

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Bromokriptin Zdravlje, 2,5mg, tableta

INN: bromokriptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg bromokriptina, što odgovara 2,87 mg bromokriptin-mesilata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 100,58 mg laktoze, monohidrata i 0,011 mg Boje žute E110.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bromokriptin Zdravlje, 2,5 mg, tableta, okrugla, svetlonarandžasta bikonveksna tableta, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Inhibicija laktacije iz medicinskih razloga

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

Rutinska primena leka Bromokriptin Zdravlje se ne preporučuje za supresiju laktacije ili olakšanje simptoma post-partalnog bola, koji dobro reaguju na široko korišćene analgetike.

Hiperprolaktinemija

Terapija hiperprolaktinemije kod muškaraca i žena sa hipogonadizmom, i/ili galaktorejom.

Poremećaji menstrualnog ciklusa i sterilitet kod žena

Amenoreja i oligomenoreja, sa ili bez uporedne galaktoreje.

Hiperprolaktinemijski poremećaji izazvani lekom.

Sindrom policističnih ovarijuma.

Neke žene sa sterilitetom sa oligomenorejom ili amenorejom i galaktorejom mogu biti prekomerno osetljive na prolaktin. Lek Bromokriptin Zdravlje se uspešno primenjuje u terapiji velikog broja žena sa sterilitetom sa galaktorejom koje nemaju očigledne simptome hiperprolaktinemije.

Prolaktinomi

Za smanjenje obima tkiva zahvaćenog tumorom, naročito kod pacijenata kod kojih postoji rizik od

pritiska tumorske mase na optički nerv.

Akromegalija

Lek Bromokriptin Zdravlje se uzima u velikom broju specijalizovanih ustanova, kao dodatak hirurškoj i/ili radioterapiji kako bi se smanjila koncentracija cirkulišućeg hormona rasta tokom terapije pacijenata obolelih od akromegalije.

Parkinsonova bolest:

Lek Bromokriptin Zdravlje se uzima u terapiji idiopatske Parkinsonove bolesti. Lek Bromokriptin Zdravlje se može uzimati samostalno ili u kombinaciji sa levodopom u terapiji pacijenata koji nisu prethodno lečeni, kao i kod onih kod kojih se javlja „on/off” fenomen. Lek Bromokriptin Zdravlje se može koristiti sa promenljivom efikasnošću kod pacijenata koji ne reaguju na levodopu ili je ne podnose ili se zapaža pad terapijskog odgovora na levodopu.

Premenstrualni simptomi i benigna oboljenja dojki

(videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Bromokriptin Zdravlje treba uvek uzimati tokom obroka.

Lek Bromokriptin Zdravlje se propisuje u terapiji raznovrsnih medicinskih stanja, zbog čega su preporučene doze varijabilne. Za najveći broj indikacija, bez obzira na krajnju dozu, optimalan terapijski odgovor sa minimumom neželjenih dejstava se postiže postepenim uvođenjem bromokriptina. Predlaže se sledeća šema:

Terapiju treba započeti sa pola tablete (1,25 mg) pred spavanje, sa povećanjem doze 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, prilagođavanju doze pristupiti na isti način kako je prethodno navedeno.

Sprečavanje laktacije

Doza 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 pre nego što se vitalni znakovi ne stabilizuju. U ovoj indikaciji nije potrebno postepeno uvođenje leka Bromokriptin Zdravlje.

Supresija laktacije iz medicinski opravdanih razloga

Doza 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 leka Bromokriptin Zdravlje.

Hipogonadizam/sindrom galaktoreje/infertilitet

Potrebno je postepeno uvođenje leka Bromokriptin Zdravlje u terapiju po predloženoj šemi.

Većina pacijenata sa hiperprolaktinemijom reaguje na dozu od 7,5 mg dnevno, u podeljenim dozama. Međutim primenjivane su i doze do 30 mg dnevno. Kod pacijentkinja sa sterilitetom kod kojih nije moguće dokazati povećane koncentracije prolaktina, uobičajena doza je 2,5 mg dva puta dnevno.

Prolaktinomi

Potrebno je postepeno uvođenje leka Bromokriptin Zdravlje u terapiju po predloženoj šemi.

Doze se zatim mogu povećati za po 2,5 mg dnevno u intervalima od po 2 do 3 dana, na sledeći način: doza 2,5 mg na osam sati, zatim doza 2,5 mg na šest sati i doza 5 mg na šest sati. Dnevne doze ne treba da prelaze 30 mg.

Akromegalija

Potrebno je postepeno uvođenje leka Bromokriptin Zdravlje u terapiju po predloženoj šemi.

Doza se zatim može povećavati za po 2,5 mg dnevno u intervalima od 2 do 3 dana na sledeći način: doza 2,5 mg na osam sati, zatim doza 2,5 mg na šest sati i doza 5 mg na šest sati.

Parkinsonova bolest

Potrebno je postepeno uvođenje leka Bromokriptin Zdravlje, na sledeći način: Tokom prve nedelje terapije doza 1,25 mg uveče pred spavanje; druga nedelja: 2,5 mg uveče pred spavanje. U trećoj nedelji: doza 2,5 mg dva puta dnevno i u četvrtoj nedelji doza 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 optimalno doziranje; obično je ciljna doza u opsegu od 10 mg do 30 mg dnevno. Dnevna doza ne treba da prelazi 30 mg. Kod pacijenata koji u terapiji Parkinsonove bolesti već uzimaju levodopu, doziranje tog leka se može postepeno smanjivati, dok bi dozu leka Bromokriptin Zdravlje trebalo povećavati sve dok se ne postigne optimalna ravnoteža između ova dva leka.

Primena leka Bromokriptin Zdravlje kod dece i adolescenata (od 7 do 17 godina)

Propisavanje leka Bromokriptin Zdravlje kod dece i adolescenata između 7 i 17 godina treba prepustiti endokrinolozima sa iskustvom u pedijatrijskoj populaciji.

Prolaktinomi:

Pedijatrijska populacija uzrasta 7 godina i stariji: doza 1,25 mg dva puta dnevno, sa postepenim povećanjem doze na nekoliko tableta dnevno kako bi koncentracija prolaktina u plazmi bila suprimirana na odgovarajući način.

Maksimalna preporučena dnevna doza kod dece 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 7 godina i stariji: početnu dozu bi trebalo odrediti u skladu sa koncentracijom hormona rasta u krvi. Maksimalna preporučena dnevna doza za decu od 7 do 12 godina je 10 mg. Maksimalna preporučena dnevna doza kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) je 20 mg.

Primena leka Bromokriptin Zdravlje kod starijih osoba

Nema kliničkih dokaza da primena leka Bromokriptin Zdravlje poseduje neki dodatni rizik za starije pacijente.

Primena leka Bromokriptin Zdravlje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenta sa oštećenom funkcijom jetre, brzina eliminacije može biti smanjena a koncentracija leka u plazmi povećana, što zahteva prilagođavanje doza.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na bromokriptin, druge ergot alkaloidne ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Bromokriptin Zdravlje navedenih u odeljku 6.1.

Bromokriptin je kontraindikovano kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, hipertenzivnim poremećajima u trudnoći (uključujući eklampsiju, pre-eklampsiju ili hipertenziju uzrokovanu trudnoćom), kao i kod postporođajne hipertenzije i tokom puerperijuma.

Primena bromokriptina je kontraindikovana za supresiju laktacije ili u drugim indikacijama koje nisu životno ugrožavajuće 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 primenjuju lek Bromokriptin Zdravlje u terapiji mikroadenoma treba da nastave sa terapijom samo ukoliko korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primena leka Bromokriptin Zdravlje u supresiji laktacije ili drugih bolesti koje nisu životno ugrožavajuće je kontraindikovana kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, ili simptomima i/ili istorijom ozbiljnih mentalnih oboljenja (videti odeljak 4.3 Kontraindikacije).

Drugo

Nema dovoljno dokaza efikasnosti bromokriptina u terapiji premenstrualnih simptoma i benignog oboljenja dojki. Zbog toga se ne preporučuje primena 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 lečene bromokriptinom za inhibiciju laktacije. Kod nekih pacijentkinja pojavi konvulzija ili šloga prethodile su jake glavobolje i/ili prolazne vizuelne smetnje (videti odeljak 4.8 Neželjena dejstva).

Pacijenti sa teškim oboljenjima kardiovaskularnog sistema ili psihijatrijskim poremećajima koji uzimaju bromokriptin u terapiji makroadenoma treba da ga uzimaju samo ukoliko očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljak 4.3 Kontraindikacije).

Krvni pritisak treba pažljivo pratiti, naročito tokom prvih dana započinjanja terapije. Potreban je naročit oprez kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na krvni pritisak ili su ih do nedavno koristili. Ne preporučuje se istovremena primena bromokriptina sa vazokonstriktorima kao što su simpatomimetici ili ergot alkaloidi uključujući ergometrin ili metilergometrin za vreme puerperijuma.

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

Hiperprolaktinemija može biti idiopatska, uzrokovana lekovima ili usled oboljenja hipotalamusa ili hipofize. Treba prepoznati mogućnost da pacijenti sa hiperprolaktinemijom imaju tumor hipofize i zbog toga se za ove pacijente savetuje izvođenje svih odgovarajućih testova u za to specijalizovanim ustanovama. Bromokriptin efikasno smanjuje koncentraciju prolaktina u plazmi kod pacijenata sa tumorom hipofize ali ne može da eliminiše potrebu za radioterapijom ili hirurškom intervencijom kod akromegalije kada je to potrebno.

Kako pacijenti sa makroadenomima hipofize mogu kao pridruženo oboljenje imati i hipopituitarizam usled kompresije ili destrukcije hipofiznog tkiva, trebalo bi potpuno proceniti funkciju hipofize i propisati odgovarajuću supstitucionu terapiju koja bi prethodila primeni bromokriptina. Kod pacijenata sa sekundarnom insuficijencijom kore nadbubrega, neophodna je supstitucona terapija kortikosteroidima.

Trebalo bi pažljivo proceniti 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.

Oštećenje vidnog polja poznata je komplikacija makroprolaktinoma. Efikasna terapija bromokriptinom vodi smanjenju hiperprolaktinemije a često i poboljšanju 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 delimično upražnjenog *turskog sedla*. U ovakvim slučajevima do poboljšanja simptoma u vidnom polju može doći smanjenjem doze bromokriptina, mada se očekuje povećanje koncentracije prolaktina u krvi i ponovni rast tumora do izvesne mere. Zbog toga se preporučuje praćenje vidnog polja kod pacijenata sa makroprolaktinomom, kako bi se što ranije otkrilo sekundarno oštećenje vida usled pomeranja hijazme i prilagođavanja doze leka.

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

Primena bromokriptina može da dovede do somnolencije i epizoda naglog zapadanja u san, naročito kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Nagli pojava pospanosti za vreme dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez prethodnog upozorenja ili najave, prijavljivana je veoma retko. Pacijenti ipak moraju biti informisani o ovome i savetuje im se opreznost prilikom vožnje ili rukovanja mašinama za vreme terapije bromokriptinom. Pacijenti kod kojih se javila somnolencija i/ili epizode nagle pospanosti ne smeju voziti ili rukovati mašinama (videti odeljak 4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama). Štaviše, u nekim slučajevima se mora razmotriti smanjenje doze ili potpuni prekid terapije.

Kada se bromokriptin propisuje ženama u reproduktivnom period za indikacije koje nisu u vezi sa hiperprolaktinemijom, treba primeniti najmanje doze. Razlog za to je da se izbegne supresija sekrecije prolaktina do ispod normalnih vrednosti, što će negativno uticati na lutealnu funkciju.

Preporučljivo je da žene koje uzimaju bromokriptin tokom dužeg vremenskog perioda budu pregledane ginekološki, poželjno je uz cervikalni i endometrijalni citopatološki nalaz. Savetuje se šestomesečni 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 primenu bromokriptina. Pacijente sa peptičkim ulkusom u anamnezi bi trebalo posebno pratiti tokom primene terapije bromokriptinom.

S obzirom na to da se mogu javiti hipotenzivne reakcije, koje izazivaju smanjenje budnosti, naročito tokom prvih dana terapije, potreban je naročit oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Kod pacijenata na terapiji bromokriptinom, naročito kada se radilo o dugoročnoj terapiji u velikim 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 velikim dozama, primećena je pojava retroperitonealne fibroze. Kako bi se retroperitonealna fibroza zapazila na vreme, u svojoj početnoj, reverzibilnoj fazi, preporučuje se pažljivo praćenje simptoma oboljenja (npr. bol u leđima, edem donjih ekstremiteta, oštećena funkcija bubrega) u grupi pacijenata sa povećanim rizikom. Terapiju bromokriptinom bi trebalo obustaviti ukoliko se sumnja na fibrozne promene u retroperitoneumu ili se one dijagnostikuju.

Treba obratiti pažnju na znakove i simptome sledećih oboljenja:

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

perikarditis.

Treba sprovesti odgovarajuća ispitivanja, kao što su vrednosti sedimentacije eritrocita, rendgenski snimak grudnog koša i koncentracija kreatinina u serumu, kako bi se potvrdila sumnja na fibrozu. Takođe se smatra poželjnim da se pre započinjanja terapije sprovedu testovi sedimentacije eritrocita, ili drugih znakova zapaljenja, funkcije pluća/rendgenskog snimka grudnog koša i funkcije bubrega.

Ovakve bolesti imaju podmukli tok i pacijente bi trebalo redovno i pažljivo kontrolisati sa aspekta pojave progresivnih fibrozirajućih promena dok su na terapiji bromokriptinom. Primenu bromokriptina treba odmah obustaviti ukoliko se primete ili se posumnja na fibrozne ili ozbiljnije inflamatorne promene.

Pacijenti sa retkim naslednim poremećajima intolerancije na galaktozu, Lapp-ovom deficijencijom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smeju uzimati ovaj lek.

Poremećaji kontrole nagona

Pacijente bi trebalo redovno kontrolisati zbog moguće pojave poremećaja kontrole nagona. Pacijenti i negovatelji bi trebalo da imaju u vidu da se bihejvioralni simptomi poremećaja kontrole nagona, kakvo je npr. preterano kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivne kupovine tj. prekomerno trošenje novca, prejedanje i kompulzivni unos hrane može se javiti kod pacijenata lečenih agonistima dopaminskih receptora, uključujući bromokriptin. U slučaju pojave ovih simptoma, trebalo bi razmotriti smanjenje doze, odnosno postepeni prekid primene terapije ovim lekom.

Važne mere opreza

U slučaju potrebe za smanjenjem doze ili prekidom primene ovog leka, dozu treba postepeno smanjivati. Naglo smanjenje doze ili nagli prekid terapije može dovesti do pojave neuroleptičkog malignog sindroma. Pored toga, naglo smanjenje doze ili prekid primene agonista dopaminskih receptora može izazvati sindrom uestezanja od leka, koji se manifestuje apatijom, anksioznošću, depresijom, umorom, znojenjem, bolovima itd.

Deca i adolescenti (uzrast od 7 do 17 godina)

Bromokriptin se propisuje za lečenje prolaktinoma i gigantizma (akromegalije) kod pacijenata od 7 godina i starijih za šta postoje studije slučaja dokumentovane u literaturi. Postoje tek sporadični podaci o primeni bromokriptina kod dece mlađe od 7 godina. Bezbednosni podaci su ograničeni, naročito tokom dugoročne terapije. Propisivanje bromokriptina u ovoj populaciji ograničeno je na pedijatrijske endokrinologe.

Stariji pacijenti

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 podnošljivosti između starijih i mlađih pacijenata.

Iako nisu primećena značajna variranja u pogledu efikasnosti ili profila neželjenih reakcija kod starijih pacijenata koji koriste bromokriptin, ne može se kategorički isključiti mogućnost veće osetljivosti na efekte leka kod nekih starijih pacijenata. Generalno, treba pažljivo odrediti dozu za starijeg pacijenta, započinjući terapiju manjim dozama, uzimajući u obzir veću učestalost oslabljene funkcije jetre, bubrega ili srca, kao i eventualno prisustvo drugih oboljenja ili dodatne terapije u ovoj populaciji.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama sa potvrđenim dejstvom

Lek Bromokriptin Zdravlje, sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Bromokriptin Zdravlje sadrži boju žuta E110 koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Alkohol može smanjiti podnošljivost bromokriptina i povećati rizik od neželjenih efekata.

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

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

Istovremena primena eritromicina i drugih makrolidnih antibiotika može povećati koncentraciju bromokriptina u plazmi.

Bromokriptin je supstrat za CYP3A4 izoenzim, a ujedno i njegov inhibitor (videti odeljak 5.2 Farmakokinetički podaci). Zbog toga treba biti oprezan prilikom istovremene primene terapije sa lekovima koji su jaki inhibitori/supstrati ovog izoenzima (azolni antimikotici, inhibitori HIV proteaze). Kombinovana terapija pacijenata sa akromegalijom, bromokriptinom i oktreotidom dovodila je do povećanja koncentracije bromokriptina u plazmi.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ukoliko pacijentkinja zatrudni, generalno se savetuje obustavljanje terapije bromokriptina 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 primene terapije bromokriptinom.

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

Dojenje

S obzirom na to da primena bromokriptina inhibira laktaciju, bromokriptin ne treba primenjivati kod majki koje žele da doje.

Primena kod žena u reproduktivnom periodu

Terapija bromokriptinom može povratiti sposobnost začeća. Zbog toga žene u reproduktivnom periodu koje ne žele da zatrudne treba da primenjuju pouzdane metode kontracepcije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

Pacijente lečene bromokriptinom kod kojih se jave simptomi somnolencije, i/ili iznenadne epizode sna ne smeju da voze ili obavljaju druge aktivnosti prilikom kojih smanjenom pažnjom i budnošću mogu ozbiljno ugroziti sebe ili druge od ozbiljnih povreda ili smrti (kao npr. rukovanje mašinama), sve dok se ove rekurentne epizode i somnolencija ne povuku (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava se može svesti na najmanju moguću meru postepenim uvođenjem leka u terapiju ili obrnuto, postepenim titriranjem smanjenja doze, ukoliko se primena leka obustavlja. Ukoliko je to potrebno, mučnina, odnosno povraćanje koje se javlja na početku terapije bromokriptinom, može se smanjiti uzimanjem leka za vreme jela ili korišćenjem perifernih dopaminskih agonista, kao što je domperidon, tokom nekoliko dana, bar jedan sat pre primene bromokriptina.

Neželjena dejstva navedena su u daljem tekstu po klasama sistema organa i učestalosti javljanja. Učestalost javljanja je definisana od najučestalijih prema ređim: veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek); retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek); veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek), uključujući i izolovane slučajeve.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja, pospanost;

Povremeno: vrtoglavica, diskinezija

Retko: somnolencija, parestezija;

Veoma retko: nagla pospanost u toku dana i iznenadne epizode sna.

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: stanje konfuzije, psihomotorna agitacija, halucinacije;

Retko: psihotični poremećaji, insomnija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: nauzeja, konstipacija;

Povremeno: povraćanje, suva usta;

Retko: dijareja, abdominalni bol, retroperitonealna fibroza, gastrointestinalni ulkus, gastrointestinalno krvarenje.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: hipotenzija uključujući ortostatsku hipotenziju (koja u veoma retkim slučajevima može progredirati do stanja kolapsa);

Veoma retko: reverzibilno bledilo izazvano hladnoćom prstiju ruku i nogu (naročito kod pacijenata sa Raynaud-ovim sindromom u anamnezi).

Kardiološki poremećaji

Retko: tahikardija, bradikardija, aritmije;

Veoma retko: srčana valvulopatija (uključujući regurgitaciju) i druge povezane poremećaje (perikarditis i perikardijalni izliv).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: nazalna kongestija;
Retko: pleuralni izliv, pleuralna i plućna fibroza, pleuritis, dispneja.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: grčevi u nogama.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: alergijske reakcije na koži, opadanje kose.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: umor;

Retko: periferni edem;

Veoma retko: sindrom sličan Neuroleptičkom Malignom Sindromu (*Neuroleptic Malignant Syndrome*) prijavljivao prilikom obustave terapije bromokriptinom.

Poremećaji oka

Retko: vizuelne smetnje, zamućen vid.

Poremećaji uha i labirinta

Retko: tinitus

Ostale neželjene reakcije

Sindrom ustezanja od leka: *

apatija, anksioznost, depresija, umor, znojenje, bol i dr.

*U slučaju pojave bilo kakvih abnormalnosti, treba preduzeti odgovarajuće mere, kao što su ponovno uvođenje terapije ili vraćanje doze na prethodni nivo pre smanjenja.

Žene nakon porođaja

U izuzetno retkim slučajevima (kod žena nakon porođaja a koje su bile na terapiji bromokriptinom za sprečavanje laktacije) prijavljivana su ozbiljna neželjena dejstva, uključujući hipertenziju, infarkt miokarda, konvulzije, moždani udar ili mentalne poremećaje iako su kauzalne veze neizvesne. Kod nekih pacijenata, je prethodila pojava konvulzija ili šloga, jake glavobolje i/ili prolazni poremećaji vida (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Poremećaji kontrole nagona

Patološke forme hedonističkog ponašanja-kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje novca i kupovina, prejedanje se mogu pojaviti kod pacijenata lečenih dopaminskim agonistima uključujući bromokriptin (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Predoziranje bromokriptinom obično rezultira povraćanjem i drugim simptomima koji nastaju kao posledica preterane stimulacije dopaminergičkih receptora i mogu uključivati mučninu, vrtoglavicu, hipotenziju, posturalnu hipotenziju, tahikardiju, pospanost, somnolenciju, letargiju, stanje konfuzije i halucinacije. Preduzimaju se opšte suportivne mere kako bi se uklonila celokupna frakcija neresorbovanog leka i održao kvni pritisak.

Zabeleženi su pojedinačni slučajevi dece koja su slučajno uzela bromokriptin. Kao neželjena dejstva prijavljivani su povraćanje, somnolencija i groznica-povišena telesna temperatura. Pacijenti su se oporavili spontano nakon nekoliko sati ili nakon pružanja simptomatske terapije.

Lečenje predoziranja

U slučaju predoziranja, preporučuje se primena aktivnog uglja, a ukoliko je od ingestije prošlo veoma malo vremena, može se razmotriti gastrična lavaža.

Lečenje akutne toksičnosti je simptomatsko; metoklopramid može biti indikovano za terapiju povraćanja ili halucinacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiparkinsonici, dopaminski agonisti (**ATC šifra:** N04BC01)

Ostali ginekološki lekovi, inhibitori prolaktina (**ATC šifra:** G02CB01)

Aktivna supstanca, bromokriptin, je inhibitor sekrecije prolaktina i stimulator dopaminskih receptora. Zbog toga je područje primene bromokriptina podeljeno u dve grupe – neurološke i endokrinološke indikacije.

Farmakološki podaci za svaku indikaciju će biti opisani posebno.

Endokrinološke indikacije

Bromokriptin inhibira sekreciju prolaktina – hormona prednjeg režnja hipofize, bez negativnog uticaja na vrednosti drugih hormona hipofize. Međutim, bromokriptin može smanjiti povećanu koncentraciju 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 propisivati 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 uzimati za ponovno uspostavljanje menstrualnog ciklusa i ovulacije.

Uobičajene mere 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.

Bromokriptin je pokazao sposobnost da zaustavi rast ili smanji veličinu prolaktin-sekretujućih adenoma hipofize (prolaktinoma).

Kod pacijenata sa akromegalijom, pored toga što smanjuje vrednosti 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 popravljajući tremor, rigiditet, bradikineziju i ostale simptome Parkinsonizma u svim fazama bolesti. Najčešće terapijski efekti traju godinama (do sada su zabeleženi dobri rezultati kod lečenih pacijenata do 8 godina starosti). Bromokriptin se može primenjivati samostalno ili u kombinaciji sa drugim antiparkinsonicima (kako u ranoj tako i u odmakloj fazi). Ukoliko se bromokriptin primenjuje u kombinaciji sa levodopom dovodi do pojačanog antiparkinsonskog dejstva, što često omogućava smanjenje doze levodopa. 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 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Ovo se pripisuje njegovim urođenim antidepresivnim svojstvima, što je potvrđeno kontrolisanim studijama kod pacijenata sa endogenom ili psihogenetskom depresijom koji ne boluju od Parkinsonove bolesti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene, bromokriptin se brzo i dobro resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu u toku 1 – 3 sata. Primenom oralne doze bromokriptina od 5 mg postiže se vrednost C_{max} od 0,465 nanograma/mL. Efekat smanjenja koncentracije prolaktina se javlja 1 – 2 sata nakon ingestije, dostiže svoj maksimum nakon približno 5 sati i traje 8 – 12 sati.

Bromokriptin se intenzivno metaboliše u jetri. Eliminacija matične supstance iz plazme se odvija u dve faze, sa poluvremenom eliminacije od oko 15 sati. Početni molekul i metaboliti se gotovo potpuno ekskretuju putem jetre i tek 6% od unete količine leka 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 povećane, iz čega proističe potreba za prilagođavanjem doza.

Biotransformacija

Bromokriptin podleže 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 veliki afinitet za CYP3A grupu izoenzima i hidroksilaciju na prolinskom prstenu ciklopeptidnog dela molekula, što predstavlja osnovni metabolički put. Zbog toga 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 IC_{50} vrednošću od 1,69 mikromola (μM). Međutim, s obzirom na to da male koncentracije slobodnog bromokriptina kod pacijenata, ne očekuje se značajna izmena metabolizma nekog drugog leka čiji je metabolizam posredovan CYP3A4 izoenzimom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci za bromokriptin ne pokazuju poseban rizik za ljude, na bazi konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne i ponovljenih doza, genotoksičnosti, mutagenosti, kancerogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti.

Karcinomi endometrijuma su primećeni u pretkliničkim studijama sa velikim pojedinačnim dozama kod pacova. Pretpostavlja se da podložnost pacova ovoj vrsti tumora predstavlja specifičnost vrste, senzitivnost prema farmakodinamskom dejstvu bromokriptina.

Drugi efekti tokom pretkliničkih studija su zapažani tek pri dozama koje su smatrane značajno većim od maksimalnih doza namenjenih za terapiju kod ljudi, tako da ovi nalazi ukazuju na malu kliničku relevantnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Skrob, rastvorni;
Silicijum- dioksid, koloidni, bezvodni;
Boja žuta E 110;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister sa po 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ZDRAVLJE AD LESKOVAC,
Vlajkova 199, Leskovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002557972 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.08.1992.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2025.