

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravidel® 2,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält: 2,87 mg Bromocriptinmesilat (entsprechend 2,5 mg Bromocriptin)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Tablette enthält 116,38 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten: Weiß, rund, flach mit abgeschrägtem Rand. Auf einer Seite sind ein Brechwinkel und die Beschriftung „2,5 MG“ eingepreßt.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Prophylaxe oder Unterdrückung der physiologischen Laktation nach der Geburt nur in medizinisch indizierten Fällen (z. B. intrapartaler 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.

- Galaktorrhö-Amenorrhö-Syndrom
- Amenorrhö und Galaktorrhö als Folge der Anwendung bestimmter Medikamente, die eine Prolaktin-Erhöhung verursachen (z. B. Psychopharmaka).

Akromegalie

Zusätzlich zur chirurgischen Therapie oder Strahlen-Therapie; in bestimmten Fällen können Pravidel 2,5 mg Tabletten auch allein angewendet werden.

Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit:

Hinweis:

Pravidel 2,5 mg Tabletten werden entweder in 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 Behandlung wird individuell mit niedrigen Anfangsdosen „einschleichend“ begonnen. 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). Die maximale Dosis beträgt 30 mg Bromocriptin pro Tag.

Dosierungsrichtlinien:

Prophylaxe oder Unterdrückung der physiologischen Laktation in medizinisch indizierten Fällen:

Am 1. Behandlungstag morgens und abends je ½ Tablette Pravidel 2,5 mg (entsprechend 2-mal 1,25 mg Bromocriptin), anschließend 2-mal täglich 1 Tablette Pravidel 2,5 mg (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 Pravidel 2,5 mg Tabletten eine im Allgemeinen schwache Milchabsonderung auftreten. Sie wird durch eine erneute 6-tägige Gabe von Pravidel 2,5 mg Tabletten in derselben Dosierung (2 Tabletten täglich) behandelt. Eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr ist nicht erforderlich, physikalische Maßnahmen erübrigen sich.

Postpartaler Milchstau, ausschließlich aus medizinischen Gründen:

Eine Einzeldosis von 1 Tablette Pravidel 2,5 mg (entsprechend 2,5 mg Bromocriptin), gegebenenfalls nach 6–12 Stunden eine weitere Tablette einnehmen. Das Stillen braucht nicht unterbrochen zu werden.

Galaktorrhö-Amenorrhö-Syndrom:

Am 1. Tag ½ Tablette Pravidel 2,5 mg (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends, ab dem 2. Tag 3-mal täglich ½ Tablette Pravidel 2,5 mg (entsprechend 3,75 mg Bromocriptin pro Tag). Falls erforderlich, allmähliche Steigerung über 1–2 Wochen auf 2- bis 3-mal täglich 1 Tablette Pravidel 2,5 mg (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 Amenorrhö/Galaktorrhö:

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

Akromegalie:

Anfangs 1 Tablette Pravidel 2,5 mg (entsprechend 2,5 mg Bromocriptin) täglich, im Verlauf von 1–2 Wochen allmähliche Steigerung auf 4–8 Tabletten Pravidel 2,5 mg (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 Pravidel 2,5 mg Tabletten eingeleitet. Während der 1. Woche gibt man täglich ½ Tablette Pravidel 2,5 mg (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends. Diese Dosis

sollte langsam erhöht werden, z. B. pro Woche um ½ Tablette Pravidel 2,5 mg täglich, bis zu 3-mal täglich 1 Tablette Pravidel 2,5 mg (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. Dabei ist zu beachten, dass die tägliche Gesamtdosis von 30 mg Bromocriptin nicht überschritten werden soll. Das oben angegebene Dosierungsschema gilt sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie mit Levodopa (mit oder ohne Decarboxylase-Hemmer). Eine Dosisverringerng 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.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

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

Art der Anwendung:

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

4.3 Gegenanzeigen

Pravidel ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Ergotalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaftstoxikose.
- Unkontrollierter Hypertonie, Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft (einschließlich Eklampsie, Prä-Eklampsie oder schwangerschaftsbedingter Hypertonie), nachgeburtlicher Hypertonie und Hypertonie im Wochenbett.

Bei Langzeitbehandlung:

- Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung.

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.

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-Präparaten zurück.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass einige Nebenwirkungen von Bromocriptin, z. B. Brechreiz oder Erbrechen, mit Domperidon, einem peripheren Dopamin-Antagonisten, gelindert bzw. aufgehoben werden können (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Der therapeutische Nutzen einer solchen Zusatztherapie ist vom Dosisverhältnis zwischen Bromocriptin und Domperidon abhängig. Daher müssen sowohl die Zweckmäßigkeit der Anwendung und auch die Dosis von Domperidon vom behandelnden Arzt individuell bestimmt werden.

Hochdosierte Langzeittherapie

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

- psychischen Störungen in der Vorgeschichte (anamnestische und manifeste Verwirrheitszustände, Halluzinationen und andere Symptome),
- schwerem hirnorganischen Psychosyndrom,
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie z. B. schwere symptomatische orthostatische Hypotonie, medikamentös behandelter Bluthochdruck und gleichzeitige Kombination mit antihypertensiven und anderen blutdruckbeeinflussenden Arzneimitteln),
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie Blutungen im Magen-Darm-Trakt (auch in der Vorgeschichte).

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

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 restriktive Perikarditis beobachtet. Patienten mit unklaren pleuropulmonalen Symptomen sollten sorgfältig untersucht werden, und eine 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.

Vigilanz und Reaktionsvermögen

Pravidel wurde in einen Zusammenhang mit Schläfrigkeit und Schlafattacken gebracht, insbesondere bei M. Parkinson. Schlafattacken während der Tagesaktivität, in einigen Fällen auch ohne Warnsignale oder Kenntnis des Patienten, wurden sehr selten berichtet. Die Patienten müssen dahingehend informiert werden. Es muss ihnen 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 „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen“). Darüber hinaus muss eine Reduzierung der Dosis oder ein Therapieabbruch in Betracht gezogen werden.

Gastrointestinale Beschwerden

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

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

Blutdruck

Pravidel kann zu einer Blutdrucksteigerung, in manchen Fällen auch zu einer Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). 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 Pravidel, 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.

Anwendung bei Parkinson-Krankheit

Wenn eine Dosisreduktion oder ein Absetzen dieses Arzneimittels erforderlich ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden. Eine schnelle Dosisreduktion oder Absetzen kann zu einem malignen neuroleptischen Syndrom führen. Darüber hinaus kann eine rasche Dosisreduktion oder Absetzen von Dopaminrezeptoragonisten ein Arzneimittelentzugssyndrom verursachen (gekennzeichnet durch Apathie, Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit, Schwitzen, Schmerzen usw.).

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 Pravidel therapiert werden, wenn eine Prolaktin-bedingte Sterilität besteht.

Hypoprolaktinämie

Wenn Frauen wegen einer Grunderkrankung, die nicht auf eine Hyperprolaktinämie zurückzuführen ist, mit Pravidel behandelt werden, ist die niedrigste wirksame Dosis zu wählen. Dies ist erforderlich, um zu vermeiden, dass der Plasma-Prolaktin-Spiegel 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 Patientinnen 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, Gamma-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.

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 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. Sie sollte bei Therapiebeginn am unteren Ende des Dosierbereiches liegen und damit der größeren Häufigkeit für eine eingeschränkte hepatische, renale und kardiale Funktion sowie für eine Begleiterkrankung und Begleitmedikation in dieser Bevölkerungsgruppe Rechnung tragen.

Patienten mit Lebererkrankungen

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

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 Pravidel den Prolaktinspiegel senken und die Amenorrhö bzw. Galaktorrhö beheben kann, ohne dass das Wachstum des Adenoms gebremst wird.

Bei Patienten mit Gesichtsfeldausfällen infolge markanter Sellavergrößerung bei einem Hypophysentumor sind in erster Linie der chirurgische Eingriff, die Bestrahlung oder beides angezeigt. Pravidel 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 Pravidel 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 normalisiert und der Tumor zurückgebildet. 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 Tumorstadium führen. Bei Patienten mit Makroprolaktinomen, die mit Pravidel 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 Pravidel 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 Pravidel 2,5 mg Tabletten die Hypophysenfunktion geprüft und ggf. eine adäquate Substitutionstherapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz müssen Kortikoide substituiert werden.

Wenn bei Patientinnen mit Adenomen nach der Anwendung von Pravidel eine Schwangerschaft eintritt, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich. Prolaktin freisetzende Adenome können sich während der Schwangerschaft ausdehnen. Bei diesen Patientinnen führt die Behandlung mit Pravidel häufig zu einer Schrumpfung des Tumorgewebes und zu einer schnellen Verbesserung des eingeschränkten Gesichtsfelds. 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 Dopamin-agonist-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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pravidel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 vorausgegangener oder gleichzeitiger Behandlung mit auf den Blutdruck einwirkenden Arzneimitteln ist besondere Vorsicht geboten.

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. bestimmter Neuroleptika aus der Gruppe der Phenothiazine, Butyrophenone oder Thioxanthenone) 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 Tumoren oder der Akromegalie dient) kann die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöhen und dadurch die Wirkung von Pravidel verstärken.

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

Tamoxifen (Antiestrogen) 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 Alkoholgenuß während der Therapie verzichten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Ursache einer Sterilität ist vor Therapiebeginn abzuklären.

Die Fruchtbarkeit kann durch Pravidel bei Prolaktin-bedingter Sterilität (z. B. Hypophysenadenom) wiederhergestellt 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 Fehlgeburtsrate 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 Pravidel beendet wurde, ist eine enge Überwachung während der Schwangerschaft zwingend erforderlich. Bei Patientinnen, die Symptome eines verstärkten Prolactinomwachstums zeigen (z. B. Kopfschmerzen, Gesichtsfelddefekte) kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Pravidel 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 und Kreislaufstörungen, Tagesmüdigkeit und Schlafattacken führen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). 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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

4.8 Nebenwirkungen

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

Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen:

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

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Depressive Verstimmung.
 Häufig: Verwirrtheit, psychomotorische Unruhe, Psychosen, Halluzinationen, Schlafstörungen.
 Selten: Schlaflosigkeit.
 Sehr selten: Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang.
 Nicht bekannt: Pathologische Spielsucht.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.
 Häufig: Benommenheit, Angst, Nervosität, Dyskinesie, Ataxien.
 Gelegentlich: Parästhesien.
 Selten: Somnolenz, Dysarthrie.
 Sehr selten: Starke Tagesmüdigkeit, plötzliche Schlafanfälle.

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen.
 Selten: Verschwommen Sehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herzkrankungen

Selten: Perikarderguss, konstriktive Perikarditis, Tachykardie, Bradykardie, Arrhythmien.
 Sehr selten: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitation) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss), Herzklappenfibrose.

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Synkope.
 Gelegentlich: Blutdruckabfall, insbesondere bei Lagewechsel (Orthostase), bis hin zum Kollaps, der mit Bradykardie einhergehen kann und entsprechend behandelt werden muss (siehe „Hinweise zur Teilnahme im Straßenverkehr“). 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).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Gefühl der verstopften Nase.
 Gelegentlich: Kurzatmigkeit.
 Selten: Pleuraerguss, Pleurafibrose, Pleuritis, Lungenfibrose.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Diarrhö, Oberbauchbeschwerden/-krämpfe, Blähungen), Appetitlosigkeit.
 Häufig: Mundtrockenheit.
 Selten: Retroperitonealfibrose, Magengeschwür, gastrointestinale Blutungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Allergische Hautreaktionen, schmerzhaftes Schwellungen (Ödeme) und Rötung der Gliedmaßen (Erythromelalgie), insbesondere der Füße und Knöchel, Haarausfall.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe in den Beinen und Füßen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Miktionsbeschwerden (Harnretention, Inkontinenz, häufiges Wasserlassen).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ermüdung.
 Gelegentlich: Gesichtsblassheit.
 Selten: Periphere Ödeme, Schwitzen.

Sehr selten: Beim abrupten Absetzen kann es zum Auftreten von Symptomen kommen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln.

Andere Nebenwirkungen

Arzneimittelentzugssyndrom *
 Apathie, Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit, Schwitzen, Schmerzen usw.
 * Wenn ungewöhnliche Symptome festgestellt werden, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. die Wiederaufnahme der Einnahme oder Dosiserhöhung wie vor der Reduktion.

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Pravidel, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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 Patientinnen 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 hoch dosierter 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 Vorgeschiechte. Im Einzelfall bildeten sich diese unter der Behandlung mit Pravidel 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 Pravidel beendet werden.

Meldungen 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, Webseite: <http://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.

a) Symptome bei Überdosierung

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

b) 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

Pharmakotherapeutische Gruppe:

ATC-Code: G02CB01 (Prolaktin-Hemmer) und N04BC01 (Dopamin-Agonist)

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Bromocriptin ist ein Peptid-substituiertes Ergotalkaloid-Derivat mit Dopamin-agonistischer Wirkung und hoher Affinität zu den 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 Wachstumshormon-Spiegel durch die Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren erreicht werden. Dies führte in 30–50 % der Fälle zu einer Suppression der Wachstumshormon-Spiegel 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 1410 Schwangerschaftsverläufen (1213 = 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 Mehrlingsschwangerschaften im Vergleich mit der Normalpopulation führt. Bisher sind keine Fehlbildungen sowie negative 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 % und 40 %. Bromocriptin unterliegt einem hohen „First-pass“-Effekt (ca. 90 %). Nach oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit bei 4,4 %.

Die Absorptions-Halbwertszeit 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.

Metabolismus und Ausscheidung

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 Fäzes ausgeschieden und nur 6 % im Urin. Etwa 5 %–10 % der resorbierten Wirkstoffmenge sind im systemischen Kreislauf als unveränderte Substanz nachweisbar. In Fäzes und Urin ist die Muttersubstanz kaum noch vorhanden. Die Eliminations-Halbwertszeit 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 Metaboliten zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität, mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Bei Langzeituntersuchungen an Ratten fand sich bei der weiblichen Ratte nach einem Jahr eine Plattenepithelmetaplasie im Endometrium. Dieser Befund wird auf die Hemmung der Prolaktinsekretion durch die Substanz beim alternden Tier zurückgeführt, wobei das Estrogen/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 Potenzial 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 Prolaktin-Spiegel 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

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maleinsäure, Natriumedetat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen, da es sonst zu einer Gelbfärbung kommen kann.
Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-PVC/PVDC-Blister (opak)
Originalpackungen mit 10, 30 und 100 Tabletten
Klinikpackung mit 150 (5 × 30) und 300 (10 × 30) Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

500.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.11.1980 / 07.11.2006

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt