

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten
Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln
Bromocriptin-ratiopharm® 10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,87 mg Bromocriptinmesilat, entsprechend 2,5 mg Bromocriptin.

Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5,735 mg Bromocriptinmesilat, entsprechend 5 mg Bromocriptin.

Bromocriptin-ratiopharm® 10 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 11,47 mg Bromocriptinmesilat, entsprechend 10 mg Bromocriptin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln
Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Prophylaxe oder Unterdrückung der physiologischen Laktation nach der Geburt nur in medizinisch indizierten Fällen (z. B. intra-partaler Verlust, Totgeburt, HIV-Infektion der Mutter, ...).

Bromocriptin wird nicht für die routinemäßige Unterdrückung der Laktation oder für die Symptomlinderung von Schmerz und Brustschwellung nach der Geburt empfohlen, wenn eine adäquate nicht pharmakologische Behandlung (z. B. feste Unterstützung der Brust, Eis-Anwendung) und/oder eine Behandlung mit Analgetika möglich ist.

Zustände und Erkrankungen, bei denen eine Senkung des Prolaktinspiegels angezeigt ist, wie

- Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom
- Amenorrhoe und Galaktorrhoe als Folge der Anwendung bestimmter Medikamente, die eine Prolaktinerhöhung verursachen (z. B. Psychopharmaka)

Akromegalie:

Zusätzlich zur chirurgischen Therapie oder Strahlentherapie; in bestimmten Fällen kann Bromocriptin auch allein angewendet werden.

Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit:

Hinweis:

Bromocriptin wird entweder in der Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung verabreicht, insbesondere bei solchen Patienten, die nicht ausreichend auf Levodopa ansprechen.

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln

Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit.

Hinweis:

Bromocriptin wird entweder zur Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung verabreicht, insbesondere bei solchen Patienten, die nicht ausreichend auf Levodopa ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben:

Dosierung und Anwendungsdauer sind von Art und Schwere der Erkrankungen abhängig.

Die maximale Dosis beträgt 30 mg Bromocriptin pro Tag.

Die Behandlung wird individuell mit niedrigen Anfangsdosen einschleichend begonnen, wozu sich die Dosisstärke mit 2,5 mg Bromocriptin eignet.

Höhere Tagesdosen sind nur selten bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erforderlich und gewährleisten keinen besseren Therapieerfolg.

Danach wird in Abhängigkeit von der Indikation bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis gesteigert (Dosistitration), wozu sich Dosisstärken zu 5 oder 10 mg Bromocriptin eignen.

Dosierungsrichtlinie:

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

- Prophylaxe oder Unterdrückung der physiologischen Laktation nach der Geburt (nur in medizinisch indizierten Fällen)

– **Primäres und sekundäres Abstillen aus medizinischen Gründen**

Am 1. Behandlungstag morgens und abends je ½ Tablette (entsprechend 2-mal 1,25 mg Bromocriptin), anschließend 2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 2-mal 2,5 mg Bromocriptin), morgens und abends, über 14 Tage.

Zur Verhinderung des Milcheinschusses sollte die Behandlung so bald wie möglich nach der Geburt, jedoch nicht vor Stabilisierung vitaler Funktionen begonnen werden. In seltenen Fällen kann 2 oder 3 Tage nach dem Absetzen von Bromocriptin eine im Allgemeinen schwache Milchabsonderung auftreten; sie wird durch eine erneute 6-tägige Gabe von Bromocriptin in derselben Dosierung (2 Tabletten täglich) behandelt. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr ist nicht erforderlich; physikalische Maßnahmen erübrigen sich.

- **Postpartaler Milchstau, wenn andere Maßnahmen nicht zur Entleerung der Brüste geführt haben**

Eine Einzeldosis von 1 Tablette (entsprechend 2,5 mg Bromocriptin), gegebenenfalls nach 6–12 Stunden eine weitere Tablette einnehmen.

Das Stillen braucht nicht unterbrochen zu werden.

- **Puerperale Mastitis**

3 Tage 3-mal 1 Tablette (entsprechend 7,5 mg Bromocriptin pro Tag), anschließend 11 Tage 2-mal 1 Tablette (entsprechend 5 mg Bromocriptin pro Tag) einnehmen.

- **Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom**

Am 1. Tag ½ Tablette (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends, ab dem 2. Tag 3-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 3,75 mg Bromocriptin pro Tag). Falls erforderlich, allmähliche Steigerung über 1–2 Wochen auf 2- bis 3-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 5–7,5 mg Bromocriptin pro Tag). Bei Therapieerfolg versuchsweise nach 6 Monaten absetzen. Bei erneutem Auftreten der Symptomatik Behandlung wieder aufnehmen.

- **Medikamentös bedingte Amenorrhoe/Galaktorrhoe**

Am 1. Tag ½ Tablette (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends, ab dem 2. Tag 3-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 3,75 mg Bromocriptin pro Tag). Falls erforderlich, allmähliche Steigerung über 1–2 Wochen auf 2- bis 3-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 5–7,5 mg Bromocriptin pro Tag), bis die Menstruation eintritt bzw. der Milchfluss sistiert.

- **Akromegalie**

Anfangs 1 Tablette (entsprechend 2,5 mg Bromocriptin) täglich, im Verlauf von 1–2 Wochen allmähliche Steigerung auf 4–8 Tabletten (entsprechend 10–20 mg Bromocriptin pro Tag) täglich, je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf 4 gleiche Einzeldosen über den Tag verteilt.

- **Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit**

Im Allgemeinen wird die Behandlung mit Tabletten zu 2,5 mg Bromocriptin eingeleitet.

Während der 1. Woche gibt man täglich ½ Tablette (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends. Diese Dosis sollte langsam erhöht werden, z. B. pro Woche um ½ Tablette täglich, bis zu 3-mal 1 Tablette täglich (entsprechend 7,5 mg Bromocriptin pro Tag) in der 6. Woche.

Sollte eine höhere Dosis von Bromocriptin erforderlich sein, ist die bisherige Dosis schrittweise (durch Dosistitration) und individuell zu erhöhen. Dabei ist zu beachten, dass die tägliche Gesamtdosis von 30 mg Bromocriptin nicht überschritten werden soll.

Bei Erreichen einer täglichen Dosis von 2-mal 2 Tabletten (entsprechend 10 mg Bromocriptin) kann auf 2-mal 1 Hartkapsel zu 5 mg Bromocriptin umgestellt werden, wenn bei der bisherigen Dosierung keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.8).

Über 3-mal 5 mg hinausgehende Tagesdosen können in Form der Hartkapseln zu 10 mg Bromocriptin gegeben werden, wenn bei der bisherigen Dosierung keine Nebenwirkungen aufgetreten sind. Das oben angegebene Dosierungsschema gilt sowohl für die Mono- wie für die Kombinationstherapie mit Levodopa (mit oder ohne Decarboxylasehemmer). Eine Dosisverringerung von Levodopa ist oft möglich. Sie sollte stufenweise vorgenommen werden, nach entsprechender Anpassung der Bromocriptin-Dosis, bis zum Erreichen des optimalen therapeutischen Effektes. Gegebenenfalls kann Levodopa ganz abgesetzt werden.

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln

– Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit Tabletten zu 2,5 mg Bromocriptin eingeleitet: Während der 1. Woche gibt man täglich ½ Tablette zu 2,5 mg (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends. Diese Dosis sollte langsam erhöht werden, z. B. pro Woche um ½ Tablette (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) täglich, bis zu 3-mal 1 Tablette täglich (entsprechend 7,5 mg Bromocriptin) in der 6. Woche.

Sollte eine höhere Dosis von Bromocriptin erforderlich sein, ist die bisherige Dosis schrittweise (durch Dosistitration) und individuell zu erhöhen.

Höhere Dosen sind nur selten bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zweckmäßig. Die tägliche Gesamtdosis von 30 mg Bromocriptin (entsprechend 6 Hartkapseln zu 5 mg bzw. 3 Hartkapseln zu 10 mg) soll nicht überschritten werden.

Das oben angegebene Dosierungsschema gilt sowohl für die Mono- wie für die Kombinationstherapie mit Levodopa (mit oder ohne Decarboxylasehemmer). Eine Dosisverringerung von Levodopa ist oft möglich. Sie sollte stufenweise vorgenommen werden, nach entsprechender Anpassung der Bromocriptin-Dosis, bis zum optimalen therapeutischen Effekt. Gegebenenfalls kann Levodopa ganz abgesetzt werden.

Bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von über 20 mg pro Tag über 6 Monate und länger wurden die unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführten pleuropulmonalen Symptome und Pleuraergüsse beobachtet, die sich teilweise nach Absetzen der Therapie zurückbildeten.

Gilt nur für **Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln**:

Über 3-mal 5 mg hinausgehende Tagesdosen können in Form von Hartkapseln zu 10 mg Bromocriptin gegeben werden, wenn bei der bisherigen Dosierung keine Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Art der Anwendung

Bromocriptin sollte während oder nach einer Mahlzeit unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bromocriptin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloiden oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaftstoxikose
- Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung

Bromocriptin ist kontraindiziert bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft (einschließlich Eklampsie, Prä-Eklampsie oder schwangerschaftsbedingter Hypertonie), nachgeburtlicher Hypertonie und im Wochenbett.

Bromocriptin ist kontraindiziert für die Unterdrückung der Laktation oder Behandlung anderer nicht lebensbedrohlicher Indikationen bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen oder mit Symptomen bzw. einer Vorgeschichte schwerer psychiatrischer Erkrankungen.

Bei Verabreichung hoher Dosen Bromocriptin (über 10 mg pro Tag) ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit:

- schwerem hirnorganischem Psychosyndrom
- Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüren sowie Blutungen im Magen-Darm-Trakt (auch in der Vorgeschichte)

Diese Patienten sind gegebenenfalls von einer Behandlung mit Bromocriptin in hohen Dosen auszuschließen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In niedriger Dosierung sind Nebenwirkungen schwach ausgeprägt und meist reversibel, in hoher Dosierung und bei Langzeitbehandlung treten sie stärker ausgeprägt auf. Über das Absetzen von Bromocriptin muss im Einzelfall entschieden werden. In der Regel bilden sich die Nebenwirkungen nach Dosisverringerung von Bromocriptin und/oder gegebenenfalls parallel verabreichten Levodopa-Präparate zurück. Klinische Erfahrungen zeigen, dass einige Nebenwirkungen von Bromocriptin, z. B. Brechreiz oder Erbrechen, von Domperidon, einem peripheren Dopamin-Antagonisten, gelindert bzw. aufgehoben werden können (siehe Abschnitt 4.5). Der therapeutische Nutzen einer solchen Zusatztherapie ist vom Dosisverhältnis zwischen Bromocriptin und Domperidon abhängig. Daher müssen sowohl die Zweckmäßigkeit der Anwendung wie die Dosis von Domperidon vom behandelnden Arzt individuell bestimmt werden.

Vigilanz und Reaktionsvermögen

Bromocriptin wurde in einen Zusammenhang mit Schläfrigkeit und Schlafattacken gebracht, insbesondere bei M. Parkinson. Schlafattacken während der Tagestätigkeit, in einigen Fällen auch ohne Warnsignale oder Kenntnis des Patienten, wurden sehr selten berichtet. Die Patienten müssen dahingehend informiert werden. Es muss ih-

nen geraten werden, auf das Führen eines Fahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen während einer Bromocriptinbehandlung zu verzichten, insbesondere wenn sie Schläfrigkeit und/oder eine Schlafattacke erfahren haben (siehe Abschnitt 4.7). Darüber hinaus könnte eine Reduzierung der Dosis oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

Gastrointestinale Beschwerden

Bei Akromegalie-Patienten mit Ulkus oder Ulkusanamnese ist beim Auftreten gastro-intestinaler Störungen eine Alternativ-Behandlung durchzuführen.

Es wurde über einige Fälle von Magen-Darm-Blutungen und Magengeschwüren berichtet. Wenn ein solches Ereignis auftritt, ist Bromocriptin abzusetzen. Patienten mit Hinweisen auf ein Magengeschwür oder mit einem Magengeschwür in der Vorgeschichte sollten während der Behandlung eng überwacht werden.

Blutdruck

Bromocriptin kann zu einer Blutdrucksteigerung, in manchen Fällen auch zu einer Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte der Blutdruck insbesondere in den ersten Tagen der Behandlung bei Patienten mit labilem Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Bromocriptin, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Prolaktin-bedingte Sterilität

Da Bromocriptin bei Frauen eine Prolaktin-bedingte Sterilität aufhebt, sollte einer nicht erwünschten Konzeption mit entsprechenden Maßnahmen vorgebeugt werden. Tritt bei Patientinnen nach einer abgeschlossenen Behandlung wiederum Amenorrhö oder Galaktorrhö auf, kann bei bestehendem Kinderwunsch erneut mit Bromocriptin therapiert werden, wenn eine Prolaktin-bedingte Sterilität besteht.

Hypoprolaktinämie

Wenn Frauen wegen einer Grunderkrankung, die nicht auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen ist, mit Bromocriptin behandelt werden, ist die niedrigste wirksame Dosis zu wählen. Dies ist erforderlich um zu vermeiden, dass der Plasma-Prolaktinspiegel unter den Normalwert abfällt und die Gelbkörper-Funktion beeinträchtigt wird.

Anwendung im Wochenbett

In seltenen Fällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Hypertonie, Myokardinfarkt, Krampfanfälle, Schlaganfall oder psychiatrische Erkrankungen bei Frauen nach der Geburt berichtet, die zur

Unterdrückung der Laktation mit Bromocriptin behandelt wurden. Bei einigen Patienten gingen dem Auftreten von Krampfanfällen oder einem Schlaganfall schwere Kopfschmerzen und/oder vorübergehende Sehstörungen voraus. Der Blutdruck sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere während der ersten Behandlungstage. Falls sich eine Hypertonie, symptomatische Brustschmerzen, schwere, fortschreitende oder nicht abklingende Kopfschmerzen (mit oder ohne Sehstörungen) oder Anzeichen einer zentralnervösen Toxizität entwickeln, soll die Anwendung von Bromocriptin beendet und der Patient unverzüglich untersucht werden.

Laborparameter

Abnorme Laborparameter wie Anstieg von Harnstoff, Harnsäure, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, γ -GT, CPK wurden beobachtet. Diese Erscheinungen sind vorübergehend und ohne klinische Relevanz. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten (Dosisanpassung). Bei Langzeitbehandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leber- und der Nierenfunktion empfohlen.

Hochdosierte Langzeittherapie

Höhere Dosen von mehr als 10 mg Bromocriptin pro Tag sind insbesondere zur Behandlung der Parkinson-Krankheit erforderlich. In Kombination mit Levodopa-Präparaten oder in höherer Dosierung von mehr als 30 mg Bromocriptin pro Tag treten Nebenwirkungen häufiger und stärker ausgeprägt auf.

Bei Patienten unter Bromocriptintherapie, besonders bei langdauernder und hochdosierter Behandlung, wurden gelegentlich sowohl Pleura- und Perikardergüsse als auch Pleura- und Lungenfibrosen und eine konstriktive Perikarditis beobachtet. Patienten mit unklaren pleuropulmonalen Symptomen sollten sorgfältig untersucht werden; und die Beendigung der Bromocriptintherapie sollte erwogen werden.

Besonders unter langdauernder und hochdosierter Bromocriptinbehandlung wurde bei einigen wenigen Patienten eine retroperitoneale Fibrose berichtet. Zur Früherkennung der retroperitonealen Fibrose im noch reversiblen Stadium sollten Patienten aus dieser Gruppe auf entsprechende Symptome hin (wie Rückenschmerzen, Ödeme in den Unterschenkeln, eingeschränkte Nierenfunktion) beobachtet werden. Wenn fibrotische Veränderungen im Retroperitonealraum diagnostiziert werden oder bei Verdacht darauf ist die Behandlung mit Bromocriptin zu beenden.

Beendigung der Behandlung

Nach Absetzen der Therapie mit Bromocriptin wurde gelegentlich das Auftreten von Galaktorrhö beobachtet.

In seltenen Fällen wurde bei Gabe hoher Dosen Bromocriptin allein oder gleichzeitiger Gabe von Levodopa-Präparaten nach dem Absetzen der Behandlung das Auftreten von Sinnestäuschungen (Halluzinationen) über einige Wochen hinweg beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Bromocriptin bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erkenntnisse vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen (Demenz) ist bei höherer Dosierung von mehr als 10 mg Bromocriptin/Tag mit dem verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Dabei stehen psychotische Symptome, Herzrhythmusstörungen insbesondere bei Patienten mit Myokardinfarkt-Anamnese, sowie bei Langzeitbehandlung pulmonale Veränderungen, im Vordergrund.

Generell sollte die Dosierung bei älteren Patienten vorsichtig gewählt werden, bei Therapiebeginn am unteren Ende des Dosierbereiches liegen, und damit der größeren Häufigkeit für eine eingeschränkte hepatische, renale und kardiale Funktion, für eine Begleiterkrankung und für eine Begleitmedikation in dieser Bevölkerungsgruppe Rechnung tragen.

Leberfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Lebererkrankungen, da die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Bromocriptin bei diesen Patienten nicht belegt ist.

Zusätzliche Warnhinweise zur Anwendung von **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** bei Patienten mit Prolaktin-freisetzenden Adenomen

Bei Patienten mit Makroadenomen der Hypophyse ist die Tumorgroße sorgfältig zu überwachen. Wenn Hinweise auf eine Tumorexpanansion auftreten, müssen chirurgische Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

In seltenen Fällen wird die zu Amenorrhö und Galaktorrhö führende Hyperprolaktinämie durch ein den Hypophysenstiel komprimierendes Makroadenom verursacht, welches selbst kein Prolaktin produziert (Begleithyperprolaktinämie). Bei solchen Patientinnen ist zu beachten, dass die Behandlung mit Bromocriptin den Prolaktinspiegel senken und die Amenorrhö bzw. Galaktorrhö beheben kann, ohne dass das Wachstum des Adenoms gebremst wird.

Bei Patienten mit Gesichtsfeldausfällen infolge von markanter Sellavergrößerung bei einem Hypophysentumor sind in erster Linie der chirurgische Eingriff, die Bestrahlung oder beides angezeigt. **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** sollten erst bei Versagen dieser Maßnahmen zur Anwendung kommen bzw. als Zusatztherapie eingesetzt werden.

Gesichtsfeldausfälle sind eine bekannte Komplikation von Makroprolaktinomen. Die Behandlung mit **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** bewirkt eine Reduktion der Hyperprolaktinämie und führt damit häufig zu einer Verbesserung des Gesichtsfelddefekts. Bei einigen Patienten kann jedoch eine sekundäre Einschränkung des Gesichtsfelds auftreten, obwohl sich der Prolaktinspiegel normalisierte und der Tumor zurückbildete. Die Ursache hierfür ist ein mechanischer Zug auf das Chiasma opticum, das in die nun mehr teilweise

leere Sella gedrückt wird. In diesen Fällen kann eine Verbesserung des Gesichtsfelddefekts erzielt werden, wenn die Bromocriptin-Dosis reduziert wird. Dies kann zu einer gewissen Erhöhung des Prolaktinspiegels und erneutem Tumorwachstum führen. Bei Patienten mit Makroprolaktinomen, die mit **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** behandelt werden, wird eine regelmäßige Kontrolle des Gesichtsfelds empfohlen, um frühzeitig eine sekundäre Einschränkung des Gesichtsfelds zu erkennen und gegebenenfalls die Dosis von **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** anzupassen.

Patienten mit Makroadenomen der Hypophyse können gleichzeitig eine Hypophysen-Insuffizienz aufgrund des Drucks auf die Hypophyse oder der Zerstörung von Hypophysengewebe aufweisen. Daher sollte vor der Gabe von **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** die Hypophysenfunktion geprüft und gegebenenfalls eine adäquate Substitutionstherapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz müssen Kortikoide substituiert werden.

Wenn bei Patientinnen mit Adenomen nach der Anwendung von Bromocriptin eine Schwangerschaft eintritt, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Prolaktin-freisetzende Adenome können sich während der Schwangerschaft ausdehnen. Bei diesen Patientinnen führt die Behandlung mit Bromocriptin häufig zu einer Schrumpfung des Tumorgewebes und zu einer schnellen Verbesserung des eingeschränkten Gesichtsfeldes. In schweren Fällen kann die Kompression des Sehnervs oder von anderen Hirnnerven einen notfallmäßigen chirurgischen Eingriff an der Hypophyse erforderlich machen.

Bei einigen Patienten mit Prolaktin-freisetzenden Adenomen, die mit Bromocriptin behandelt wurden, kam es zu einer Absonderung von Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase. Der Mechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Möglicherweise wird durch das Schrumpfen des Dopaminagonist-sensitiven Tumors eine Fistel der Schädelbasis freigelegt, durch die die Flüssigkeit ablaufen kann. Für den Patienten besteht bei Nichtverschließen der Fistel die Gefahr, an Meningitis zu erkranken.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Bromocriptin-ratiopharm®** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl Wechselwirkungen mit anderen Ergotalkaloiden (z. B. Methylergometrin) nicht nachgewiesen wurden, wird von einer gleichzeitigen Einnahme mit Bromocriptin nach der Geburt und im Wochenbett abgeraten.

Bei der Kombinationstherapie mit Levodopa-Präparaten sollte nach der Dosissteigerung

von Bromocriptin die Levodopa-Dosis reduziert werden, um das Auftreten von Levodopa-typischen Nebenwirkungen zu verringern.

Bromocriptin ist sowohl ein Substrat als auch ein Inhibitor von Cytochrom CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren oder Substraten dieses Enzyms (z.B. Azolantimykotika, HIV-Protease-Hemmer) sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Die Wirkung von Bromocriptin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Dopamin-Antagonisten (z.B. bestimmten Neuroleptika aus der Gruppe der Phenothiazine, Butyrophenone oder Thioxanthene) aber auch durch Metoclopramid oder Domperidon abgeschwächt bzw. aufgehoben werden. Eine Dosisanpassung ist entsprechend vorzunehmen.

Es wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Makrolid-Antibiotika wie z.B. Erythromycin oder Josamycin der Plasmaspiegel von Bromocriptin erhöht und seine Wirkung damit verlängert und/oder verstärkt wird.

Octreotid (ein ähnlich der körpereigenen Substanz Somatostatin wirkendes, synthetisch hergestelltes Peptid, das zur Behandlung bestimmter endokriner Tumore oder der Akromegalie dient) kann die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöhen und dadurch die Wirkung von Bromocriptin verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Griseofulvin kann die Wirkung von Bromocriptin aufgehoben werden.

Tamoxifen (Antihormon) kann die Wirkung von Bromocriptin aufheben.

Bromocriptin vermindert die Alkoholverträglichkeit (erhöht die Alkoholintoleranz). Die Verträglichkeit von Bromocriptin kann durch Alkohol verringert werden. Daher sollte der Patient auf gleichzeitigen Alkoholkonsum während der Therapie verzichten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ursache einer Sterilität ist vor Therapiebeginn abzuklären. Bei der Diagnose eines Hypophysenadenoms sollte das Eintreten einer Schwangerschaft durch entsprechende Maßnahmen verhindert werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Fruchtbarkeit kann durch Bromocriptin bei Prolaktin-bedingter Sterilität wieder hergestellt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte deswegen zur Kontrazeption geraten werden, wenn eine Schwangerschaft nicht gewollt wird.

Schwangerschaft

Stehen einem Kinderwunsch keine medizinischen Bedenken entgegen, sollte die Behandlung mit Bromocriptin umgehend nach der Empfängnis eingestellt werden. Nach dem Absetzen von Bromocriptin wurde keine erhöhte Fehlgeburt rate beobachtet.

Während der Schwangerschaft sollte Bromocriptin nur angewendet werden, wenn eine Indikation zur Fortführung der Therapie während dieser Zeit gegeben ist. Eine

regelmäßige ärztliche Kontrolle der Schwangeren und des Schwangerschaftsverlaufes wird empfohlen.

Wenn während der Behandlung eines Hypophysenadenoms eine Schwangerschaft eintritt und die Behandlung mit Bromocriptin beendet wurde, ist eine enge Überwachung während der Schwangerschaft zwingend erforderlich. Bei Patientinnen, die Symptome eines verstärkten Prolactinowachstums zeigen (z.B. Kopfschmerzen, Gesichtsfelddefekte) kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Bromocriptin wieder aufzunehmen oder einen chirurgischen Eingriff durchzuführen.

Bromocriptin durchdringt die Plazentaschranke.

Hinweise auf teratogene oder andere embryotoxische Eigenschaften von Bromocriptin bei Einnahme in der Frühschwangerschaft sind bisher nicht bekannt.

Stillzeit

Wegen seiner Prolaktin-senkenden Eigenschaften sollte Bromocriptin in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn Auswirkungen auf die Milchproduktion erwünscht sind.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu plötzlichem Blutdruckabfall mit reduzierter Aufmerksamkeit, zentralnervösen Störungen und Kreislaufstörungen, Tagesmüdigkeit und Schlafattacken führen (siehe Abschnitt 4.8). Im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sowie bei Arbeiten ohne sicheren Halt muss mit dem Auftreten dieser Erscheinungen gerechnet werden. Der behandelnde Arzt entscheidet in jedem Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der Dosierung, ob auf entsprechende Tätigkeiten verzichtet werden muss.

Vorsicht ist insbesondere zu Beginn der Behandlung geboten. Auf die Einnahme von Alkohol sollte wegen einer verminderten Alkoholverträglichkeit verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten dosisabhängig und besonders zu Beginn der Therapie mit Bromocriptin sowie bei gleichzeitiger Begleitmedikation mit Antihypertensiva oder Levodopa-Präparaten auf.

Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100, < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 5

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Bromocriptin, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionsvermögen

Da Bromocriptin auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Müdigkeit und in sehr seltenen Fällen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken verursachen kann, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, im Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen sowie bei Arbeiten ohne sicheren Halt besonders vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken aufgetreten sind, sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, durch die sie oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen ausgesetzt sein könnten. In derartigen Fällen sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden.

Diese Nebenwirkungen treten überwiegend nur bei hohen Dosen auf und sind in der Regel durch Dosisreduktion beherrschbar.

Nebenwirkungen bei der Anwendung im Wochenbett

In seltenen Fällen wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Hypertonie, Myokardinfarkt, Krampfanfälle, Schlaganfall oder psychiatrische Erkrankungen bei Frauen nach der Geburt berichtet, die zur Unterdrückung der Laktation mit Bromocriptin behandelt wurden. Bei einigen Patienten gingen dem Auftreten von Krampfanfällen oder einem Schlaganfall schwere Kopfschmerzen und/oder vorübergehende Sehstörungen voraus. Der Blutdruck sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere während der ersten Behandlungstage. Falls sich eine Hypertonie, symptomatische Brustschmerzen, schwere, fortschreitende oder nicht abklingende Kopfschmerzen (mit oder ohne Sehstörungen) oder Anzeichen einer zentralnervösen Toxizität entwickeln, soll die Anwendung von Bromocriptin beendet und der Patient unverzüglich untersucht werden.

Nebenwirkungen bei hochdosierter Langzeitbehandlung

Bei Langzeittherapie traten in hohen Dosen häufig durch Kälte ausgelöste, vasospastisch bedingte Durchblutungsstörungen der Finger und Zehen auf, insbesondere bei Patienten mit einem Morbus Raynaud in der Vorgeschichte. Im Einzelfall bildeten sich diese unter der Behandlung mit Bromocriptin zurück, bei Umstellung der Behandlung sind sie reversibel.

Vor allem unter hochdosierter Langzeittherapie wurden gelegentlich sowohl Pleura- und Perikardergüsse als auch pleuropulmonale Fibrosen und eine konstriktive Perikarditis beobachtet. Patienten mit unklaren pleuropulmonalen Symptomen sollten sorgfältig überwacht werden; sie sind anzuhalten, bei Auftreten von Hustenreiz und Atemnot den Arzt aufzusuchen.

Nach mehrjähriger Behandlung mit Tagesdosen von mehr als 30 mg Bromocriptin wurde bei einigen Patienten eine retroperitoneale Fibrose beobachtet. Zur Früherkennung dieser Erkrankung im noch reversiblen Stadium sollten Patienten angewiesen werden, auf entsprechende Symptome wie Rückenschmerzen insbesondere im Bereich der Nieren, Nierenfunktionsstörungen und Beinödeme zu achten. Bei Diagnose fibrotischer Veränderungen im Retroperitonealraum oder Verdacht darauf muss die Behandlung mit Bromocriptin beendet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei der Beurteilung einer Intoxikation muss auch das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, in Betracht gezogen werden.

Symptome bei Überdosierung

Bisher sind keine lebensbedrohlichen Reaktionen nach akuter Überdosierung berichtet worden. Die höchste von einem Erwachsenen eingenommene Einzeldosis betrug 325 mg Bromocriptinmesilat. Die beobachteten Symptome waren starke Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühle, Hypotonie bis zum Auftreten von Ohnmachtsanfällen, Tachykardie, Benommenheit, Schwitzen, Schläfrigkeit, Lethargie, Halluzinationen und andere psychotische Reaktionen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Beim Verdacht eines Vergiftungsfalles sind symptomatische Maßnahmen zu ergreifen. Die Gabe von Aktivkohle wird empfohlen. In Fällen einer kürzlich erfolgten oralen Einnahme kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Initial auftretende individuell stark ausgeprägte Intoxikationserscheinungen, wie Übelkeit und orthostatische Hypotonie, können durch die Gabe von Dopamin-Antagonisten (z.B. Metoclopramid) aufgefangen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Prolactinhemmer
ATC-Code: G02CB01
Pharmakotherapeutische Gruppe:
Dopamin-Agonisten
ATC-Code: N04BC01

Bromocriptin ist ein Peptid-substituiertes Ergotalkaloid-Derivat mit Dopamin-agonistischer Wirkung und hoher Affinität zu den

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig	Depressive Verstimmung
Häufig	Verwirrtheit, psychomotorische Unruhe, Psychosen, Halluzinationen, Schlafstörungen
Selten	Schlaflosigkeit
Sehr selten	Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Benommenheit, Angst, Nervosität, Dyskinesie, Ataxien
Gelegentlich	Parästhesien
Selten	Somnolenz, Dysarthrie
Sehr selten	Starke Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafanfälle
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Sehstörungen
Selten	Verschwommen Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Tinnitus
<i>Herzerkrankungen</i>	
Selten	Perikarderguss, konstriktive Perikarditis, Tachykardie, Bradykardie, Arrhythmien
Sehr selten	Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitation) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss), Herzklappenfibrose
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Synkope
Gelegentlich	Blutdruckabfall, insbesondere bei Lagewechsel (Orthostase), bis hin zum Kollaps, der mit Bradykardie einhergehen kann und entsprechend behandelt werden muss (siehe Abschnitt 4.7). Das Auslösen von Angina-pectoris-Anfällen wurde ebenfalls beobachtet.
Sehr selten	Reversible kälteinduzierte Blässe der Finger und Zehen (vor allem bei Patienten mit Raynaud'scher Erkrankung in der Vorgeschichte)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	
Häufig	Gefühl der verstopften Nase
Gelegentlich	Kurzatmigkeit
Selten	Pleuraerguss, Pleurafibrose, Pleuritis, Lungenfibrose
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Diarrhö, Oberbauchbeschwerden/-krämpfe, Blähungen), Appetitlosigkeit
Häufig	Mundtrockenheit
Selten	Retroperitonealfibrose, Magengeschwür, gastrointestinale Blutungen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Allergische Hautreaktionen, schmerzhaftes Schwellungen (Ödeme) und Rötung der Gliedmaßen (Erythromelalgie), insbesondere der Füße und Knöchel, Haarausfall
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Häufig	Muskelkrämpfe in den Beinen und Füßen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Häufig	Miktionsbeschwerden (Harnretention, Inkontinenz, häufiges Wasserlassen)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Ermüdung
Gelegentlich	Gesichtsblässe
Selten	Periphere Ödeme, Schwitzen
Sehr selten	Beim abrupten Absetzen kann es zum Auftreten von Symptomen kommen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln.

D2-Rezeptoren, die nicht an das Adenylcyclase-System gekoppelt sind.

Wie in verschiedenen tierexperimentellen Modellen gezeigt wurde, stimuliert Bromocriptinmesilat diese Rezeptoren an den lactotrophen Zellen der Hypophyse. Beim Menschen hemmt es die Sekretion des Hypophysenvorderlappen-Hormons Prolaktin, ohne die übrigen hypophysären hormonellen Funktionen zu beeinflussen.

Jedoch kann bei Akromegalie-Patienten eine Senkung der Wachstumshormonspie-

gel durch die Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren erreicht werden. Dies führte in 30–50 % der Fälle zu einer Suppression der Wachstumshormonspiegel und in ca. 70 % der Fälle zur Schrumpfung der Prolaktin-produzierenden Hypophysenadenome.

Im nigrostriatalen System führt Bromocriptin zur postsynaptischen Dopamin-Rezeptor-Stimulation, insbesondere dann, wenn die betroffenen Patienten (Parkinson) initial auf Levodopa angesprochen haben, aber nicht befriedigend eingestellt werden konnten.

Die Auswertung von 1.410 Schwangerschaftsverläufen (1.213 = 86 % Lebendgeburten) beim Menschen ergab keine Hinweise, dass der Einsatz von Bromocriptin zur Behandlung der weiblichen Sterilität zu einer erhöhten Abort- oder Missbildungsrate oder zu einem Anstieg der Mehrlingschwangerschaften im Vergleich mit der Normalpopulation führt.

Bisher sind keine Fehlbildungen sowie negativen Auswirkungen auf die intrauterine und postnatale Entwicklung bei den exponierten Kindern beobachtet worden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral appliziertes Bromocriptin wird rasch resorbiert. Der resorbierte Anteil liegt zwischen 30–40 %. Bromocriptin unterliegt einem hohen „first-pass“-Effekt (ca. 90 %). Nach oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit bei 4,4 %. Die Resorptionshalbwertszeit beträgt etwa 10–30 Minuten. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 1–3 Stunden erreicht. Diese betragen nach einer Dosis von 2,5 mg Bromocriptin 0,1–0,3 ng/ml.

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt etwa 95 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 27 l, die Plasma-Clearance 132 l/h. Bromocriptin durchdringt die Bluthirnschranke sowie die Plazentaschranke. Es wird in die Muttermilch sezerniert.

Biotransformation und Elimination

Bromocriptin unterliegt einem hohen „first-pass“-Effekt in der Leber, der zu einem komplexen Metaboliten-Profil führt. Die Metaboliten sind bislang nicht identifiziert worden. Die Elimination erfolgt überwiegend als Metabolite biliär. Diese sind bislang nicht identifiziert worden. Etwa 82–94 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden und nur 6 % im Urin. Etwa 5–10 % der resorbierten Wirkstoffmenge sind im systemischen Kreislauf als unveränderte Substanz nachweisbar. In Faeces und Urin ist die Muttersubstanz kaum noch vorhanden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in der α -Phase etwa 1 Stunde und in der β -Phase etwa 38 Stunden.

Leberfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann die Eliminationsgeschwindigkeit verlangsamt und daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Obwohl keine Untersuchungen darüber vorliegen, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz wegen der geringen renalen Ausscheidung keine Kumulation des Wirkstoffes bzw. der Metabolite zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität, mutagenes und tumor-erzeugendes Potential

Bei Langzeituntersuchungen an Ratten fand sich bei der weiblichen Ratte nach 1 Jahr eine Plattenepithelmetaplasie im Endometrium. Dieser Befund wird auf die Hemmung der Prolaktinsekretion durch die Substanz beim alternden Tier zurückge-

führt, wobei das Östrogen/Progesteron-Gleichgewicht gestört wird.

Für Bromocriptinmesilat liegt eine umfassende Mutagenitätsprüfung vor. Die durchgeführten *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen, denen Bromocriptin während der Embryogenese verabreicht wurde, haben keine Anhaltspunkte für ein teratogenes oder sonstiges embryotoxisches Potential ergeben. Bromocriptin hatte bei männlichen Tieren keinen Effekt auf die Keimzellen, die Fortpflanzungsfähigkeit und die Entwicklung der Nachkommen. Die Verabreichung hoher Dosen während des letzten Trächtigkeitsdrittels führte bei Ratten zu einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere, was möglicherweise auf die verringerten Prolaktinspiegel und damit verbundene Störungen der Milchproduktion zurückgeht. Die postnatale Entwicklung der Nachkommen wurde durch eine Bromocriptin-Exposition während der pränatalen Entwicklung nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 25, Maleinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Maleinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132).

Bromocriptin-ratiopharm® 10 mg Hartkapseln

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Maleinsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

3 Jahre

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Packungen mit 10 Tabletten

Packungen mit 30 Tabletten

Packungen mit 100 Tabletten

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln

Packungen mit 30 Hartkapseln

Packungen mit 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

13241.00.01

Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln

13241.00.00

Bromocriptin-ratiopharm® 10 mg Hartkapseln

13241.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Juli 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Dezember 2003

Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:

5. März 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Dezember 2003

Bromocriptin-ratiopharm® 10 mg Hartkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung:

5. März 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Dezember 2003

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Bromocriptin-ratiopharm®

Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten

Nach oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 4,4 %.

Eine im Jahr 1994 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 Probanden (alle männlich, mittleres Alter $30,8 \pm 6,3$ Jahre) ergab nach Einnahme von **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** (im Steady state) im Vergleich zum Referenzpräparat:

Pharmakokinetische Parameter von Bromocriptin im Steady state nach letztmaliger Gabe von 2 Tabletten **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten (MW \pm SD)	Referenzpräparat (MW \pm SD)
C_{max} [pg/ml]	179,61 $\pm 109,22$	191,70 $\pm 124,85$
t_{max} [h]	$1,73 \pm 1,29$	$1,64 \pm 0,89$
AUC_{0-12} [h \times pg/ml]	749,58 $\pm 469,99$	774,31 $\pm 498,17$

C_{max} maximale Konzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-12} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,0 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

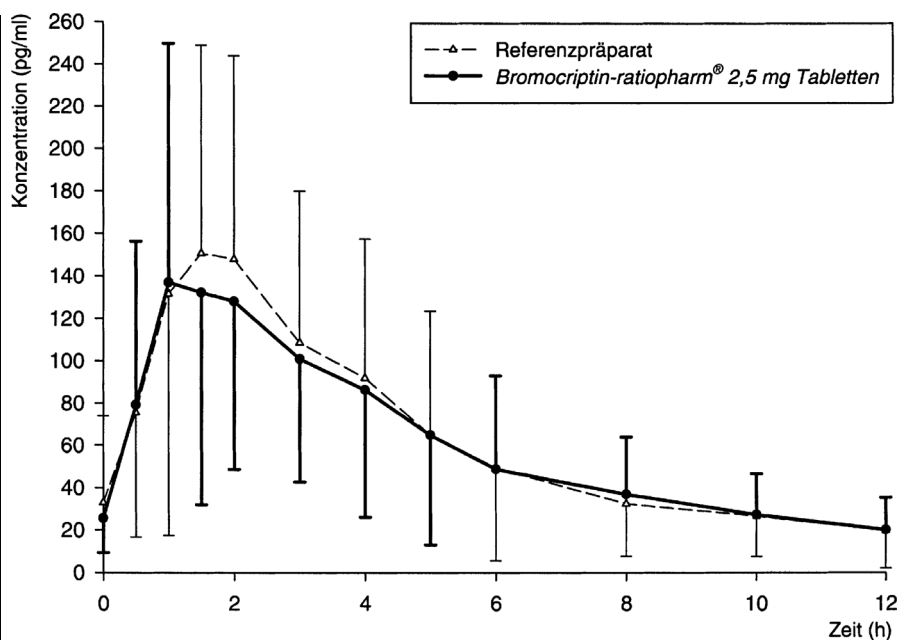


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Bromocriptin im Steady state nach letztmaliger Gabe von 2 Tabletten **Bromocriptin-ratiopharm® 2,5 mg Tabletten** bzw. Referenzpräparat

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Bromocriptin-ratiopharm®

Bromocriptin-ratiopharm® 5/10 mg Hartkapseln

Für **Bromocriptin-ratiopharm® 10 mg Hartkapseln** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln** dokumentiert, welche 1990 an 24 Probanden (alle männlich, 21 – 33 Jahre alt) im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Bromocriptin im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Hartkapsel **Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat:

	Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenz- präparat (MW ± SD)
C_{\max} [pg/ml]	179,6 ± 100,6	233,8 ± 213,0
t_{\max} [h]	1,18 ± 0,57	1,06 ± 0,43
AUC_{0-12} [h × pg/ml]	707,2 ± 378,6	734,8 ± 544,2

C_{\max} maximale Konzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-12} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz- entscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 96,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

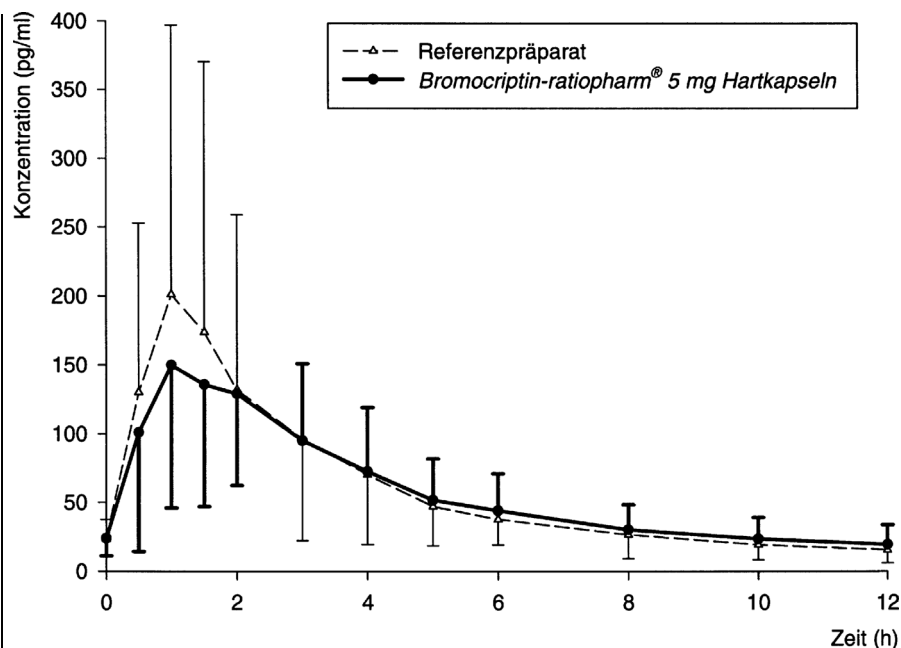


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Bromocriptin im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Hartkapsel **Bromocriptin-ratiopharm® 5 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat