalin wird aus dem Dünndarm und proximalen Dickdarm resorbiert. Die Resorption von retardiertem Pregabalin ist linear und dosisproportional.

Die Bioverfügbarkeit von retardiertem Pregabalin ist verringert, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird. Wenn retardiertes Pregabalin nüchtern eingenommen wird, ist die AUC circa 30–50 % geringer, als wenn es nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Bei Einnahme von retardiertem Pregabalin nach einem Abendessen mit 800–1 000 Kalorien (50 % Fett, 20 % Eiweiß, 30 % Kohlenhydrate), wird die mediane Spitzen-Plasmakonzentration nach 8 Stunden erreicht.

Verteilung

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Pregabalin die Blut-Hirn-Schranke bei Mäusen, Ratten und Affen überwindet. Pregabalin geht bei Ratten in die Plazenta über und ist in der Milch von säugenden Ratten nachweisbar. Beim Menschen beträgt das Verteilungsvolumen nach oraler Anwendung ca. 0,56 l/kg. Pregabalin wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

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

Elimination

Pregabalin wird unverändert hauptsächlich renal ausgeschieden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Pregabalin beträgt bei Personen mit normaler Nierenfunktion 6,3 Stunden. Die Plasmaclearance und renale Clearance von Pregabalin sind direkt proportional zur Kreatininclearance (siehe Abschnitt 5.2 „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, ist eine Anpassung der Pregabalin-Dosis notwendig (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2).

Linearität/Nicht-Linearität

Im empfohlenen täglichen Dosisbereich ist die Pharmakokinetik von Pregabalin linear. Die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von Pregabalin ist gering (<20 %).

Tabelle 4. Pharmakokinetik im Steady State für retardiertes Pregabalin 330 mg (einmal täglich) und Pregabalin 150 mg (zweimal täglich)

	Retardiertes Pregabalin einmal täglich	Pregabalin zweimal täglich
N	16	16
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	3 851,11	4 066,97
$T_{\max,ss}$ (h)	12,0 (5,0–14,0)	3,0 (1,25–4,00)
$AUC_{0-12h,ss}$ (ng h/ml)	59 501,12	58 196,62

Hinweis: Geometrisches Mittel (%CV) für $AUC_{0-12h,ss}$, $C_{\max,ss}$, Median (Spanne) für $T_{\max,ss}$
 $AUC_{0-12h,ss}$ = Bereich unter der Kurve beim Dosierungsintervall im Steady State: zweimal täglich = alle 12 Stunden;
 $C_{\max,ss}$ = Spitzenkonzentration im Steady State; N = Anzahl von Probanden; $T_{\max,ss}$ = Zeit bis zu den Spitzenkonzentrationen.

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 2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden keine speziellen Pharmakokinetikstudien durchgeführt. Nachdem Pregabalin jedoch keiner ausgeprägten Metabolisierung unterliegt und hauptsächlich als unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden wird, erscheint es unwahrscheinlich, dass sich die Plasmakonzentrationen von Pregabalin bei eingeschränkter Leberfunktion signifikant verändern.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pregabalin wurde in einer Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit bei pädiatrischen Patienten mit Epilepsie (Altersgruppen 1 bis 23 Monate, 2 bis 6 Jahre, 7 bis 11 Jahre und 12 bis 16 Jahre) in Dosierungen von 2,5, 5, 10 und 15 mg/kg/Tag bewertet.

Nach oraler Anwendung von Pregabalin bei pädiatrischen Patienten im Nüchternzustand war die Zeit bis zur Erreichung maximaler Plasmakonzentrationen im Allgemeinen in allen Altersgruppen ähnlich und betrug ab Dosisingabe 0,5 bis 2 Stunden.

Die Parameter für C_{max} und AUC von Pregabalin stiegen in allen Altersgruppen linear zur Erhöhung der Dosis an. Die AUC war bei Patienten mit einem Gewicht von unter 30 kg aufgrund einer bei diesen Patienten um 43 % erhöhten körpereigenen Clearance im Vergleich zu Patienten mit einem Gewicht von ≥ 30 kg insgesamt 30 % niedriger.

Die terminale Halbwertszeit von Pregabalin betrug bei pädiatrischen Patienten im Alter von bis zu 6 Jahren durchschnittlich 3 bis 4 Stunden und bei Patienten im Alter ab 7 Jahren durchschnittlich 4 bis 6 Stunden.

Analysen der Populationspharmakokinetik ergaben, dass die Kreatinin-Clearance eine signifikante Kovariate der oralen Clearance von Pregabalin und das Körpergewicht eine signifikante Kovariate des scheinbaren Verteilungsvolumens bei oraler Gabe von Pregabalin war und diese Zusammenhänge in pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich waren.

Die Pharmakokinetik von Pregabalin wurde bei Patienten im Alter von unter 3 Monaten nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Ältere Patienten

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 2).

Stillende Mütter

Die Pharmakokinetik von Pregabalin bei einer Gabe von 150 mg alle 12 Stunden (Tagesdosis 300 mg) wurde bei 10 laktierenden Frauen zu einem Zeitpunkt von mindestens 12 Wochen nach der Entbindung untersucht. Die Laktation hatte nur einen geringen bis keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pregabalin. Pregabalin wurde in die Muttermilch ausgeschieden mit einer durchschnittlichen Steady-State-Konzentration von etwa 76 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Bei Frauen, welche 300 mg/Tag bzw. die Maximaldosis von 600 mg/Tag erhalten, würde die durch die Muttermilch aufgenommene Pregabalindosis eines Säuglings (bei einer durchschnittlichen Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag) geschätzt 0,31 bzw. 0,62 mg/kg/Tag betragen. Diese geschätzten Dosen entsprechen auf mg/kg-Basis etwa 7 % der täglichen Gesamtdosis der Mutter.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den konventionellen Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie wurde Pregabalin in klinisch relevanten Dosen gut vertragen. Bei Toxizitätsstudien an Ratten und Affen wurden bei wiederholter Gabe Auswirkungen auf das ZNS einschließlich Hypoaktivität, Hyperaktivität und Ataxie beobachtet. Bei Anwendung von mehr als dem 5-Fachen der beim Menschen empfohlenen Maximaldosis kam es in Langzeitversuchen an Albinoratten zu einer erhöhten Inzidenz von Retinaatrophien, die bei älteren Tieren häufig beobachtet wurden.

Pregabalin war nicht teratogen bei Mäusen, Ratten oder Kaninchen. Nur bei Dosen, die deutlich über der Humandosis lagen, kam es bei Ratten und Kaninchen zu Fetotoxizität. In Studien vor prä-/postnatalen Toxizität an Ratten verursachte Pregabalin ab der 2-fachen maximal empfohlenen Humandosis entwicklungstoxische Störungen bei den Nachkommen.

Unerwünschte Effekte auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurden nur bei Expositionen beobachtet, die deutlich höher lagen als die therapeutisch notwendige Exposition. Unerwünschte Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane und Spermienparameter waren reversibel und traten nur bei Expositionen auf, die ausreichend über der therapeutischen Exposition lagen, oder sie waren mit spontanen Degenerationsprozessen in den männlichen Reproduktionsorganen in der Ratte assoziiert. Daher wurden die Effekte als gering bis klinisch nicht relevant erachtet.

Wie sich in einer Vielzahl von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zeigte, ist Pregabalin nicht genotoxisch.

Mit Pregabalin wurden an Ratten und Mäusen Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre durchgeführt. Bei Expositionen, die dem 24-Fachen der beim Menschen empfohlenen klinischen Maximaldosis von 600 mg/Tag entsprechen, wurden bei den Ratten keine Tumoren beobachtet. Bei Mäusen wurde bei Expositionen, die denen unter durchschnittlicher Dosierung beim Menschen entsprachen, keine erhöhte Tumorfrequenz beobachtet. Bei höheren Expositionen kam es jedoch zu einem häufigeren Auftreten von Hämangiosarkomen. Der nicht genotoxische Mechanismus der Tumorbildung bei Mäusen schließt Veränderungen der Thrombozyten und, im Zusammenhang damit, eine endotheliale Zellproliferation ein. Derartige Veränderungen der Thrombozyten wurden bei Ratten oder anhand klinischer Daten zur Kurzzeittherapie und, in begrenztem Umfang, zur Langzeittherapie beim Menschen nicht beobachtet. Es gibt keine Hinweise auf ein derartiges Risiko für den Menschen.

Bei Ratten unterscheidet sich die Toxizität bei Jungtieren qualitativ nicht von der bei den adulten Tieren. Die Jungtiere weisen jedoch eine erhöhte Empfindlichkeit auf. Bei therapeutischen Dosen gab es Hinweise auf die ZNS-Effekte Hyperaktivität und Bruxismus sowie Wachstumsstörungen (vorübergehende Hemmung der Gewichtszunahme). Auswirkungen auf die weibliche Fertilität wurden beim 5-Fachen der therapeutischen Humandosis beobachtet. Eine reduzierte Schreckreaktion auf akustische Reize wurde bei Überschreiten der 2-fachen therapeutischen Humandosis bei jungen Ratten nach 1 bis 2 Wochen beobachtet. Nach 9 Wochen war dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hyromellose
 Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
 Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.)
 Crospovidon Typ A
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E 171)
 Macrogol 3350
 Talkum
 Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172) (*Pregabalin Aristo retard 165 mg Retardtabletten*)
 Eisen(III)-oxid (E 172) (*Pregabalin Aristo retard 165 mg und 330 mg Retardtabletten*)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172) (*Pregabalin Aristo retard 330 mg Retardtabletten*)

Drucktinte

Schellack
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)
 Propylenglycol (E 1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

*Pregabalin Aristo retard 82,5 mg Retard-
tabletten*

Nicht über 30 °C lagern.

*Pregabalin Aristo retard 165 mg und
330 mg Retardtabletten*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonde-
ren Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes, rundes HDPE (High Density Poly-
ethylene) Tablettenbehältnis mit weiter
Öffnung und weißem, kindergesichertem
Verschluss mit Dichtung und einem Tro-
ckenmittelzylinder.

Packungen mit 30 und Mehrfachpackungen
mit 90 (3 × 30) Retardtabletten.

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt wer-
den.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die
Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7010797.00.00
7010798.00.00
7010799.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin