

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ BROMOKRIPTIN ZDRAVLJE

2,5 mg

tableta

bromokriptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Jedna tableta sadrži 2.5 mg bromokriptina, što odgovara 2.87 mg bromokriptin-mesilata.

Za pomoćne supstance, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bromokriptin, tableta 30x2.5 mg: okrugle, svijetlo-narandžaste bikonveksne tablete, sa podionom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Inhibicija laktacije iz medicinskih razloga

Inhibicija ili supresija puerperalne laktacije, tamo gdje je to medicinski opravdano, kao npr. nakon pobačaja ili neonatalne smrti novorođenčeta.

Rutinska primjena bromokriptina se ne preporučuje za supresiju laktacije ili olakšanje simptoma post-partalnog bola, koji dobro reaguju na široko korišćene analgetike.

Hiperprolaktinemija

U terapiji hiperprolaktinemije kod pacijenata sa hipogonadizmom i/ili galaktorejom.

Poremećaj menstrualnog ciklusa, ženska neplodnost

Amenoreja i oligomenoreja, sa ili bez uporedne galaktoreje.

Hiperprolaktinemijski poremećaji izazvani lijekom.

Sindrom policističnih ovarijuma.

Neke žene sa sterilitetom sa oligomenorejom ili amenorejom i galaktorejom mogu biti prekomjerno osjetljive na prolaktin. Bromokriptin se uspješno koristi u terapiji velikog broja žena sa sterilitetom sa galaktorejom koje nemaju očigledne simptome hiperprolaktinemije.

Prolaktinom

Za smanjenje obima tkiva zahvaćenog tumorom, naročito kod pacijenata kod kojih postoji rizik od pritiska tumorske mase na optički nerv.

Akromegalija:

Bromokriptin se koristi u velikom broju specijalizovanih ustanova kao dodatak hiruškoj terapiji i/ili radiološkoj terapiji kako bi se smanjila koncentracija cirkulišućeg hormona rasta tokom terapije kod pacijenata oboljelih od akromegalije.

Parkinsonova bolest

Bromokriptin se koristi u terapiji idiopatske Parkinsonove bolesti. Bromokriptin se može koristiti samostalno ili u kombinaciji sa levodopom u terapiji pacijenata koji nisu prethodno liječeni, kao i kod onih koji pokazuju "on/off" fenomen. Bromokriptin se može koristiti sa promjenjivom efikasnošću kod pacijenata koji ne reaguju na levodopu ili nisu u stanju da je tolerišu ili terapijski odgovor na levodopu opada.

Premenstrualni simptomi i benigna oboljenja dojki (vidjeti odjeljak 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli

Bromokriptin treba uvijek koristiti u toku obroka.

Bromokriptin se koristi u liječenju različitih medicinskih stanja, zbog čega su preporučene doze varijabilne. U većini indikacija, bez obzira na krajnju dozu, optimalan terapijski odgovor sa minimumom neželjenih dejstava se postiže postepenim uvođenjem bromokriptin-a. Predlaže se sljedeća šema:

Početi sa pola tablete (1.25 mg) pred spavanje, sa povećanjem nakon 2 do 3 dana do 2.5 mg pred spavanje. Doza se zatim može povećavati za pola do jedne tablete u intervalu od 2 do 3 dana, dok se ne postigne doza od 2.5 mg dva puta dnevno. Ukoliko je potrebno dalje povećanje doze, postupiti na isti način kao što je gore navedeno.

Sprečavanje laktacije

2.5 mg prvog dana od porođaja a zatim 2.5 mg dva puta dnevno tokom 14 dana. Terapiju bi trebalo započeti u roku od nekoliko sati po porođaju, ali ne prije nego što se vitalni znakovi ne stabilizuju.

U ovoj indikaciji nije potrebno postepeno uvođenje bromokriptina.

Supresija laktacije iz medicinski opravdanih razloga

2.5 mg prvog dana a nakon 2 do 3 dana povećati dozu na 2.5 mg dva puta dnevno tokom 14 dana. U ovoj indikaciji nije potrebno postepeno uvođenje bromokriptina.

Hipogonadizam/sindrom galaktoreje/infertilitet

Potrebno je postepeno uvođenje bromokriptina po predloženoj šemi.

Većina pacijenata sa hiperprolaktinemijom reaguje na dozu od 7.5 mg dnevno, u podijeljenim dozama. Međutim kod pojedinih pacijenata koriste se i doze do 30 mg dnevno. Kod pacijenata sa sterilitetom kod kojih nije moguće dokazati povišene vrijednosti nivoa prolaktina, uobičajena doza je 2.5 mg dva puta dnevno.

Prolaktinom

Bromokriptin se uvodi postepeno prema predloženoj šemi.

Doza se zatim može povećavati za 2.5 mg dnevno u intervalima od 2 do 3 dana na sljedeći način: 2.5 mg na 8 sati, 2.5 mg na 6 sati, 5 mg na 6 sati. Dnevne doze ne bi trebalo da prelaze 30 mg.

Akromegalija

Potrebno je postepeno uvođenje bromokriptina prema navedenoj šemi.

Doza se zatim može povećavati za 2.5 mg dnevno u intervalima od 2 do 3 dana na sljedeći način: 2.5 mg na 8 sati, 2.5 mg na 6 sati, 5 mg na 6 sati.

Parkinsonova bolest

Potrebno je postepeno uvođenje bromokriptina, na sljedeći način:

Prva nedjelja: 1.25 mg uveče pred spavanje.

Druga nedjelja: 2.5 mg uveče pred spavanje.

Treća nedjelja: 2.5 mg dva puta dnevno.

Četvrta nedjelja: 2.5 mg tri puta dnevno.

Nakon toga bi terapiju trebalo nastaviti povećanjem doze za 2,5 mg na svakih 3 do 14 dana, u zavisnosti od terapijskog odgovora pacijenta. Nastaviti sa povećanjem doza dok se ne postigne optimalna doza. Uobičajena optimalna doza je između 10 i 30 mg dnevno. Dnevna doza ne bi trebalo da prelazi 30 mg. Kod pacijenata koji su u terapiji Parkinsonove bolesti već na terapiji levodopom, može biti potrebno postepeno

smanjivanje njegove doze nasuprot povećanju doze bromokriptina, dok se ne postigne optimalna ravnoteža između ova dva lijeka.

Primjena kod djece i adolescenata (od 7 do 17 godina)

Propisavanje bromokriptina kod djece i adolescenata između 7 i 17 godina treba prepustiti endokrinolozima sa iskustvom u pedijatrijskoj populaciji.

Prolaktinomi:

Pedijatrijska populacija uzrasta 7 godina i stariji : 1,25 mg dva puta dnevno, sa postepenim povećanjem doze na nekoliko tableta dnevno kako bi nivo prolaktina u plazmi bio adekvatno suprimiran.

Maksimalna preporučena dnevna doza kod djece uzrasta od 7 do 12 godina je 5 mg. Maksimalna preporučena dnevna doza kod adolescenata (uzrast od 13 do 17 godina) je 20 mg.

Gigantizam (akromegalija)

Pedijatrijska populacija uzrasta iznad 7 godina: početnu dozu bi trebalo odrediti u skladu sa nivoom hormona rasta u krvi. Maksimalna preporučena dnevna doza za djecu od 7 do 12 godina je 10 mg. Maksimalna preporučena dnevna doza kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) je 20 mg.

Primjena kod starijih osoba

Nema kliničkih dokaza da primjena bromokriptina posjeduje neki dodatni rizik za starije pacijente.

Primjena kod pacijenata sa narušenom funkcijom jetre

Kod pacijenta sa narušenom funkcijom jetre, brzina eliminacije može biti smanjena, a nivo lijeka u plazmi povišen, što zahtijeva prilagođavanje doza.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikacije za primjenu tableta Bromokriptin su alergijska reakcija na bromokriptin, bilo koji sastojak tablete (videti odjeljak 2. *Kvalitativni i kvantitativni sastav*, i odjeljak 6.1 *Lista pomoćnih supstanci*) kao i alergija na druge ergot alkaloidne.

Nekontrolisana hipertenzija, hipertenzivni poremećaji u trudnoći (uključujući eklampsiju, preeklampsiju ili trudnoćom indukovanu hipertenziju), postpartalna hipertenzija i u puerperijumu.

Primjena bromokriptina je kontraindикована za supresiju laktacije ili u drugim ne-životno ugrožavajućim indikacijama kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija u anamnezi ili sa drugim teškim kardiovaskularnim stanjima ili simptomima, odnosno istorijom teških psihijatrijskih poremećaja.

Pacijenti sa ovakvim pridruženim oboljenjima koji primijenjuju bromokriptin u terapiji mikroadenoma treba da nastave sa terapijom samo ukoliko korist prevazilazi potencijalni rizik (vidjeti odjeljak 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Za dugoročnu terapiju: Nalaz srčane valvulopatije određen ehokardiografskim pregledom prije započinjanja terapije.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjena bromokriptina u supresiji laktacije ili drugih ne-životno ugrožavajućih bolesti je kontraindикована kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija ili simptomima, odnosno istorijom ozbiljnih mentalnih bolesti (vidjeti odjeljak 4.3 *Kontraindikacije*).

Drugo

Nema dovoljno dokaza efikasnosti bromokriptina u terapiji premenstrualnih simptoma i benignog oboljenja dojki. Stoga se ne preporučuje primjena bromokriptina kod ovih pacijenata.

U malom broju slučajeva prijavljivana su ozbiljna neželjena dejstva, uključujući hipertenziju, infarkt miokarda, konvulzije, šlog ili psihijatrijske poremećaje kod žena koje su nakon porođaja liječene bromokriptinom za inhibiciju laktacije. Kod nekih pacijentkinja pojavi konvulzija ili šloga prethodile su jake glavobolje, i/ili prolazne vizuelne smetnje (vidjeti poglavlje 4.8 *Neželjena dejstva*).

Pacijenti sa teškim oboljenjima kardiovaskularnog sistema ili psihijatrijskim poremećajima koji uzimaju bromokriptin u terapiji makroadenoma trebalo bi da ga koriste samo ukoliko očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik (vidjeti odjeljak 4.3 *Kontraindikacije*).

Krvni pritisak bi trebalo pažljivo pratiti, naročito tokom prvih dana terapije. Potreban je naročit oprez kod pacijanata koji su istovremeno na terapiji lijekovima koji utiču na krvni pritisak ili su ih do nedavno koristili. Ne preporučuje se istovremena primjena bromokriptina sa vazokonstriktorima kao što su simpatomimetici ili ergot alkaloidi uključujući ergometrin ili metilergometrin za vrijeme puerperijuma.

Ukoliko se javi hipertenzija, snažna glavobolja ili bilo koji znakovi razvoja toksičnih oštećenja CNS-a, terapiju bromokriptinom treba odmah obustaviti i odmah pregledati pacijenta.

Hiperprolaktinemija može biti idiopatska, uzrokovana lijekovima ili usljed oboljenja hipotalamusa ili hipofize. Treba prepoznati mogućnost da pacijenti sa hiperprolaktinijom imaju tumor hipofize i stoga se savjetuje izvođenje svih odgovarajućih testova u za to specijalizovanim ustanovama. Bromokriptin efikasno smanjuje nivo prolaktina kod pacijenata sa tumorom hipofize ali ne može da ukloni potrebu za radioterapijom ili hirurškom intervencijom kod akromegalije kada je to potrebno.

Kako pacijenti sa makroadenomima hipofize mogu kao pridruženo oboljenje imati i hipopituitarizam usljed kompresije ili destrukcije hipofiznog tkiva, trebalo bi potpuno procijeniti funkciju hipofize i propisati odgovarajuću supstitucionu terapiju koja bi prethodila primjeni bromokriptina. Kod pacijanata sa sekundarnom insuficijencijom kore nadbubrega, neophodna je supstituciona terapija kortikosteroidima.

Trebalo bi pažljivo izvesti procjenu veličine tumorske mase kod pacijenata sa makroadenomima hipofize i ukoliko se pronađu dokazi rasta tumora, mora se uzeti u obzir hirurški zahvat.

Ako kod pacijentkinja sa adenomom tokom terapije bromokriptinom dođe do trudnoće, neophodno je pažljivo praćenje.

Adenomi koji oslobađaju prolaktin se mogu uvećati tokom trudnoće. Kod ovih pacijentkinja, terapija bromokriptinom redovno dovodi do smanjenja tumorske mase i brzog poboljšanja defekta u vidnom polju. U teškim slučajevima, pritisak na optički nerv ili neki drugi kranijalni nerv može biti razlog za hitnu hiruršku intervenciju na hipofizi.

Defekti u vidnom polju su dobro poznata komplikacija makroprolaktinoma. Efikasna terapija bromokriptinom vodi smanjenju hiperprolaktinemije, a često i poboljšanjem vizuelnih smetnji. Međutim, kod nekih pacijenata se kasnije može razviti sekundarno pogoršanje u vidnom polju uprkos normalizaciji nivoa prolaktina i smanjenju tumorske mase, koje nastaje zbog povlačenja hijazme optičkih nerava u pravcu djelimično upražnjenog *turskog sedla* (udubljena koštana struktura u unutrašnjosti lobanje na kojoj je smeštena hipofiza). U ovakvim slučajevima, do poboljšanja simptoma u vidnom polju može doći smanjenjem doze bromokriptina, mada se očekuje porast koncentracije prolaktina u krvi i ponovni rast tumora do izvesne mjere. Stoga se preporučuje redovno praćenje kvaliteta vidnog polja (i u skladu sa tim, prilagođavanje doze) kod pacijenata sa makroprolaktinomom, kako bi se što ranije otkrilo sekundarno oštećenje vida usljed pomijeranja hijazme.

Kod nekih pacijenata sa adenomom koji oslobađa prolaktin, liječenih bromokriptinom, zapažena je pojava curenja cerebrospinalne tečnosti iz nosa. Dostupni podaci ukazuju da razlog tome može biti skupljanje invazivnih tumora.

Primjena bromokriptina može da dovede do somnolencije i epizoda naglog zapadanja u san, naročito kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Nagla pospanost za vrijeme dnevnih aktivnosti, bez prethodnog upozorenja ili najave, prijavljivana je veoma rijetko. Pacijenti ipak moraju biti informisani o ovome i savjetuje im se opreznost prilikom vožnje ili rukovanja mašinama za vrijeme terapije bromokriptinom. Pacijenti kod kojih se javila somnolencija i/ili epizode nagle pospanosti ne smiju voziti ili rukovati mašinama (vidjeti odjeljak 4.7 *Uticao na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama*). Štaviše, u nekim slučajevima se mora razmotriti smanjenje doze ili potpuni prekid terapije.

Kada se bromokriptin propisuje ženama u generativnom dobu za indikacije koje nisu u vezi sa hiperprolaktinemijom, treba primijeniti najniže doze. Razlog za to je da se izbjegne prekomjerna supresija sekrecije prolaktina, ispod fizioloških limita, što će negativno uticati na lutealnu funkciju.

Preporučljivo je da žene koje primijenjuju bromokriptin tokom dužeg vremenskog perioda budu pregledane ginekološki, poželjno je uz cervikalni i endometrijalni citopatološki nalaz. Savjetuje se šestomjesečni pregled za žene u postmenopauzalnom periodu, dok za žene koje imaju redovne cikluse taj period iznosi godinu dana.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva gastrointestinalnog krvarenja i želudačnog ulkusa. Ukoliko se to desi, treba obustaviti primjenu bromokriptina. Pacijente sa peptičkim ulkusom u anamnezi bi trebalo posebno nadgledati tokom terapije bromokriptinom.

Obzirom da se mogu javiti hipotenzivne reakcije, koje izazivaju smanjenje budnosti, naročito tokom prvih dana terapije, trebalo bi biti naročito oprezan prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

Kod pacijenata na terapiji bromokriptinom, naročito kada se radilo o dugoročnoj terapiji u visokim dozama, povremeno je zapažana pojava pleuralnog i perikardijalnog izliva, kao i pleuralna i plućna fibroza i konstriktivni perikarditis. Pacijente sa pleuropulmonalnim poremećajima, nejasne etiologije bi trebalo detaljno pregledati i razmotriti obustavu terapije bromokriptinom.

Kod nekoliko pacijenata na terapiji bromokriptinom, naročito kada se radilo o dugoročnoj terapiji u visokim dozama, primjećena je pojava retroperitonealne fibroze. Kako bi se retroperitonealna fibroza zapazila na vrijeme, u svojoj početnoj, reverzibilnoj fazi, preporučuje se pažljivo praćenje simptoma oboljenja (npr. bol u leđima, edem donjih ekstremiteta, narušena funkcija bubrega) u grupi pacijenata sa povećanim rizikom. Terapiju bromokriptinom bi trebalo obustaviti ukoliko se sumnja na fibrozne promjene u retroperitoneumu ili se one dijagnostikuju. Treba obratiti pažnju na znakove i simptome sljedećih oboljenja:

- pleuro-pulmonalne bolesti kao što su dispneja, nedostatak daha, uporni kašalj ili bol u grudima
 - srčana insuficijencija, jer se fibroza perikardijuma često manifestuje kao srčana insuficijencija.
- Ukoliko se jave ovakvi simptomi trebalo bi najprije isključiti konstriktivni perikarditis.

Treba sprovesti odgovarajuća ispitivanja, kao što je nivo sedimentacije eritrocita, rendgenski snimak grudi i mjerenja serumskog kreatinina, kako bi se potvrdila sumnja na fibrozu. Takođe se smatra poželjnim da se prije otpočinjanja terapije sprovedu testovi sedimentacije eritrocita ili drugih markera zapaljenja, funkcije pluća/rendgenskog snimka grudi i funkcije bubrega.

Ovakve bolesti imaju podmukli tok i pacijente bi trebalo redovno i pažljivo kontrolisati sa aspekta pojave progresivnih fibrozirajućih promjena dok su na terapiji bromokriptinom. Primjenu bromokriptina treba odmah obustaviti ukoliko se primijete, ili se posumnja na fibrozne ili ozbiljnije inflamatorne promjene.

Poremećaji kontrole nagona

Pacijente bi trebalo redovno kontrolisati zbog pojave poremećaja kontrole nagona.

Pacijenti i njegovatelji bi trebalo da imaju u vidu da se bihevioralni simptomi poremećaja kontrole nagona, kakvo je npr. pretjerano kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivne kupovine tj. trošenje novca, prejedanje i kompulzivni unos hrane može javiti kod pacijenata liječenih agonistima dopaminskih receptora, uključujući bromokriptin. U slučaju pojave ovih simptoma, trebalo bi razmotriti smanjenje doze, odn. postepeni prekid primjene lijeka.

Djeca i adolescenti (uzrast od 7 do 17 godina)

Bromokriptin se koristi za liječenje prolaktinoma i gigantizma (akromegalije) kod pacijenata iznad 7 godina i postoje literaturne studije slučaja. Postoje tek sporadični podaci o primjeni bromokriptina kod djece mlađe od 7 godina. Bezbjednosni podaci su ograničeni, naročito tokom dugoročne terapije. Propisivanje bromokriptina u ovoj populaciji ograničeno je na pedijatrijske endokrinologe.

Starije osobe

Kliničke studije sprovedene sa bromokriptinom nisu uključile dovoljan broj ispitanika starijih od 65 godina kako bi se utvrdilo da li se terapijski odgovor značajno razlikuje između starijih i mlađih ispitanika. Međutim, drugi objavljeni klinički nalazi, uključujući postmarketinške prijave neželjenih reakcija nisu identifikovale bilo kakvu razliku u terapijskom odgovoru ili tolerabilnosti između starijih i mlađih pacijenata. Iako nisu primijećena značajna variranja u pogledu efikasnosti ili profila neželjenih reakcija kod starijih pacijenata koji koriste bromokriptin, ne može se kategorički isključiti mogućnost veće osjetljivosti na efekte lijeka kod nekih starijih pacijenata. Generalno, treba pažljivo odrediti dozu za starijeg pacijenta, počevši sa nižim dozama, uzimajući u obzir oslabljenu funkciju jetre, bubrega ili srca, kao i eventualno prisustvo drugih oboljenja ili dodatne terapije u ovoj populaciji.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama sa potvrđenim dejstvom

Lijek Bromokriptin Zdravlje, sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktoze" ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne bi trebali koristiti ovaj lijek.

Boja žuta E110 koju sadrži ovaj lijek može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Podnošljivost bromokriptina može biti smanjena unosom alkohola.

Neophodan je oprez kod pacijenata koji istovremeno koriste, ili su do nedavno bili na terapiji lijekovima koji utiču na krvni pritisak.

Iako ne postoje decidirani dokazi o interakciji između bromokriptina i drugih ergot alkaloida, njihova istovremena primjena tokom perioda puerperijuma se ne preporučuje (vidjeti takođe odjeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lijeka).

Istovremena primjena eritromicina i drugih makrolidnih antibiotika može povećati nivo bromokriptina u plazmi. Bromokriptin je supstrat za CYP3A4 izoenzim, a ujedno i njegov inhibitor (vidjeti poglavlje 5.2 Farmakokinetički podaci). Stoga treba biti oprezan prilikom istovremene terapije sa lijekovima koji su jaki inhibitori/supstrati ovog izoenzima (azolni antimikotici, inhibitori HIV proteaze). Kombinovana terapija pacijenata sa akromegalijom bromokriptinom i oktreotidom dovodila je do povećanja nivoa bromokriptina u plazmi.

Antagonisti dopamina, kao što su antipsihotici (fenotiazini, butirofenoni i tioksantini) mogu smanjiti efekte bromokriptina na sniženje prolaktina i Parkinsonovu bolest. Metoklopramid i domperidon mogu smanjiti uticaj na sniženje nivoa prolaktina

4.6. Plodnost , trudnoća i dojenja

Trudnoća

Ukoliko pacijentkinja zatrudni, generalno se savjetuje isključivanje bromokriptina iz terapije nakon prvog izostanka menstruacije.

Brza ekspanzija hipofiznog tumora se nekada može javiti tokom trudnoće, a takođe i kod pacijentkinja koje su bile u stanju da zatrudne nakon terapije bromokriptinom.

Kao mjeru predostrožnosti, pacijente treba pratiti kako bi se utvrdili znakovi uvećanja hipofize, tako da se po potrebi ponovo može otpočeti terapija bromokriptinom. Na bazi praćenja više od 2000 trudnoća, primjena bromokriptina za ponovno uspostavljanje fertiliteta nije bila povezana sa povećanim rizikom od abortusa, preranog porođaja, višestrukih trudnoća ili oštećenja ploda. Kako svi pomenuti dokazi ukazuju na odsustvo teratogenih ili embriopatskih efekata kod ljudi, može se razmotriti održavanje terapije bromokriptinom tokom trudnoće tamo gdje je prisutna veća tumorska masa ili nalaz uvećanja tumorske mase.

Laktacija

Bromokriptin inhibira laktaciju, stoga ga ne treba primjenjivati kod majki koje namjeravaju da doje svoju bebu.

Plodnost

Bromokriptin može povratiti fertilitet. Žene u reproduktivnom periodu koje ne žele da ostanu u drugom stanju treba savjetovati da sprovedu adekvatnu kontraceptivnu zaštitu.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti

Potrebno je preduzeti posebne mjere opreza prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama tokom prvih nekoliko dana terapije bromokriptinom, jer kod nekih pacijenata tada može doći do pojave hipotenzije.

Pacijente koji su u toku tretmana bromokriptinom osjetili somnolenciju i/ili iznenadno uspavlivanje, treba savjetovati da ne upravljaju motornim vozilom i mašinama, jer zbog smanjene opreznosti mogu izložiti sebe ili druge riziku od ozbiljne povrede ili smrti, sve dok se rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (vidjeti poglavlje 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava se može svesti na najmanju moguću mjeru postepenim uvođenjem lijeka u terapiju ili obrnuto, postepenim smanjenjem doze, ukoliko se lijek ukida. Ako je to potrebno, mučnina, odnosno povraćanje koje se javlja na početku terapije bromokriptinom, može se smanjiti uzimanjem lijeka za vrijeme jela ili korišćenjem perifernih dopaminskih agonista, kao što je domperidon, tokom nekoliko dana, bar jedan sat prije primjene bromokriptina.

Neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti pojavljivanja, od najučestalijih prema rjeđim: vrlo česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100, < 1/10$); manje česta ($\geq 1/1000, < 1/100$); rijetka ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); vrlo rijetka ($< 1/10000$), uključujući i izolovane slučajeve.

Poremećaji nervnog sistema:

Česta: glavobolja, pospanost,

Manje često: diskinezija, vrtoglavica

Rijetka: somnolencija, parestezija

Vrlo rijetka: prekomjerna dnevna pospanost, iznenadano uspavlivanje.

Psihijatrijski poremećaji:

Manje često: konfuzija, psihomotorna agitacija, halucinacije

Rijetka: psihotični poremećaji, insomnija.

Gastrointestinalni poremećaji:

Česta: nauzeja, konstipacija,

Manje često: suvoća usta, povraćanje

Rijetka: dijareja, abdominalna bol, retroperitonealna fibroza, gastrointestinalni ulkus, gastrointestinalno krvarenje.

Vaskularni poremećaji:

Manje često: hipotenzija, ortostatska hipotenzija (veoma rijetko može progredirati do stanja kolapsa)

Vrlo rijetka: reverzibilno bljedilo prstiju šaka i stopala izazvano hladnoćom (naročito kod pacijenata sa istorijom Raynaud-ovog fenomena).

Kardiološki poremećaji:

Rijetko: tahikardija, bradikardija, aritmije

Vrlo rijetko: srčana valvulopatija (uključujući regurgitaciju) i drugi povezani poremećaji (perikarditis i perikardijalni izliv).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Česta: nazalna kongestija

Rijetka: pleuralni izliv, pleuralna i plućna fibroza, pleuritis, dispneja.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Manje često: grčevi u nogama

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Manje često: alergijske reakcije kože, gubitak kose

Opšti poremećaji na mjestu primjene:

Manje često: iscrpljenost

Rijetka: periferni edem

Vrlo rijetka: sindrom sličan malignom neuroleptičkom sindromu, prijavljivan prilikom obustave terapije bromokriptinom.

Poremećaji vida:

Rijetka: vizuelni poremećaji, zamagljen vid.

Poremećaji sluha i labirinta:

Rijetka: tinitus

Žene nakon porođaja

U izuzetno rijetkim slučajevima (kod žena nakon porođaja liječenih bromokriptinom za sprječavanje laktacije) prijavljivani su korpus ozbiljnih neželjenih reakcija, uključujući hipertenziju, infarkt miokarda, konvulzije, slog ili mentalne poremećaje kojima je prethodila jaka glavobolja i/ili prolazni vizuelni poremećaji (vidjeti odjeljak 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Poremećaji kontrole nagona

Patološke forme hedonističkog ponašanja - kockanje, preterani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje novca odnosno kupovine prejedanje itd. se mogu pojaviti kod pacijenata liječenih dopaminskim agonistima uključujući bromokriptin (vidjeti odjeljak 4.4 *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Predoziranje bromokriptinom obično rezultira povraćanjem i drugim simptomima koji nastaju kao posljedica preterane stimulacije dopaminergičkih receptora i mogu uključivati mučninu, vrtoglavicu, hipotenziju, posturalnu hipotenziju, tahikardiju, pospanost, somnolenciju, letargiju, konfuziju i halucinacije.

Preduzimaju se opšte suportivne mjere kako bi se uklonila celokupna frakcija neresorbovanog lijeka i održao kvni pritisak. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi djece koja su slučajno unijela veće količine bromokriptina. Kao neželjena dejstva prijavljivani su povraćanje, somnolencija i groznica. Pacijenti su se oporavili spontano nakon nekoliko sati ili nakon pružanja simptomatske terapije.

Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja preporučuje se primjena aktivnog uglja, ili gastrična lavaža ukoliko od ingestije nije prošlo mnogo vremena. Terapija akutne intoksikacije je simptomatska. Lijek izbora za saniranje povraćanja ili halucinacija je metoklopramid.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa: Dopaminski agonisti
Inhibitori prolaktina**

**ATC kod: N04B C01
G02C B01**

Aktivna supstanca, bromokriptin, je inhibitor sekrecije prolaktina i stimulator dopaminskih receptora. Zbog toga je područje primjene bromokriptina podeljeno u dvije grupe - endokrinološke i neurološke indikacije. Farmakološki podaci za svaku indikaciju će biti opisani posebno.

Endokrinološke indikacije

Bromokriptin inhibira sekreciju prolaktina - hormona prednjeg režnja hipofize, bez negativnog uticaja na vrijednosti drugih hormona hipofize. Međutim, bromokriptin može smanjiti povišen nivo hormona rasta (GH - *growth hormone*) kod pacijenata sa akromegalijom. Ovi efekti se ostvaruju zahvaljujući stimulaciji dopaminskih receptora.

U puerperijumu prolaktin je neophodan za započinjanje i održavanje puerperalne laktacije. U drugim okolnostima povećana sekrecija prolaktina dovodi do patološke laktacije (galaktoreja), i/ili do poremećaja ovulacije i menstruacije.

Kao specifičan inhibitor sekrecije prolaktina, bromokriptin se može koristiti kako za prevenciju ili supresiju fiziološke laktacije tako i u terapiji prolaktinom izazvanih patoloških stanja. Kod amenoreje i/ili anovulacije (sa ili bez galaktoreje), bromokriptin se može koristiti za ponovno uspostavljanje menstrualnog ciklusa i ovulacije.

Uobičajene mjere koje se sprovode tokom supresije laktacije, kao što je restrikcija unošenja tečnosti, nisu potrebne kada se primenjuje bromokriptin. Takođe, bromokriptin nema uticaja na puerperalnu involuciju materice i ne povećava rizik za nastanak tromboembolije.

Pokazalo se da bromokriptin sprječava ili redukuje rast prolaktinoma (prolaktin oslobađajućeg hipofiznog adenoma).

Kod pacijenata sa akromegalijom, pored toga što snižava vrijednosti hormona rasta i prolaktina u plazmi, bromokriptin ima pozitivan efekat na kliničke simptome kao i na toleranciju glukoze.

Bromokriptin poboljšava kliničke simptome u sindromu policističnih ovarijuma tako što obnavlja normalnu sekreciju LH.

Neurološke indikacije

Zahvaljujući dopaminergičkoj aktivnosti, bromokriptin je u dozama obično većim od onih za endokrinološke indikacije, efikasan u terapiji Parkinsonove bolesti, koju karakteriše specifična

nigrostrijatna dopaminska deficijencija. Stimulacija dopaminskih receptora bromokriptinom može u ovim stanjima, povratiti neurohemijski balans u okviru strijatuma.

Klinički, bromokriptin popravlja tremor, rigiditet, bradikineziju i ostale simptome Parkinsonizma u svim fazama bolesti. Najčešće terapijski efekti traju godinama (do sada su zabilježeni dobri rezultati kod liječenih pacijenata do osam godina). Bromokriptin se može davati samostalno ili u kombinaciji sa drugim antiparkinsonicima (kako u ranoj tako i u odmakloj fazi). Rezultat kombinovanja levodope i bromokriptina je potenciranje antiparkinsonskog efekta. Vrlo često je moguća redukcija doze levodope. Bromokriptin pruža naročitu korist kod pacijenata na terapiji levodopom kod kojih postoji oslabljen terapijski odgovor ili postoje komplikacije kao što su abnormalni nevoljni pokreti (horeoatetoidna diskinezija i/ili bolna distonija), ispad pri kraju doze i "on/off" fenomen.

Bromokriptin poboljšava depresivne simptome koji su često prisutni kod Parkinsonove bolesti jer posjeduje antidepressivne karakteristike, što je potvrđeno kontrolisanim studijama kod pacijenata sa endogenom ili psihogenetskom depresijom koji ne boluju od Parkinsonove bolesti.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Nakon oralne primjene bromokriptin se resorbuje brzo i u značajnoj mjeri. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu u toku 1 - 3 sata. Peroralnom dozom bromokriptina od 5 mg postiže se C_{max} od 0,465 nanograma/mL. Efekat sniženja koncentracija prolaktina se javlja 1 - 2 sata nakon ingestije, dostiže svoj maksimum nakon približno 5 sati, i traje 8 - 12 sati.

Supstanca se intenzivno metaboliše u jetri. Eliminacija matične supstance iz plazme se odvija u dvije faze, sa poluvremenom eliminacije od oko 15 sati. Početni molekul i metaboliti se gotovo potpuno ekskretuju putem jetre, i tek 6% od unijete količine lijeka se ekskretuje putem bubrega. Vezivanje za proteine plazme iznosi oko 96%.

Nema dokaza da na farmakokinetička svojstva i podnošljivost bromokriptina direktno utiče starost pacijenta

Ipak, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, brzina eliminacije može biti smanjena, a time i koncentracije u plazmi poćane, što povlaći potrebu za prilagođavanjem doza.

Biotransformacija

Bromokriptin podliježe ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru, za šta su pokazatelj brojni metaboliti raznovrsne strukture i gotovo potpuno odsustvo početnog molekula aktivne supstance u urinu i fecesu.

Bromokriptin pokazuje visok afinitet za CYP3A grupu izoenzima i hidroksilaciju na prolinskom prstenu ciklopeptidnog dijela molekula, što predstavlja osnovni metabolićki put. Stoga se za inhibitore i/ili snažne supstrate CYP3A4 izoenzima može očekivati da smanjuju klirens bromokriptina i uzrokuju povećanje koncentracije supstance u plazmi. Bromokriptin je takođe i snažan inhibitor CYP3A4 sa IC₅₀ vrijednošću od 1,69 mikromola (μ M). Međutim, s obzirom na niske koncentracije slobodnog bromokriptina kod pacijenata, ne očekuje se znaćajna izmjena metabolizma nekog drugog lijeka ćiji je metabolizam posredovan CYP3A4 izoenzimom.

5.3. Predklinićke studije o bezbjednosti lijeka

Pretklinićki podaci za bromokriptin ne pokazuju poseban rizik za ljude, na bazi konvencionalnih studija toksićnosti pojedinaćne i ponovljenih doza, genotoksićnosti, mutagenosti, kancerogenog potencijala ili reproduktivne toksićnosti.

Karcinomi endometrijuma su primijećeni u pretklinićkim studijama sa visokim pojedinaćnim dozama kod pacova. Pretpostavlja se da podloćnost pacova ovoj vrsti tumora predstavlja specifićnost vrste, senzitivnost prema farmakodinamskom dejstvu bromokriptina.

Drugi efekti tokom pretklinićkih studija su zapaćani tek pri dozama koje su smatrane za znaćajno veće od maksimalnih doza namijenjenih za terapiju kod ljudi, tako da ovi nalazi nemaju veću klinićku relevantnost.

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;

Skrob, kukuruzni;

Skrob, rastvorni;

Silicijum- dioksid, koloidni, bezvodni;
Žuta boja E 110;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bromokriptin, tableta, 30x2.5 mg:

Unutrašnje pakovanje: Alu/Alu blister

Spoljašnje pakovanje: Kartonska kutija sa 3x10 tableta u blisteru i uputstvo.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrijebljen lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZDRAVLJE AD Leskovac

Vlajkova 199,

16 000 Leskovac

Republika Srbija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

FARMACEUTSKO-HEMIJSKA INDUSTRIJA ZDRAVLJE A.D. Leskovac

Vlajkova 199,

16 000 Leskovac

Republika Srbija

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viennapharm d.o.o.

Jezero 3

71000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

04-07.3-2-5056/21 od 14.10.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Jun 2023.