

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Bromokriptin, 2,5 mg, 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 kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bromokriptin, tableta, 2,5 mg 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 bromokriptina 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. Bromokriptin se uspešno koristi 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**

Bromokriptin se koristi 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**

Bromokriptin se koristi u terapiji idiopatske Parkinsonove bolesti. Bromokriptin se može koristiti samostalno ili u kombinaciji sa levodopom u terapiji pacijenata koji nisu prethodno lečeni, kao i kod onih kod kojih se javlja „on/off” fenomen. Bromokriptin se može koristiti sa promenljivom efikasnošću kod pacijenata koji ne reaguju na levodopu ili nisu u stanju da je tolerišu 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**

Bromokriptin treba uvek koristiti u toku obroka.

Bromokriptin se koristi u lečenju 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:

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 2,5mg 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 pre 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 podeljenim dozama. Međutim primenjivane su i doze do 30 mg dnevno. Kod pacijentkinja sa sterilitetom kod kojih nije moguće dokazati povišene vrednosti nivoa prolaktina, uobičajena doza je 2,5 mg dva puta dnevno.

### ***Prolaktinomi***

Potrebno je postepeno uvođenje bromokriptina 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: 2,5 mg na osam sati, 2,5 mg na šest sati, 5 mg na šest sati. Dnevne doze ne bi trebalo da prelaze 30 mg.

## ***Akromegalija***

Potrebno je postepeno uvođenje bromokriptina po predloženoj šemi.

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

## ***Parkinsonova bolest***

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

## ***Primena kod dece i adolescenata (od 7 do 17 godina)***

Propisavanje bromokriptina 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: 1,25 mg dva puta dnevno, sa postepenim povećanjem doze na nekoliko tableta dnevno kako bi nivo prolaktina u plazmi bio suprimiran na adekvatan 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 nivoom 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 kod starijih osoba***

Nema kliničkih dokaza da primena bromokriptina poseduje neki dodatni rizik za starije pacijente.

## ***Primena kod pacijenata sa narušenom funkcijom jetre***

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

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na bromokriptin ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka Bromokriptin (videti odeljak 2 Kvalitativni i kvantitativni sastav i odeljak 6.1 Lista pomoćnih supstanci) ili na druge ergot alkaloide.

Nekontrolisana hipertenzija, hipertenzija u trudnoći (uključujući eklampsiju, pre-eklampsiju ili hipertenziju uzrokovanu trudnoćom), hipertenziju nakon porođaja 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 bromokriptin u terapiji

makroadenoma 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 bromokriptina u supresiji laktacije ili drugih bolesti koje nisu životno ugrožavajuće, je kontraindikovana kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, ili simptomima, odnosno istorijom ozbiljnih mentalnih bolesti (videti odeljak 4.3 Kontraindikacije).

##### **Drugo**

Nema dovoljno dokaza efikasnosti bromokriptina u terapiji premenstrualnih simptoma i benignog oboljenja dojki. Stoga 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 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 (videti odeljak 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 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 hiperprolaktinijom imaju tumor hipofize i stoga se za ove pacijente savetuje 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 usled kompresije ili destrukcije hipofiznog tkiva, trebalo bi potpuno proceniti funkciju hipofize i propisati odgovarajuću supstitucionu terapiju koja bi prethodila primeni bromokriptina. Kod pacijanata sa sekundarnom insuficijencijom kore nadbubrega, neophodna je supstitucona terapija kortikosteroidima.

Trebalo bi pažljivo izvesti procenu 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 luče prolaktin mogu se 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 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* (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 mere. 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 usled pomeranja hijazme.

Kod nekih pacijenata sa adenomom koji luči prolaktin 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 san za vreme dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez prethodnog upozorenja ili najave, prijavljivan 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 prekidterapije.

Kada se bromokriptin propisuje ženama u generativnom dobu 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 primenjuju 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 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 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, 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, narušena 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 je nivo sedimentacije eritrocita, rendgenski snimak grudnog koša i vrednosti 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.

### **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 bihevioralni 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 leka.

### **Deca i adolescenti (uzrast od 7 do 17 godina)**

Bromokriptin se koristi 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, počevši sa 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 Bromocriptin, sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Bromocriptin sadrži i boju žuta E110 koja može izazvati alergijske reakcije.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Podnošljivost bromokriptina može biti smanjena unosom alkohola.

Neophodan je oprez kod pacijenata koji istovremeno koriste, 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 nivo bromokriptina u plazmi. Bromokriptin je supstrat za CYP3A4 izoenzim, a ujedno i njegov inhibitor (videti poglavlje 5.2 Farmakokinetički podaci). Stoga treba biti oprezan prilikom istovremene terapije sa lekovima koji su jaki inhibitori/supstrati ovog izoenzima (azolni antimikotici, inhibitori HIV proteaze). Kombinovana terapija pacijenata sa akromegalijom bromokriptinom i oktreotidom dovođila 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 dojenje**

##### **Trudnoća**

Ukoliko pacijentkinja zatrudni, generalno se savetuje 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 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 da bromokriptin inhibira laktaciju, ne bi ga trebalo primenjivati kod majki koje žele da doje.

##### **Plodnost**

Terapija bromokriptinom može povratiti sposobnost začeća. Stoga žene u generativnom dobu 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 javle simptomi somnolencije, i/ili iznenadne epizode

sna treba savetovati da ne voze ili obavljaju druge aktivnosti prilikom kojih smanjenom pažnjom i budnošću mogu dovesti sebe ili druge u rizik od ozbiljnih povreda ili smrti (kao na primer 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 lek ukida. Ukoliko je neophodno početna mučnina i/ili povraćanje mogu se smanjiti uzimanjem Bromokriptina tokom obroka, ili korišćenjem perifernih dopaminskih agonista, kao što je domperidon, tokom nekoliko dana, najmanje 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 često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ), 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, suvoća usta

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

***Vaskularni poremećaji***

Povremeno: hipotenzija uključujući ortostatsku hipotenziju (koja u vrlo 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 drugi povezani poremećaji (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: iscrpljenost



Retko: periferni edem

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

#### ***Poremećaji oka***

Retko: vizuelne smetnje, zamućen vid

#### ***Poremećaji uha i labirinta***

Retko: tinnitus

#### ***Žene nakon porođaja***

U izuzetno retkim slučajevima (kod žena nakon porođaja lečenih 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***

Patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje novca i kupovina, prejedanje i kompulsivno jedenje 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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 unela bromokriptin. Kao neželjena dejstva prijavljivani su povraćanje, somnolencija i povišena telesna temperatura, groznica. Pacijenti su se oporavili spontano nakon nekoliko sati ili nakon simptomatske terapije.

##### **Lečenje predoziranja**

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

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antiparkinsonici, dopaminski agonisti  
Ostali ginekološki lekovi, inhibitori prolaktina

**ATC šifra:** N04BC01

**ATC šifra:** G02CB01

Aktivna supstanca, bromokriptin, je inhibitor sekrecije prolaktina i stimulator dopaminskih receptora. Zbog toga je područje primene bromokriptina podeljeno u dve 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 vrednosti 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 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.

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

Kod pacijenata sa akromegalijom, pored toga što snižava 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 popravljiva 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 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 poseduje antidepressivne karakteristike, 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 resorbuje brzo i u značajnoj meri. 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 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, što povlači potrebu 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 visok afinitet za CYP3A grupu izoenzima i hidrosilaciju na prolinskom prstenu ciklopeptidnog dela molekula, što predstavlja osnovni metabolički 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  $IC_{50}$  vrednošću od 1,69 mikromola ( $\mu M$ ). Međutim, s obzirom na niske koncentracije slobodnog bromokriptina kod pacijenata, ne očekuje se značajna izmena metabolizma nekog drugog leka čiji je metabolizam posredovan CYP3A4 izoenzimom.

## 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički 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 prekliničkim studijama sa visokim pojedinačnim dozama kod pacova. Pretpostavlja se da podložnost pacova ovoj vrsti tumora predstavlja specifičnost vrste, senzitivnost prema farmakološkom dejstvu bromokriptina.

Drugi efekti tokom prekliničkih 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 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**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

515-01-02064-19-001

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

Datum prve dozvole: 06.08.1992.  
Datum poslednje obnove dozvole: 20.02.2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2020.