

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Calmolan 0,088 mg-Tabletten  
Calmolan 0,18 mg-Tabletten  
Calmolan 0,35 mg-Tabletten  
Calmolan 0,54 mg-Tabletten  
Calmolan 0,7 mg-Tabletten  
Calmolan 1,1 mg-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Calmolan 0,088 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 0,088 mg Pramipexol-Base (als 0,125 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat).

#### Calmolan 0,18 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 0,18 mg Pramipexol-Base (als 0,25 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat).

#### Calmolan 0,35 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 0,35 mg Pramipexol-Base (als 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat).

#### Calmolan 0,54 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 0,54 mg Pramipexol-Base (als 0,75 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat).

#### Calmolan 0,7 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 0,7 mg Pramipexol-Base (als 1,0 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat).

#### Calmolan 1,1 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 1,1 mg Pramipexol-Base (als 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

*Bitte beachten:* Die in der Literatur veröffentlichten Dosierungen von Pramipexol beziehen sich auf die Salzform. Deshalb werden Dosierungen sowohl als Pramipexol-Base als auch als Pramipexol-Salz (in Klammern) angegeben.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

#### Calmolan 0,088 mg-Tabletten

Weißer, runder, abgeflachter Tablette mit schrägen Kanten und der Prägung „P1“ auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite.

#### Calmolan 0,18 mg-Tabletten

Weißer, runder, abgeflachter Tablette mit schrägen Kanten und der Prägung „P2“ sowie einer Bruchkerbe auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Calmolan 0,35 mg-Tabletten

Weißer, runder, bikonvexer Tablette mit der Prägung „P3“ auf einer Seite sowie einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Calmolan 0,54 mg-Tabletten

Weißer, runder, abgeflachter Tablette mit schrägen Kanten und der Prägung „P4“ sowie einer Bruchkerbe auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Calmolan 0,7 mg-Tabletten

Weißer, runder, abgeflachter Tablette mit schrägen Kanten und der Prägung „P5“ sowie einer Bruchkerbe auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Calmolan 1,1 mg-Tabletten

Weißer, runder, abgeflachter Tablette mit schrägen Kanten und der Prägung „P6“ sowie einer Bruchkerbe auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Calmolan wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d.h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene).

Calmolan wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung des mittelgradigen bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms in Dosierungen bis zu 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) (siehe Abschnitt 4.2).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### **Dosierung**

##### Morbus Parkinson

Die Tagesdosis wird, aufgeteilt in drei gleich große Dosen, 3-mal täglich eingenommen.

##### Anfangsbehandlung

Beginnend mit einer Initialdosis von 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag ist die Dosis im Intervall von 5 bis 7 Tagen schrittweise zu erhöhen. Unter der Voraussetzung, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, ist die Dosis bis zum Erreichen eines maximalen Behandlungserfolges zu erhöhen.

##### Dosierungsschema für Calmolan:

Woche	Dosis (mg Base)	Tagesgesamtdosis (mg Base)	Dosis (mg Salz)	Tagesgesamtdosis (mg Salz)
-------	--------------------	-------------------------------	--------------------	-------------------------------

1	3-mal 0,088	0,264	3-mal 0,125	0,375
2	3-mal 0,18	0,54	3-mal 0,25	0,75
3	3-mal 0,35	1,1	3-mal 0,5	1,5

Ist eine weitere Dosissteigerung erforderlich, ist die Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) bis zu einer Höchstdosis von 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag zu erhöhen.

Es ist aber zu beachten, dass die Inzidenz von Schläfrigkeit erhöht ist, wenn die Tagesdosis 1,5 mg (der Salzform) überschreitet (siehe Abschnitt 4.8).

#### Dauerbehandlung

Die individuelle Pramipexol-Dosis soll zwischen 0,264 mg der Base (0,375 mg der Salzform) und maximal 3,3 mg der Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag liegen. In klinischen Hauptstudien trat während der Dosiserhöhung die Wirksamkeit bereits ab einer Tagesdosis von 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) ein. Weitere Dosisanpassungen sind in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild und dem Auftreten von Nebenwirkungen vorzunehmen. In klinischen Studien wurden annähernd 5% der Patienten mit weniger als 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag behandelt. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson kann eine Pramipexol-Dosis von mehr als 1,1 mg der Base (1,5 mg der Salzform) pro Tag bei Patienten nützlich sein, bei denen eine Reduzierung der Levodopa-Dosis angestrebt wird. Es wird empfohlen, sowohl während der Initial- als auch während der Erhaltungsdosis mit Calmolan die Levodopa-Dosis in Abhängigkeit von der Reaktion des einzelnen Patienten zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen oder eines Dopaminagonistenentzugssyndroms führen. Die Pramipexol-Dosis ist schrittweise um 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform) pro Tag zu reduzieren, bis zu einer Tagesdosis von 0,54 mg Pramipexol-Base (0,75 mg der Salzform). Anschließend ist die Dosis um 0,264 mg Pramipexol-Base (0,375 mg der Salzform) pro Tag zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Ein Dopaminagonistenentzugssyndrom kann auch während der schrittweisen Reduktion auftreten. Eine vorübergehende Dosiserhöhung kann erforderlich sein, bevor mit der schrittweisen Reduktion fortgefahren wird (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Für die Anfangsbehandlung wird folgendes Dosisschema empfohlen:

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis oder der Einnahmefrequenz erforderlich.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 50 ml/min ist die initiale Tagesdosis von Calmolan auf zwei getrennte Einnahmen zu je 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) aufzuteilen (0,176 mg der Base bzw. 0,25 mg der Salzform pro Tag). Eine maximale Tagesdosis von 1,57 mg Pramipexol-Base (2,25 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min ist die Tagesdosis von Calmolan, beginnend mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag, auf einmal zu verabreichen. Eine maximale Tagesdosis von 1,1 mg Pramipexol-Base (1,5 mg der Salzform) darf nicht überschritten werden.

Kommt es während der Erhaltungstherapie zu einer Abnahme der Nierenfunktion, so ist die Tagesdosis von Calmolan entsprechend dem Abfall der Kreatinin-Clearance zu reduzieren, d.h. bei einer Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30% ist die Calmolan-Tagesdosis

ebenfalls um 30% zu reduzieren. Beträgt die Kreatinin-Clearance 20 bis 50 ml/min, kann die Tagesdosis auf zwei Einnahmen verteilt werden, und bei einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min kann die Tagesdosis auf einmal eingenommen werden.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion

Das Vorhandensein einer Leberinsuffizienz erfordert wahrscheinlich keine Anpassung der Dosis, da ca. 90% des absorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden. Der mögliche Einfluss einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Calmolan wurde jedoch nicht untersucht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Calmolan bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson keinen relevanten Nutzen von Calmolan bei Kindern und Jugendlichen.

#### Restless-Legs-Syndrom

Die empfohlene Initialdosis von Calmolan beträgt 1 x täglich 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform), die 2 bis 3 Stunden vor dem Zubettgehen eingenommen wird. Bei Patienten, die eine zusätzliche symptomatische Erleichterung benötigen, kann die Dosis alle 4 bis 7 Tage bis zu einer maximalen Tagesdosis von 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) erhöht werden (siehe nachfolgende Tabelle). Es soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 „*Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom*“).

#### Dosierungsschema für Calmolan:

Titrationstufe	1 x tägliche Abenddosis (mg Base)	1 x tägliche Abenddosis (mg Salz)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

\* falls erforderlich

Das Ansprechen des Patienten ist nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten zu evaluieren und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu überdenken. Wird die Behandlung länger als einige Tage unterbrochen, so ist entsprechend dem oben angeführten Dosierungsschema eine neuerliche Therapie-Einleitung mittels Dosistitration durchzuführen.

#### Abbruch der Behandlung

Da die Tagesdosis für die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms 0,54 mg der Base (0,75 mg der Salzform) nicht überschreitet, kann Calmolan ohne schrittweise Reduktion der Dosis abgesetzt werden. In einer placebokontrollierten Studie über 26 Wochen wurde nach abrupter Beendigung der Behandlung bei 10% der Patienten (14 von 135) ein Rebound der RLS-Symptome (Verschlechterung des Schweregrades der Symptome im Vergleich zu Studienbeginn) beobachtet. Dieser Effekt trat über alle Dosisstufen hinweg ähnlich ausgeprägt auf.

#### Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Pramipexol ist von der Nierenfunktion abhängig. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 20 ml/min ist keine Reduzierung der Tagesdosis erforderlich.

Die Anwendung von Calmolan bei Hämodialyse-Patienten oder Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion

Das Vorhandensein einer Leberinsuffizienz erfordert keine Anpassung der Dosis, da ca. 90% des absorbierten Wirkstoffes über die Nieren ausgeschieden werden.

### Kinder und Jugendliche

Calmolan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

### Tourette-Syndrom

#### Kinder und Jugendliche

Calmolan wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen weil die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht belegt ist. Calmolan darf wegen der negativen Nutzen-Risiko-Abwägung beim Tourette-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen mit dieser Krankheit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten mit Wasser eingenommen werden.

### **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**

Wird Calmolan einem Patienten mit Morbus Parkinson mit beeinträchtigter Nierenfunktion verschrieben, ist die Dosierung entsprechend den Angaben in Abschnitt 4.2 zu reduzieren.

#### Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.

#### Dyskinesien

Im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson können unter der Kombinationstherapie mit Levodopa während der Initialbehandlung mit Calmolan Dyskinesien vorkommen. Wenn sie auftreten, ist die Levodopa-Dosis zu reduzieren.

#### Dystonie

Bei Parkinson-Patienten wurde nach Einleitung der Therapie mit Pramipexol oder nach schrittweiser Erhöhung der Pramipexol-Dosis gelegentlich axiale Dystonie, einschließlich Antecollis, Kamptokormie und Pleurothotonus (Pisa-Syndrom), berichtet. Obwohl Dystonie ein Symptom der Parkinson-Krankheit sein kann, besserten sich die Symptome bei diesen Patienten nach der Reduktion der Dosis oder nach Absetzen der Behandlung mit Pramipexol. Falls Dystonie auftritt, ist die dopaminerge Medikation zu überprüfen und eine Dosisanpassung für Pramipexol in Betracht zu ziehen.

#### Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

Pramipexol wird mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Morbus Parkinson. Plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, manchmal ohne Wahrnehmung von Warnzeichen, wurde gelegentlich berichtet. Patienten müssen darüber informiert sein und unterrichtet werden, beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Calmolan Vorsicht walten zu lassen. Patienten, die über Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens berichten, müssen vom Führen eines Kraftfahrzeuges oder Bedienen von Maschinen während der Behandlung mit Calmolan absehen. Darüber hinaus ist eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie zu erwägen. Wegen möglicher

additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.5, 4.7 und 4.8).

#### Impulskontrollstörungen

Die Patienten sind regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und Betreuer sind darauf aufmerksam zu machen, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten einschließlich Calmolan behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, darunter pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen ist in Betracht zu ziehen, wenn solche Symptome auftreten.

#### Manisches Verhalten und Delir

Die Patienten sind regelmäßig im Hinblick auf die Entwicklung von Manie und Delir zu überwachen. Patienten und Betreuer sind darauf aufmerksam zu machen, dass bei Patienten, die mit Pramipexol behandelt werden, Manie und Delir auftreten können. Eine Dosisreduktion oder ein schrittweises Absetzen ist in Betracht zu ziehen, wenn solche Symptome auftreten.

#### Patienten mit psychotischen Störungen

Patienten mit psychotischen Störungen sind nur dann mit Dopaminagonisten zu behandeln, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt. Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Augenärztliche Untersuchungen

Augenärztliche Untersuchungen werden in regelmäßigen Abständen empfohlen, oder wenn Sehstörungen auftreten.

#### Schwere kardiovaskuläre Erkrankung

Im Falle einer schweren kardiovaskulären Erkrankung ist Vorsicht geboten. Wegen des allgemeinen Risikos eines lagebedingten Blutdruckabfalls bei dopaminergem Therapie ist es empfehlenswert, den Blutdruck besonders am Anfang der Therapie zu kontrollieren.

#### Malignes neuroleptisches Syndrom

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, sind im Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Dopaminagonistenentzugssyndrom (*dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

Unter Dopaminagonisten einschließlich Pramipexol wurde von DAWS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson ist Pramipexol schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für ein DAWS bei Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie bei Patienten unter hohen Tagesdosen und/oder mit hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten erhöht sein kann. Die Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen umfassen und sprechen nicht auf Levodopa an. Vor der schrittweisen Reduktion und dem Absetzen von Pramipexol sind die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufzuklären. Die Patienten sind während der schrittweisen Reduktion und des Absetzens engmaschig zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Gabe von Pramipexol in der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

#### Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom

Die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit Pramipexol kann zu einer Augmentation führen. Augmentation bedeutet einen früheren abendlichen (oder sogar am Nachmittag) auftretenden Beginn der Symptome, Verstärkung der Symptome und Ausbreitung der

Symptome auf andere Extremitäten. Das Risiko einer Augmentation kann mit höherer Dosis steigen. Vor Behandlungsbeginn sollen Patienten über das mögliche Auftreten einer Augmentation informiert und angewiesen werden, beim Auftreten von Symptomen einer Augmentation ihren Arzt zu kontaktieren. Bei Verdacht auf eine Augmentation soll eine Anpassung der Dosierung auf die niedrigste wirksame Dosis oder ein Absetzen von Pramipexol erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Plasmaproteinbindung

Pramipexol ist in sehr geringem Maße (< 20%) an Plasmaproteine gebunden und wird im Menschen nur geringfügig metabolisiert. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Plasmaproteinbindung oder die Biotransformation beeinflussen, sind daher unwahrscheinlich. Da Anticholinergika hauptsächlich metabolisch ausgeschieden werden, ist die Möglichkeit einer Wechselwirkung begrenzt, obwohl eine Wechselwirkung mit Anticholinergika nicht untersucht wurde. Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Selegilin und Levodopa.

##### Inhibitoren bzw. Kompetitoren der aktiven renalen Ausscheidung

Cimetidin reduziert die renale Clearance von Pramipexol um annähernd 34%, wahrscheinlich durch Hemmung des kationischen sekretorischen Transportsystems der renalen Tubuli. Deshalb können Arzneimittel, die diese aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden – wie z.B. Cimetidin, Amantadin, Mexiletin, Zidovudin, Cisplatin, Chinin und Procainamid, die mit Pramipexol interagieren – zu einer reduzierten Clearance von Pramipexol führen. Eine Reduzierung der Pramipexol-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Calmolan verabreicht werden.

##### Kombination mit Levodopa

Bei kombinierter Gabe von Calmolan und Levodopa wird empfohlen, während einer Dosiserhöhung von Calmolan die Levodopa-Dosis zu verringern und die Dosierung anderer Antiparkinson-Therapeutika konstant zu halten.

Wegen möglicher additiver Effekte wird zu erhöhter Vorsicht geraten, wenn Patienten andere sedierende Arzneimittel oder Alkohol in Kombination mit Pramipexol einnehmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8).

##### Antipsychotische Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von antipsychotischen Arzneimitteln und Pramipexol ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4), z.B. wenn antagonistische Effekte erwartet werden können.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Auswirkung auf Schwangerschaft und Stillzeit wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch (siehe Abschnitt 5.3). Calmolan ist während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, die Therapie ist unbedingt erforderlich, d.h. der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus.

##### Stillzeit

Da Pramipexol beim Menschen die Prolaktin-Sekretion inhibiert, ist eine Hemmung der Laktation zu erwarten. Der Übertritt von Pramipexol in die Muttermilch wurde an Frauen nicht untersucht. Bei Ratten war die Konzentration des radioaktiv markierten Wirkstoffes in der Milch höher als im Plasma.

Da keine Daten von klinischen Studien am Menschen vorliegen, ist Calmolan während der Stillzeit nicht einzunehmen. Ist eine Anwendung unvermeidbar, ist abzustillen.

#### Fertilität

Es wurden keine Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität durchgeführt. In tierexperimentellen Studien beeinflusste Pramipexol den weiblichen Zyklus und verringerte die weibliche Fertilität – wie von einem Dopaminagonisten zu erwarten ist. Allerdings zeigten diese Untersuchungen keinen Hinweis auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung hinsichtlich männlicher Fertilität.

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

Calmolan kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Halluzinationen oder Müdigkeit können auftreten.

Patienten, die mit Calmolan behandelt werden und über Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder andere Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen oder des Todes aussetzt (z.B. Bedienen von Maschinen), bis diese wiederkehrenden Einschlafereignisse und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Basierend auf der Analyse von gepoolten, placebokontrollierten Studien mit insgesamt 1.923 Patienten unter Pramipexol und 1.354 Patienten unter Placebo, wurden Nebenwirkungen in beiden Gruppen häufig berichtet. 63% der Patienten unter Pramipexol und 52% der Patienten unter Placebo berichteten wenigstens eine Nebenwirkung.

Die meisten Nebenwirkungen beginnen üblicherweise bald nach Therapiebeginn und neigen dazu, sich bei fortgesetzter Therapie zurückzubilden.

Innerhalb der Systemorganklassen wurden die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit (erwartete Zahl der Patienten, bei denen die Reaktion eintritt) in folgenden Kategorien aufgelistet:

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten:</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt:</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten (≥ 5%) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Morbus Parkinson unter Pramipexol, verglichen mit Placebo, waren Übelkeit, Dyskinesien, Hypotonie, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Obstipation, Halluzinationen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Die Inzidenz für Somnolenz ist bei Tagesdosen über 1,5 mg Pramipexol als Salz erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Häufige Nebenwirkungen bei Kombination mit Levodopa waren Dyskinesien. Hypotonie kann zu Behandlungsbeginn auftreten, besonders dann, wenn die Dosistitration von Pramipexol zu schnell erfolgt.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Lungenentzündung
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	inadäquate ADH-Sekretion <sup>1</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	abnorme Träume, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Essattacken <sup>1</sup> , zwanghaftes Einkaufen, Wahnvorstellungen, Hyperphagie <sup>1</sup> , Hypersexualität, Störungen der Libido, Wahn, pathologisches Spielen (Spielsucht), Ruhelosigkeit, Delir
Selten	Manie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Schwindel, Dyskinesien, Somnolenz
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Amnesie, Hyperkinesie, plötzliches Einschlafen, Synkope
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen, verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Herzversagen <sup>1</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Dyspnoe, Schluckauf
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
Nicht bekannt	Dopaminagonistenentzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Gewichtsabnahme einschließlich verminderten Appetits
Gelegentlich	Gewichtszunahme

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95-prozentiger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 2.762 Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

#### Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom

Die am häufigsten ( $\geq 5\%$ ) berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom unter Pramipexol waren Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit. Übelkeit und Müdigkeit wurden bei mit Pramipexol behandelten weiblichen Patienten häufiger (20,8% bzw. 10,5%) berichtet verglichen mit männlichen Patienten (6,7% bzw. 7,3%).

*Tabelle 2: Restless-Legs-Syndrom*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>
--------------------------	---------------------

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Lungenentzündung <sup>1</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	inadäquate ADH-Sekretion <sup>1</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Abnorme Träume, Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Verwirrtheitszustand, Halluzinationen, Störungen der Libido, Ruhelosigkeit, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen und zwanghaftem Verhalten wie z.B. Essattacken, zwanghaftes Einkaufen, Hypersexualität und pathologisches Spielen; Wahnvorstellungen <sup>1</sup> , Hyperphagie <sup>1</sup> , Wahn <sup>1</sup> , Manie <sup>1</sup> , Delir <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Augmentation bei Restless-Legs-Syndrom
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz
Gelegentlich	Plötzliches Einschlafen, Synkope, Amnesie <sup>1</sup> , Dyskinesie, Hyperkinesie <sup>1</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Sehstörungen einschließlich Doppeltsehen verschwommenen Sehens und verminderter Sehschärfe
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Herzversagen <sup>1</sup>
<b>Gefäßkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Dyspnoe, Schluckauf
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Obstipation, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hautausschlag
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Periphere Ödeme
Nicht bekannt	Dopaminagonistenentzugssyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen
<b>Untersuchungen</b>	
Gelegentlich	Gewichtsabnahme einschließlich verminderten Appetits, Gewichtszunahme

<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung beobachtet. Mit 95%iger Sicherheit ist die Häufigkeitskategorie nicht höher als gelegentlich, sondern kann niedriger sein. Eine präzise Häufigkeitsschätzung ist nicht möglich, da diese Nebenwirkung nicht in einer Datenbank für klinische Studien bei 1.395 Patienten mit Restless-Legs-Syndrom, die mit Pramipexol behandelt wurden, auftrat.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Somnolenz

Pramipexol wurde häufig mit Somnolenz und gelegentlich mit exzessiver Tagesmüdigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Störungen der Libido

Die Anwendung von Pramipexol kann gelegentlich mit Störungen der Libido (Zunahme oder Abnahme) verbunden sein.

### Impulskontrollstörungen

Pathologisches Spielen (Spielsucht), gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten einschließlich Calmolan behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer retrospektiven Querschnitts- und Fallkontrollstudie mit 3.090 Patienten mit Morbus Parkinson wurden während der letzten 6 Monate bei 13,6% aller Patienten unter Behandlung mit dopaminergen und nicht-dopaminergen Substanzen Anzeichen einer Impulskontrollstörung festgestellt. Beobachtet wurden krankhaftes Spielen (Spielsucht), zwanghaftes Einkaufen, Essattacken und zwanghaftes sexuelles Verhalten (Hypersexualität). Mögliche unabhängige Risikofaktoren für Impulskontrollstörungen umfassten die Behandlung mit dopaminergen Substanzen – insbesondere in höheren Dosierungen, niedrigeres Lebensalter ( $\leq 65$  Jahre), Unverheiratetsein und eine selbst-berichtete Familienanamnese bezüglich pathologischen Glücksspielverhaltens.

### Dopaminagonistenentzugssyndrom

Bei der schrittweisen Reduzierung oder beim Absetzen von Dopaminagonisten wie Pramipexol können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Zu den Symptomen gehören Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen (siehe Abschnitt 4.4).

### Herzversagen

In klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung wurde Herzversagen bei Patienten mit Pramipexol berichtet. In einer pharmakoepidemiologischen Studie war die Anwendung von Pramipexol im Vergleich zur Nicht-Einnahme von Pramipexol mit einem erhöhten Risiko für Herzversagen assoziiert (beobachtetes Risikoverhältnis 1,86; 95%-Konfidenzintervall: 1,21 bis 2,85).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Klinische Erfahrungen mit massiver Überdosierung liegen nicht vor. Zu erwarten sind Nebenwirkungen, die mit dem pharmakodynamischen Profil von Dopaminagonisten zusammenhängen, wie Übelkeit, Erbrechen, Hyperkinesie, Halluzinationen, Agitation und Hypotonie.

Ein Antidot zur Behandlung einer Überdosierung von Dopaminagonisten ist nicht bekannt. Treten Symptome einer zentralnervösen Stimulation auf, so kann die Verabreichung eines Neuroleptikums angezeigt sein. Zur Behandlung der Überdosierung können unterstützende Maßnahmen, zusammen mit Magenspülung, intravenöser Flüssigkeitsgabe, der Verabreichung von Aktivkohle und EKG-Überwachung, erforderlich sein.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminagonist  
ATC-Code: N04BC05

### Wirkmechanismus

Pramipexol ist ein Dopaminagonist, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D<sub>2</sub>-Subfamilie, hier bevorzugt an die D<sub>3</sub>-Rezeptoren, bindet. Pramipexol besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit.

Pramipexol verringert die motorischen Störungen des Parkinsonismus durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Corpus striatum. Tierversuche zeigten, dass Pramipexol die Synthese, Freigabe und den Turnover des Dopamins hemmt.

Der Wirkmechanismus von Pramipexol bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms ist unbekannt. Es liegen neuropharmakologische Hinweise auf eine primäre Einbeziehung des dopaminergen Systems vor.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Untersuchungen an Probanden zeigten eine dosisabhängige Verringerung der Prolaktinkonzentration.

In einer klinischen Studie an Probanden, in der Pramipexol-Retardtabletten schneller als empfohlen (alle 3 Tage) bis auf 3,15 mg Pramipexol-Base (4,5 mg der Salzform) pro Tag auftitriert wurden, wurde ein Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet. Dieser Effekt wurde in Studien an Patienten nicht beobachtet.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Morbus Parkinson

Pramipexol lindert die Anzeichen und Symptome des idiopathischen Morbus Parkinson. placebokontrollierte klinische Studien umfassten ca. 1.800 Patienten (Stadium I bis V nach Hoehn und Yahr), die mit Pramipexol behandelt wurden. Von diesen waren ca. 1.000 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, erhielten eine begleitende Levodopa-Therapie und litten an motorischen Störungen.

In den kontrollierten klinischen Studien blieb die Wirksamkeit von Pramipexol im Frühstadium und im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson ca. 6 Monate erhalten. In offenen Langzeitstudien, die mehr als 3 Jahre andauerten, gab es keine Anzeichen einer abnehmenden Wirksamkeit.

In einer kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie über 2 Jahre zeigte eine Erstbehandlung mit Pramipexol, verglichen mit einer Erstbehandlung mit Levodopa, eine signifikante Verzögerung des Einsetzens sowie eine Reduzierung der Häufigkeit von motorischen Komplikationen. Diese Verzögerung der motorischen Komplikationen unter Pramipexol ist abzuwägen gegen eine stärkere Verbesserung der motorischen Funktion unter Levodopa (bezogen auf die mittlere Änderung auf dem UPDRS-Score). Die Gesamthäufigkeit von Halluzinationen und Somnolenz war während der Einstellungsphase mit Pramipexol allgemein höher, während der Dauerbehandlung gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied. Diese Punkte sind zu Beginn einer Pramipexol-Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson in Betracht zu ziehen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Pramipexol enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Morbus Parkinson gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### ***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Restless-Legs-Syndrom***

Die Wirksamkeit von Pramipexol wurde in vier placebokontrollierten klinischen Studien bei ca. 1.000 Patienten mit mäßigem bis sehr schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom untersucht.

Die mittlere Veränderung des Ausgangswertes der Restless-Legs-Syndrom Rating Scale (IRLS) sowie das Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) waren primäre Wirksamkeitskriterien. Für beide primären Endpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede für die Pramipexol-Gruppen mit den Dosierungen 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg Pramipexol als Salz verglichen mit Placebo beobachtet. Nach einer Behandlung von 12 Wochen kam es zu einer Verbesserung des Ausgangswertes des IRLS-Scores von 23,5 auf 14,1 Punkte für Placebo und 23,4 auf 9,4 Punkte für Pramipexol (Dosisgruppen kombiniert).

Die angepasste mittlere Differenz betrug -4,3 Punkte (95%-Konfidenzintervall: -6,4 bis -2,1 Punkte p-Wert <0,0001). Die CGI-I-Response-Raten (verbessert, sehr stark verbessert) betragen 51,2% bzw. 72,0% für Placebo bzw. Pramipexol (20% Differenz; 95%-Konfidenzintervall: 8,1% bis 31,8%, p <0,0005). Die Wirksamkeit wurde mit 0,088 mg der Base (0,125 mg der Salzform) pro Tag nach der ersten Behandlungswoche beobachtet.

In einer placebokontrollierten, 3-wöchigen polysomnographischen Studie reduzierte Pramipexol die Anzahl der periodischen Beinbewegungen während der Zeit im Bett signifikant.

Die längerfristige Wirksamkeit wurde in einer placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. Nach einer 26-wöchigen Behandlung fand sich eine korrigierte mittlere Reduktion des IRLS-Totalscores um 13,7 Punkte in der Pramipexol-Gruppe bzw. 11,1 Punkte in der Placebo-Gruppe, mit einem statistisch signifikanten ( $p = 0,008$ ) mittleren Behandlungsunterschied von -2,6. Die CGI-I-Responderaten (deutlich gebessert, sehr deutlich gebessert) waren 50,3% (80/159) für Placebo bzw. 68,5% für Pramipexol (111/162), ( $p = 0,001$ ). Dies entspricht einer NNT (number needed to treat) von 6 Patienten (95%-Konfidenzintervall: 3,5 bis 13,4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Pramipexol enthält, von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei Restless-Legs-Syndrom zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Tourette-Syndrom

Die Wirksamkeit von Pramipexol (0,0625 bis 0,5 mg/Tag) beim Tourette-Syndrom wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren in einer 6-wöchigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit flexibler Dosierung untersucht. Insgesamt 63 Patienten wurden randomisiert (43 Pramipexol, 20 Placebo). Der primäre Endpunkt war eine Änderung des Ausgangswertes auf der TTS-Skala (Gesamt Tick-Skala = Total Tic Score) des YGTSS (Yale Global Tic Schweregrad Skala).

Im Vergleich zu Placebo wurde für Pramipexol kein Unterschied beobachtet, weder bezüglich des primären Endpunktes noch für einen der sekundären Wirksamkeits-Endpunkte einschließlich YGTSS-Gesamtwertes, PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) oder CGI-S (Clinical Global Impression of Severity of Illness). Nebenwirkungen, welche mindestens in 5% der Patienten in der Pramipexol-Gruppe auftraten und häufiger bei den mit Pramipexol behandelten Patienten als in der Placebo-Gruppe waren, waren: Kopfschmerzen (27,9%, Placebo 25,0%), Somnolenz (7,0%, Placebo 5,0%), Übelkeit (18,6%, Placebo 10,0%), Erbrechen (11,6%, Placebo 0,0%), Oberbauchbeschwerden (7,0%, Placebo 5,0%), orthostatische Hypotonie (9,3%, Placebo 5,0%), Muskelschmerzen (9,3%, Placebo 5,0%), Schlafstörungen (7,0%, Placebo 0,0%), Dyspnoe (7,0%, Placebo 0,0%), und Entzündungen der oberen Atemwege (7,0%, Placebo 5,0%). Andere signifikante unerwünschte Ereignisse, welche bei Patienten, die Pramipexol erhielten, zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten, waren

Verwirrheitszustand, Sprechstörung und eine Verschlechterung der Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Applikation wird Pramipexol rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 90%. Maximale Plasmakonzentrationen treten nach 1 bis 3 Stunden auf. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verringert sich zwar die Resorptionsrate, die Gesamtresorption bleibt jedoch gleich. Pramipexol verfügt über eine lineare Kinetik. Die Plasmaspiegel weisen nur geringe interindividuelle Schwankungen auf.

### Verteilung

Beim Menschen ist die Proteinbindung von Pramipexol sehr gering (< 20%). Das Verteilungsvolumen ist groß (400 l). Bei Ratten wurde eine hohe Wirkstoffkonzentration im Gehirn festgestellt (ca. das 8-fache der Plasmakonzentration).

### Biotransformation

Pramipexol wird beim Menschen nur in geringem Maße metabolisiert.

### Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Pramipexol stellt den wesentlichsten Eliminationsweg dar. Etwa 90% des <sup>14</sup>C-markierten Arzneimittels werden über die Nieren ausgeschieden, weniger als 2% finden sich in den Fäzes. Die Gesamt-Clearance von Pramipexol liegt bei etwa 500 ml/min und die renale Clearance beträgt ca. 400 ml/min. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) variiert zwischen 8 Stunden bei jüngeren Patienten und 12 Stunden bei älteren Menschen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten, dass Pramipexol hauptsächlich auf das ZNS und die weiblichen Fortpflanzungsorgane eine funktionale Wirkung ausübte, die wahrscheinlich aus einem überschießenden pharmakodynamischen Effekt des Arzneimittels resultierte.

Eine Abnahme des diastolischen und systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde beim Minischwein beobachtet. Eine Tendenz zur blutdrucksenkenden Wirkung wurde beim Affen festgestellt.

Die potenziellen Wirkungen von Pramipexol auf die Fortpflanzungsfähigkeit wurden an Ratten und Kaninchen untersucht. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Pramipexol als nicht teratogen, war aber in maternal-toxischen Dosen bei der Ratte für den Embryo toxisch. Wegen der Auswahl der Tierart und der limitierten untersuchten Parameter konnten Nebenwirkungen von Pramipexol auf Schwangerschaft und männliche Fruchtbarkeit nicht ausreichend geklärt werden.

Eine Verzögerung der sexuellen Entwicklung (z.B. Vorhautablösung, vaginale Durchgängigkeit) wurde bei Ratten beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Pramipexol zeigte keine Genotoxizität. In einer Karzinogenitätsstudie entwickelten männliche Ratten Hyperplasien und Adenome der Leydig-Zellen, was mit dem prolaktinhemmenden Effekt von Pramipexol erklärt werden kann. Der Befund ist für den Menschen nicht klinisch relevant. Dieselbe Studie zeigte auch, dass Pramipexol bei einer Dosierung von 2 mg/kg (der Salzform) und höher mit einer Retinadegeneration bei Albinoratten assoziiert war. Letzteres wurde bei pigmentierten Ratten nicht beobachtet, auch nicht in einer 2 Jahre dauernden Karzinogenitätsstudie bei Albinomäusen oder anderen untersuchten Spezies.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Vorverkleisterte Stärke  
Povidon K-30  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu/Alu-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

30 und 100 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Calmolan 0,088 mg-Tabletten: 1-30126

Calmolan 0,18 mg-Tabletten: 1-30127

Calmolan 0,35 mg-Tabletten: 1-30128

Calmolan 0,54 mg-Tabletten: 1-30129

Calmolan 0,7 mg-Tabletten: 1-30130

Calmolan 1,1 mg-Tabletten: 1-30131

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. März 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.