

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

DIBRO-BE mono

Wirkstoff: Kaliumbromid

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels****3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Antiepileptikum aus der Gruppe der Bromsalze

**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**

1 Tablette enthält 850 mg Kaliumbromid.

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Povidon K 25, Stearinpalmitinsäure, hochdisperses Siliciumdioxid

**4. Anwendungsgebiete**

Primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei frühkindlicher Grandmal-Epilepsie und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter. DIBRO-BE mono ist insbesondere dann indiziert, wenn andere Antiepileptika nicht oder alleine nicht ausreichend wirksam sind.

Hinweis:

Wegen der engen therapeutischen Breite wird empfohlen, DIBRO-BE mono nur unter Kontrolle eines in der Epilepsie-Behandlung und der Bromtherapie erfahrenen Facharztes einzusetzen.

DIBRO-BE mono ist nicht wirksam bei Absencen, myoklonischen oder tonischen Anfällen; eine Anfallsprovokation ist in diesen Fällen möglich.

Für den Einsatz als Monotherapie liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die klinische Wirksamkeit vor.

**5. Gegenanzeigen**

DIBRO-BE mono darf nicht gegeben werden bei

- bekannter Bromidunverträglichkeit
- Niereninsuffizienz.

DIBRO-BE mono sollte nicht gegeben werden bei

- Asthma bronchiale
- Unterernährung oder Ernährungsstörungen.

Anwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert, da Kaliumbromid die Placenta passiert und über die Muttermilch ausgeschieden wird. Beim ungeborenen Kind sowie beim Neugeborenen und Säugling sind schädigende Wirkungen nicht auszuschließen. Daher sind Patientinnen nach der Menarche über einen notwendigen Konzeptionsschutz aufzuklären.

**6. Nebenwirkungen****6.1 Zentrales Nervensystem**

Die erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Kaliumbromid führen zu einer Verlangsamung zerebraler Vorgänge, wobei große Unterschiede in der individuellen Bromidempfindlichkeit bestehen.

- Niedrige Bromidspiegel (unter 1,0 mg/ml, photometrisch): selten Müdigkeit, verlängerte Reaktionszeiten, weniger Spontansprache, Kopfschmerzen.
- Mittlere Bromidspiegel (1,0–1,5 mg/ml, photometrisch): Zunehmende Verlangsamungshinweise in Bezug auf Reaktionszeit, Konzentration, Feinmotorik, Sprache und Denken. Häufiger Müdigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis, Kopfschmerzen.
- Hohe Bromidspiegel (bis 2,25 mg/ml, photometrisch): Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Verlangsamung und Sprachstörung. Evtl. hartnäckige Kopfschmerzen. Intoxikationszeichen (Bromismus) möglich.
- Bromidspiegel über 2,25–2,5 mg/ml (photometrisch): Bromintoxikation, Bromismus (siehe Abschnitt 12 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“).

Hinweis:

Auch bei guter Dosiseinstellung besteht eine Kumulationsneigung und die Möglichkeit des Auftretens von Zeichen einer relativen chronischen Überdosierung (Bromismus), wenn interkurrente Erkrankungen mit Flüssigkeitsverlust auftreten.

**6.2 Respirationstrakt**

Kaliumbromid steigert die Sekretion seröser und muköser Drüsen: seröse Rhinitis (Bromschnupfen), Verschleimung, Bronchitis, Sinusitis und die Exacerbation eines Asthma bronchiale können auftreten. Dies gilt insbesondere bei vorbestehender allergischer Diathese.

**6.3 Gastrointestinaltrakt**

- Bei hoher Einzeldosis Völlegefühl, Magenschmerzen und Erbrechen durch hohe Osmolarität und Kaliumgehalt des Präparates. Diese Erscheinungen sind in der Regel durch die Einnahme mit viel Flüssigkeit nach den Mahlzeiten und die Gabe von 2–3 über den Tag verteilten Einzeldosen zu beherrschen.
- Selten: Belegte Zunge, Mundgeruch, Aphthen, Obstipation oder Durchfall.
- Sehr selten: Magenschleimhautentzündungen, Ulcera (bis zur Perforation), Pankreatitis.

Hinweis:

Appetitstörung bei mittleren und hohen Bromidspiegeln kann eine schleichende Bromintoxikation durch reduzierte Kochsalzzufuhr verursachen.

**6.4 Haut und Hautanhangsgebilde**

- Sehr häufig: Papulo-pustulöse Hautveränderungen (Bromakne) bei ca. 25 % der behandelten Patienten (partiell dosisunabhängig). Schwerer Verlauf kann zum Therapieabbruch zwingen.
- Selten: Bromoderma tuberosum (granulierende, tumorartige Hautveränderung) oder Halogenpannikulitis (nekrotisierende Entzündung des subkutanen Fettgewebes, initial ggf. Bild eines Erythema nodo-

sum; evtl. im Rahmen einer systemischen Bromidunverträglichkeit mit Fieber, erhöhten Entzündungsparametern, Durchfall) als kutane, wahrscheinlich bromallergische Phänomene. Absetzen von DIBRO-BE mono führt zu rascher Abheilung, evtl. mit Narbenbildung (Bromoderma tuberosum). Reexposition führt zu Wiederauftreten dieser Erscheinungen der Bromidunverträglichkeit.

**6.5 Ganzer Körper**

- Gewichtsverlust, Polydipsie.
- In einem Fall wurde über das Auftreten einer brominduzierten Hypothyreose berichtet.

**6.6 Bewegungsapparat**

Sehr selten: brominduzierte Arthritis.

**6.7 Sinnesorgane**

Konjunktivitis mit Tränenfluß.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Pharmakologische Interaktionen mit anderen Antiepileptika treten nicht auf. Die Kombination mit weiteren sedierenden Medikamenten kann zu einer verstärkten zerebralen Beeinträchtigung führen.

Alle Veränderungen des Kochsalzhaushaltes wirken sich auf den Bromidspiegel aus, da das Konzentrationsprodukt von Chlorid und Bromid durch die Nieren konstant gehalten wird. Kochsalzzufuhr und Diuretika verkürzen die Halbwertszeit von Bromid. Dabei hängt die Diuretika-induzierte Bromidausscheidung von dem Ausmaß der renalen Chloridelimination ab. Osmotische Diuretika vermindern z. B. die Halbwertszeit auf etwa 37 Stunden, die gleichzeitige Gabe von Etcrynsäure kann eine weitere Abnahme der Bromidhalbwertszeit auf etwa 1,7 Stunden bewirken.

**8. Warnhinweise**

Bei Personen mit einer kaliumarmen Diät ist bei Anwendung dieses Arzneimittels Vorsicht geboten (siehe Dosierungsanleitung). Aufgrund des Gehaltes an Kaliumbromid besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie mit Magenbeschwerden und Durchfall (Diarrhoe).

Zu weiteren Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung siehe Abschnitt 14 „Sonstige Hinweise“.

**9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

Die Behandlung mit DIBRO-BE mono kann bereits zu Anfang mit einer durchschnittlichen Erhaltungsdosis begonnen werden. Je nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und der Verträglichkeit erfolgt die weitere Dosiseinstellung individuell.

Diese weitere Festlegung der therapeutischen Dosis sollte, insbesondere bei Kombinationstherapie, über die Bestimmung der Serumspiegel kontrolliert werden. Der therapeutische Bromidspiegel liegt erfahrungsgemäß zwischen 18,75 bis 31,25 mmol/l (1,5 bis 2,5 mg/ml), jedoch nicht über

	Gewicht in kg	Erhaltungsdosis täglich		Anzahl Tabletten DIBRO-BE mono, auf 2–3 Einzelgaben zu verteilen**
		in mg/kg KG	in mg*	
Kinder				
[½–3 Jahre]	7–15	50–70	350–1050	½ bis 1½
[4–8 Jahre]	16–28	40–60	640–1680	1 bis 2
[9–15 Jahre]	29–58	40–60	1160–3500	1½ bis 4
Erwachsene***		30–50	bis 4000	bis 4½

\* Die mg-Werte der Tagesdosis dienen nur der groben Orientierung.

\*\* Die Einnahmemenge ist ggf. durch alternierende Gabe von halben Tabletten an die errechnete individuelle Dosis anzupassen.

\*\*\* Soweit das Anfallsleiden bis ins Erwachsenenalter fortbesteht, kann die Anwendung von DIBRO-BE mono auch bei Erwachsenen fortgeführt werden.

37,5 mmol/l (3,0 mg/ml) [röntgenfluoreszenz-analytisch], bzw. zwischen 12,5 bis 21,75 mmol/l (1,0 bis 1,75 mg/ml), jedoch nicht über 25 mmol/l (2,0 mg/ml) [photometrisch].

Im Einzelfall kann die erforderliche Dosis erheblich von der angegebenen Anfangs- bzw. Erhaltungsdosis abweichen (z. B. wegen Beschleunigung oder Verlangsamung der Ausscheidung durch Veränderungen des Kochsalzhaushaltes).

Die Behandlung ist von einem in der Epilepsiebehandlung und Bromidtherapie erfahrenen Facharzt zu überwachen.

Bei Umstellung auf die Behandlung mit DIBRO-BE mono ist die Dosis des abzusetzenden Antiepileptikums schrittweise herabzusetzen, möglichst unter Krankenhausbedingungen.

Folgendes allgemeines Dosierschema wird zur Behandlung von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen empfohlen:

Siehe Tabelle

Hinweise:

Kinder erhalten während eines Infektes die Hälfte der sonst verordneten Dosis, um einer Kumulation und den damit verbundenen Nebenwirkungen vorzubeugen.

Eine Gesamttagessdosis von 4000 mg darf nicht überschritten werden, da in höheren Dosen vermehrt Nebenwirkungen auftreten.

Zur Beachtung bei kaliumdefinierter/kaliumarmer Diät:

1 Tablette enthält 278,6 mg Kalium.

## 11. Art und Dauer der Anwendung

DIBRO-BE mono Tabletten werden mit reichlich Flüssigkeit (ca. 100–150 ml) nach den Mahlzeiten in 2–3 über den Tag verteilten Einzelgaben eingenommen. DIBRO-BE mono Tabletten sind teilbar. Es ist möglich, die Tabletten in lauwarmem Wasser oder Tee unter leichtem Rühren zerfallen zu lassen.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von DIBRO-BE mono sollte im Einzelfall ein in der Epilepsiebehandlung und Bromidtherapie erfahrener Facharzt entscheiden. Im allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwä-

gen. Das Absetzen muß in schrittweiser Dosisreduktion erfolgen; Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen. Insofern ist die Dosis ggf. dem Körpergewicht anzupassen anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

## 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

### a) Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung mit DIBRO-BE mono können die unter den Nebenwirkungen genannten Symptome verstärkt in Erscheinung treten.

Bei akuter Überdosierung kommt es regelmäßig zu Übelkeit und Erbrechen.

In einem Fall wurde über das Auftreten einer epidermalen Nekrolyse berichtet.

Bromidspiegel über 2,0–2,5 mg/ml können zum Bild des Bromismus führen mit Vigilanzstörungen von Somnolenz bis Koma, Kachexie und Exsikkose sowie vielfältigen neurologischen Störungen wie aufgehobene oder pathologische Reflexe, Kloni, Tremor, Ataxie, Sensibilitätsstörungen, Paresen, Pupillen-anomalien, verwaschene Sprache, Hirnödem mit Stauungspapille und hohem Liquordruck, Delirzustände, Aggressivität oder Psychosen.

### b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Daher zielen die Therapiemaßnahmen bei Überdosierung auf eine beschleunigte Ausscheidung von Bromid:

- Leichte Intoxikationen (orale Nahrungsaufnahme möglich, Vitalparameter unbeinträchtigt): Therapie mit DIBRO-BE mono aussetzen, kochsalzreiche Nahrung, viel Flüssigkeit oral.
- Mittelschwere Intoxikationen (orale Ernährung nicht möglich, Vitalparameter beeinträchtigt): Therapie mit DIBRO-BE mono aussetzen, isotone Kochsalzlösung i.v., enterale Ernährung über Sonde, Überwachung.
- Schwere Intoxikationen (Komazustand, Psychose): Forcierte Diurese unter Intensivbedingungen, in besonderen Fällen Hämodialyse.

## 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Kaliumbromid ist ein gut wasserlösliches, bitter schmeckendes Salz. Nur der Bromidanteil ist für die pharmakologische Wirkung verantwortlich. Im Tierversuch steigt die Krampfschwelle mit zunehmendem Bromidspiegel an, wobei in hohen Dosisbereichen keine epileptischen Anfälle mehr durch elektrische Stimulation provoziert werden können.

Der genaue antiepileptische Wirkmechanismus von Bromid ist nicht bekannt. Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß Bromid eine dosisabhängige stabilisierende Wirkung auf die Nervenzellmembran ausübt. Aufgrund der kleineren Hydrathülle wird das im Vergleich zu Chlorid lipophilere Bromid bevorzugt durch die Chloridkanäle der Nervenzellmembran aufgenommen und hemmt über die konsekutive Hyperpolarisation die Ausbreitung epileptischer Potentiale. In diesem Zusammenhang soll Bromid die postsynaptische Inhibition verstärken, indem es den GABA-A-rezeptorvermittelten Anionenstrom in das Neuron steigert. In einem weiteren In-vitro-Versuch mit kultivierten Rattenneuronen konnte Bromid die durch niedrige Magnesiumspiegel induzierten, späten rekurrierenden Entladungen als Modell der bislang pharmakoresistenten Epilepsie wirksam unterdrücken.

### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

#### a) Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 12 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“.

#### b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von 500 ppm Kaliumbromid im Futter über bis zu zwei Jahre zeigten bei männlichen und weiblichen Fischer Ratten (F344) keinerlei Therapie-bedingte Veränderungen. In einer anderen Untersuchung traten bei Ratten nach Fütterung großer Mengen von Natriumbromid Veränderungen des endokrinen Systems auf. Insbesondere wurde ein hemmender Effekt auf die Schilddrüse mit Abnahme der Thyroxin-Serumspiegel und Thyroxin-Konzentrationen in der Schilddrüse beobachtet. Demgegenüber führten bis zu 4 mg Natriumbromid/kg KG täglich in einer humanpharmakologischen Studie über 12 Wochen zu keinen endokrinen Veränderungen. Erst Dosen von 9 mg/kg KG täglich resultierten beim Menschen in einer Zunahme der Thyroxin- und Trijodthyronin-Serumspiegel innerhalb des Normbereiches.

#### c) Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Mikronukleus-Untersuchungen bei Mäusen haben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential von Kaliumbromid in Dosen bis 500 mg/kg KG ergeben. Untersuchungen zur Karzinogenität von 500 ppm Kaliumbromid im Futter über bis zu zwei Jahre zeigten bei männlichen und weiblichen Fischer Ratten (F344) keinerlei Therapie-bedingte Veränderungen. Eine abschließende Beurtei-

lung eines mutagenen oder tumor erzeugenden Potentials ist damit jedoch nicht gegeben.

#### d) Reproduktionstoxizität

Kaliumbromid passiert die Placenta und wird über die Muttermilch ausgeschieden. Ergebnisse tierexperimenteller Studien oder systematische Beobachtungen am Menschen, die eine ausreichende Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Kaliumbromid während der Schwangerschaft und Stillzeit ermöglichen, liegen nicht vor. In Einzelfällen wurden bei Neugeborenen Mißbildungen und Zeichen eines Bromismus beobachtet, nachdem die Mütter während der Schwangerschaft Brom-haltige Arzneimittel eingenommen hatten bzw. Brom-haltigen chemischen Verbindungen ausgesetzt waren.

### 13.3 Pharmakokinetik

Kaliumbromid wird im oberen Gastrointestinaltrakt rasch und komplett resorbiert und erreicht nach ca. 3 Stunden maximale Serumkonzentrationen. Analog dem verwandten Halogen Chlorid verteilt sich Bromid im Extrazellularraum des Körpers. Das Konzentrationsprodukt aus Chlorid und Bromid wird durch die Nieren konstant gehalten. Zufuhr des einen Faktors senkt die Konzentration des zweiten.

Bromide unterliegen keiner Metabolisierung und werden unverändert ausgeschieden. Sie gehen weder Protein- noch Fettverbindungen ein. Die Elimination geht fast vollständig renal vor sich. Geringe Mengen werden mit dem Schweiß, der Tränenflüssigkeit und anderen Körperflüssigkeiten ausgeschieden. Die tägliche Exkretionsrate beträgt ca. 5 % des Gesamtkörperanteils bei einer Gesamtkörperclearance von  $26 \pm 1,7$  ml/kg  $\times$  Tag. Aufgrund der langsamen Elimination und raschen und kompletten Resorption besteht eine Bromidkumulationsneigung. Die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen liegt bei ca. 12 Tagen nach oraler Administration. Ein steady state der Serumkonzentration für Bromid wird bei Erwachsenen nach durchschnittlich 30–40 Tagen erreicht, bei Kindern liegt ein labiler steady state nach ca. 3 bis 4 Wochen vor.

Bei einer täglichen Bromidzufuhr von 5 g werden 0,25 bis 1 mmol/l in der Muttermilch gemessen.

### 13.4 Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Bromionen nach oraler Applikation des in dieser Hinsicht vergleichbaren Natriumsalzes (30 mg Bromid/kg KG) betrug bei einer Untersuchung an 7 Probanden im Durchschnitt 96 % (Bereich 75 % bis 118 %).

### 14. Sonstige Hinweise

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Vor der erstmaligen Anwendung von DIBRO-BE mono sind die üblichen Nierenfunktionsparameter zu bestimmen und Elektrolytstörungen auszuschließen.

Während der Therapie mit DIBRO-BE mono ist auf eine durchschnittliche Kochsalz- und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme zu achten. Bei starkem Erbrechen, Durchfallerkran-

kungen oder starkem Flüssigkeitsverlust durch Schwitzen können verstärkt unerwünschte Wirkungen durch Kaliumbromid auftreten. Unter Umständen ist eine Dosisanpassung durch den behandelnden Arzt vorzunehmen. Während der Therapie mit DIBRO-BE mono sind regelmäßig Serumkonzentrationsbestimmungen für Bromid erforderlich: in den ersten 3 Monaten wenigstens alle 4 Wochen, danach alle 3 Monate. Dabei ist zu beachten, daß unterschiedliche Bestimmungsmethoden zu verschiedenen Resultaten führen: die Bromidspiegel bei photometrischer Bestimmung liegen ungefähr um  $1/3$  unter den Ergebnissen der Röntgenfluoreszenzanalyse.

#### Hinweis zum Reaktionsvermögen:

DIBRO-BE mono kann je nach individueller Empfindlichkeit und Serumspiegel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt ist. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### 15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

### 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

### 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackung mit 60 Tabletten N 2

### 18. Stand der Information

Juni 2004

### 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Dibropharm GmbH Distribution & Co. KG  
Kleine-Dollen-Straße 5  
76532 Baden-Baden  
Telefon: (0 72 21) 6 44 64  
Telefax: (0 72 21) 6 44 63  
Email: dibropharm@t-online.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin