

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bromergon 2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 tableta vsebuje 2,5 mg bromokriptina v obliki 2,87 mg bromokriptinijevega mesilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, kinolinsko rumeno (E104).

1 tableta vsebuje 117,73 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so rumene do rumeno rjave, okrogle, ravne, s poglobljeno zarezo na eni strani in s posnetimi robovi.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

Bromokriptin je polysintetični derivat ergokriptina, enega od naravnih alkaloidov rženega rožička. Deluje kot agonist dopamina na D₂ dopaminskih receptorjih. Zavira sintezo in izločanje prolaktina iz sprednjega dela hipofize. Pri bolnikih z akromegalijo zavira sproščanje ravnega hormona. Zaradi dopaminske aktivnosti v osrednjem živčevju je bromokriptin učinkovit pri zdravljenju Parkinsonove bolezni.

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bromergon je namenjeno za:

- zdravljenje hiperprolaktinemije in z njo povezanih hormonskih motenj: hipogonadizma, neplodnosti, impotence, amenoreje in/ali galaktoreje,
- preprečevanje ali zaviranje poporodnega fiziološkega dojenja samo takrat, kadar je klinično indicirano (kot na primer ob medporodni izgubi, neonatalni smrti, okužbi matere z virusom HIV).
Bromokriptin se ne priporoča za rutinsko zaviranje dojenja ali lajšanje simptomov poporodne bolečine in nabreklosti, ki se lahko enakovredno obravnavajo brez farmakološkega zdravljenja (kot na primer s trdno podporo prsi ali uporabo ledu) in/ali z enostavnimi analgetiki,
- zdravljenje ciklične benigne bolezni dojke in ciklične mastalgije,
- zdravljenje prolaktinoma,
- zdravljenje akromegalije – kot dodatek kirurški ali radioterapiji za zniževanje ravni ravnega hormona v krvni plazmi,
- zdravljenje Parkinsonove bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Bromergon se uporablja za zdravljenje različnih bolezenskih stanj; priporočeni dnevni odmerki in način uporabe so različni za posamezne indikacije.

Odmerjanje

Največji dnevni odmerek je omejen na 30 mg/dan.

Za optimalen učinek delovanja s čimmanj neželenimi učinki je potrebno zdravilo Bromergon uvajati postopoma.

Začetni odmerek zdravila Bromergon je ponavadi majhen. Vzeti ga je treba po jedi.

Običajna shema zdravljenja: začnemo z 1,25 mg zdravila Bromergon zvečer, odmerek čez 2 do 3 dni povišamo na 2,5 mg zvečer. Odmerek povečujemo po 1,25 mg vsake 2 do 3 dni do želenega terapevtskega učinka; razdelimo ga na dva dela, en del naj bolnik vzame zjutraj, drugega zvečer. Med zvečevanjem odmerka je potrebna pogosta kontrola kliničnega stanja in koncentracije prolaktina, da bi s tem določili najmanjši odmerek, ki izzove optimalen terapevtski odziv.

Zdravljenje hiperprolaktinemij, povezanih s hipogonadizmom, neplodnostjo, impotenco, amenorejo in/ali galaktorejo. Povprečen terapevtski odmerek pri teh bolnikih je 5 do 7,5 mg na dan (v razponu 2,5 do 15 mg dan). Pri nekaterih bolnikih z amenorejo in/ali galaktorejo je treba odmerek zvečati – tudi do 30 mg na dan. Za zdravljenje hipogonadizma s hiperprolaktinemijo pri moških je včasih potreben odmerek do 30 mg zdravila Bromergon na dan.

Na začetku zdravljenja hiperprolaktinemije se ženskam z nerednimi menstruacijskimi cikli ali amenorejo, ki želijo zanositi, svetuje uporaba mehaničnih kontracepcijskih sredstev, da bi se izognile morebitnemu škodljivemu delovanju bromokriptina na plod. Ko se z zdravilom Bromergon vzpostavi normalen ovulacijski menstruacijski cikel, se kontracepcija lahko opusti. Če se menstruacija ne pojavi v treh dneh od pričakovanega datuma, se opravi test nosečnosti in ultrazvočna preiskava. Če je izvid pozitiven, se uporaba zdravila Bromergon opusti. Izključno mehanska kontracepcijska sredstva naj med jemanjem zdravila Bromergon uporabljajo tudi ženske, ki ne želijo zanositi, in tiste z velikim adenomom hipofize.

Za preprečevanje nastajanja in izločanja materinega mleka je predpisani prvi odmerek 2,5 mg na dan poroda, nato zdravljenje nadaljujemo z 2x dnevno 2,5 mg zdravila Bromergon 14 dni. V tej indikaciji postopno uvajanje zdravila Bromergon ni potrebno.

Za zaustavitev in prekinitvev izločanja materinega mleka začnemo zdravljenje z 2,5 mg zdravila Bromergon 1x na dan, čez 2 do 3 dni odmerek povečamo na 2,5 mg zdravila Bromergon 2x na dan. S tem odmerkom zdravimo bolnico 14 dni. Postopno uvajanje zdravila Bromergon ni potrebno.

Nekateri splošno uveljavljeni ukrepi ob prekinitvi dojenja, kot npr. omejevanje vnosa tekočine, ob zdravljenju z zdravilom Bromergon niso potrebni. Zdravilo Bromergon ne upočasni puerperalne involucije maternice in ne poveča tveganja za trombembolijo.

Ciklična benigna bolezen dojk in ciklična mastalgija se zdravita z odmerkom 2,5 mg dvakrat na dan.

Za zdravljenje akromegalije in prolaktinomov se uporablja večji dnevni odmerek: 5 do 10 mg zdravila Bromergon dvakrat na dan. Skupni dnevni odmerek lahko znaša do 30 mg.

Terapevtski učinek se pri bolnikih z akromegalijo preverja s periodičnimi določitvami koncentracije ravnega hormona. Zdravilo Bromergon zniža raven ravnega hormona v

serumu za več kot 50 %, vendar ga ne povrne na normalne vrednosti. Če se po krajšem obdobju zdravljenja koncentracija ravnega hormona ne zmanjša, je treba odmerek zdravila Bromergon spremeniti ali pa ustaviti zdravljenje z njim.

Kadar je pri velikih prolaktinomih indicirana kirurška odstranitev tkiva, predhodno zdravljenje z zdravilom Bromergon učinkovito zmanjša velikost tumorja.

Pri Parkinsonovi bolezni se uporablja zdravilo Bromergon:

- a) kadar zdravljenje z levodopo in dekarboksilaznimi zaviralci ni več učinkovito,
- b) ob uvajanju kombiniranega zdravljenja z levodopo/karbidopo.

Zdravljenje se začne postopno in z majhnim odmerkom, dokler ni dosežen največji terapevtski odziv. Običajen začetni odmerek je polovica tablete (1,25 mg), ki jo bolnik vzame 2 do 3 večere zapored. Nato se v istih časovnih presledkih (2 do 3 dni) dnevni odmerek zvečuje po 2,5 mg, dokler skupni dnevni odmerek ne znaša 30 mg.

Ko se zvečuje dnevni odmerek zdravila Bromergon, se mora dnevni odmerek levodope postopno zmanjševati. Če se zdravljenje Parkinsonove bolezni začne z zdravilom Bromergon in levodopo hkrati, se neželeni učinki levodope pojavijo pozneje kot pri samostojni terapiji z levodopo. Na začetku zdravljenja so dnevni odmerki obeh zdravil majhni in se postopno in izmenično zvečujejo. Na začetku kombiniranega zdravljenja Parkinsonove bolezni z levodopo je povprečen dnevni odmerek zdravila Bromergon 15 do 30 mg in 250 mg levodope.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino (bromokriptin) ali druge ergot alkaloidne ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bromokriptin je kontraindiciran pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, motnjo krvnega tlaka v nosečnosti (vključno z eklampsijo, preeklampsijo ali z nosečnostjo inducirano hipertenzijo), s hipertenzijo v poporodnem obdobju.

Bromokriptin je kontraindiciran za uporabo pri zaviranju dojenja ali drugih indikacijah, ki niso smrtno nevarne pri bolnikih z anamnezo koronarne arterijske bolezni ali drugih resnih bolezni srca in ožilja ali simptomi/anamnezo hudih duševnih motenj.

Bromergon je kontraindiciran za dolgoročno zdravljenje v primeru znakov srčne valvulopatije, ki jih pokaže ehokardiografija pred zdravljenjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri zdravljenju žensk z bromokriptinom, pri katerih so prisotna obolenja, ki niso povezana s hiperprolaktinemijo, je potrebno zdravilo dajati v najnižjem odmerku, ki zadostuje za učinkovito lajšanje simptomov; na ta način se izognemo možnosti znižanja plazemske koncentracije prolaktina pod normalno vrednost in posledično oslabljenemu lutealnemu delovanju.

Poročali so o nekaj primerih krvavitev iz prebavil in želodčne razjede. Če se to pripeti, je potrebno zdravljenje z bromokriptinom prekiniti. Bolnike s peptično razjedo v anamnezi ali znaki le-te, je potrebno med zdravljenjem pozorno spremljati.

Ker se še posebej v prvih dneh zdravljenja lahko občasno pojavijo hipotenzivne reakcije, ki se odrazijo v zmanjšani budnosti, je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna posebna previdnost.

Bromokriptin je bil povezan s somnolenco in pojavom nenadnih epizod spanca, še posebej pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Zelo redko so poročali o pojavu nenadnega spanca med dnevnimi aktivnostmi, v nekaterih primerih brez zavedanja ali opozorilnih znakov. Bolnike je potrebno o tem predhodno obvestiti ter jim v času zdravljenja z bromokriptinom odsvetovati vožnjo ali upravljanje s stroji. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali nenadne epizode spanca, ne smejo voziti ali upravljati s stroji (glejte poglavje 4.7). Poleg tega je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z bromokriptinom, posebno pri tistih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki, so občasno poročali o plevralnih in perikardilanih izlivih, kakor tudi o plevralni in pljučni fibrozi in konstrikcijskem perikarditisu. Bolnike z nepojasnjenimi plevropulmonalnimi boleznimi je treba skrbno pregledati ter razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bromokriptinom.

Pri nekaj bolnikih, zdravljenih z bromokriptinom, posebno pri tistih na dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki, so poročali o retroperitonealni fibrozi. Da bi lahko prepoznali retroperitonealno fibrozo v zgodnjem reverzibilnem stanju, se priporoča pri tej skupini bolnikov spremljanje njenih znakov (npr. bolečine v hrbtu, edemi spodnjih okončin, oslabljena ledvična funkcija). Z zdravljenjem z bromokriptinom je treba prenehati, če v retroperitonealnem prostoru ugotovimo fibrozne spremembe ali če sumimo nanje.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni za Parkinsonovo bolezen z dopaminskimi agonisti vključno z bromokriptinom, so poročali o patološkem igranju iger na srečo, povečanem libidu in hiperseksualnosti. Ti učinki so običajno reverzibilni po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja.

Motnje nadzorovanja impulzov

Bolnike je potrebno redno spremljati glede razvoja motenj nadzora impulzov. Bolniki in njihovi skrbniki morajo biti seznanjeni, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, vključno z zdravilom Bromergon, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov, vključno s patološkim hazardiranjem, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem ali nakupovanjem, prenajedanjem in kompulzivnim prehranjevanjem. Če se ti simptomi pojavijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka/postopni prekinitvi zdravljenja.

Uporaba pri ženskah po porodu

V redkih primerih so poročali o resnih neželenih učinkih, vključno s hipertenzijo, srčnim infarktom, epileptičnim napadom, možgansko kapjo ali psihiatričnimi motnjami, ki so se pojavili pri ženskah, zdravljenih z bromokriptinom za zaviranje dojenja v poporodnem obdobju. Pri nekaterih bolnicah se je po hudih glavobolih in/ali prehodnih motnjah vida pojavil epileptični napad ali možganska kap. Potrebno je pozorno spremljanje krvnega tlaka, najbolj v prvih dneh uporabe zdravila. Če se pojavijo hipertenzija, nakazujoča bolečina v prsih, hud, napredujoč ali vztrajen glavobol (z motnjo vida ali brez nje), dokazi toksičnosti za osrednji živčni sistem, naj se uporaba bromokriptina prekine, bolnico pa je treba takoj pregledati.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnicah, ki so se pred kratkim zdravile ali se sočasno zdravijo z zdravili, ki vplivajo na krvni tlak, npr. vazokonstriktorji kot so simpatikomimetiki ali ergot alkaloidi, vključno z ergometrinom ali metilergometrinom; njihovo sočasno uporabo se v poporodni dobi odsvetuje.

Uporaba pri bolnikih z adenomom, ki izloča prolaktin (prolaktinomom)

Ker je pri bolnikih z velikim hipofiznim adenomom, zaradi kompresije ali uničenja hipofiznega tkiva, lahko prisoten tudi hipopituitarizem, je potrebno opraviti popoln pregled delovanja hipofize ter pred pričetkom zdravljenja z bromokriptinom uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje. Pri bolnikih s sekundarnim oslabiljenim delovanjem nadledvične žleze je nadomeščanje kortikosteroidov ključnega pomena.

Pri bolnikih z velikim hipofiznim tumorjem je potrebno pozorno spremljati razvoj rasti tumorja. Če se pojavijo znaki povečanja tumorja, je potrebno razmisliti o kirurškem posegu.

Bolnice z adenomom, ki zanosijo po začetku uporabe bromokriptina, je potrebno obvezno pozorno spremljati. Adenomi, ki izločajo prolaktin, se lahko med nosečnostjo povečajo. Pri teh bolnicah zdravljenje z bromokriptinom pogosto povzroči zmanjšanje tumorja in hitro izboljšanje motenj vidnega polja. V hudih primerih je zaradi pritiska na optični živec ali druge kranialne živce lahko nujna operacija hipofize.

Poslabšanje vidnega polja je znan zaplet makroprolaktinoma. Učinkovito zdravljenje z bromokriptinom zmanjša hiperprolaktinanemijo in pogosto odpravi težave s poslabšanim vidom. Toda pri nekaterih bolnikih se kasneje lahko pojavi sekundarno poslabšanje vidnega polja, kljub normalizaciji koncentracije prolaktina in zmanjšanju tumorja, kar je lahko posledica trakcije optične hiazme, ki jo vleče navzdol, v sedaj delno prazno turško sedlo. V teh primerih, se ob zmanjšanju odmerka bromokriptina ter nekoliko povečani stopnji prolaktina in delno ponovno povečanem tumorju, motnja vidnega polja lahko izboljša. Zato se pri bolnikih z makroprolaktinomom priporoča spremljanje vidnega polja zaradi zgodnjega odkrivanja sekundarne izgube vidnega polja, ki je posledica herniacije hiazme in prilagajanje odmerka zdravila.

Pri nekaterih bolnikih z adenomom, ki izloča prolaktin in ki se zdravijo z bromokriptinom, so opazili rinorejo cerebrospinalne tekočine. Razpoložljivi podatki nakazujejo, da je to lahko posledica krčenja invazivnih tumorjev.

Pediatrična populacija

Otrokom in mladostnikom, mlajšim od 15 let, se zdravila Bromergon ne sme predpisovati.

Starejši bolniki

Klinične raziskave za bromokriptin niso vključevale zadostnega števila posameznikov starih 65 let ali več, da bi lahko sklepali ali se starostniki na zdravilo odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Vendar druga poročila o kliničnih izkušnjah, vključno s post-marketinškimi poročili o neželenih učinkih, niso pokazala razlik v odzivnosti ali tolerabilnosti med starejšimi in mlajšimi bolniki.

Čeprav pri starejših bolnikih, ki se zdravijo z bromokriptinom, niso opazili nobenih odstopanj v učinkovitosti ali v naboru neželenih učinkov, pri nekaterih starejših posameznikih ni mogoče popolnoma izključiti možnosti večje občutljivosti za zdravilo. Na splošno je pri določitvi odmerka za starejšega bolnika potrebna previdnost. Začeti je potrebno z najnižjimi odmerki, saj je pri tej populaciji bolj pogosto zmanjšano delovanje jeter, ledvic ali srca, kot tudi sočasna prisotnost drugih bolezni in postopkov zdravljenja.

Zdravilo Bromergon vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Bromergon vsebuje kinolinsko rumeno (E104). Lahko povzroči alergijske reakcije. Lahko ima neželen vpliv na aktivnost in pozornost pri otrocih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bromokriptinin je tako substrat kot tudi zaviralec encima CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravil, ki so močni zaviralci in/ali substrati tega encima (azolni antimikotiki, zaviralci HIV proteaze), je potrebna previdnost. Sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov kot sta eritromicin ali josamicin, je pokazala povečanje vrednosti bromokriptina v plazmi. Sočasno zdravljenje bolnikov z akromegalijo z bromokriptinom in oktreotidom je vodilo do povečanih vrednosti bromokriptina v plazmi.

Glede na to, da bromokriptin deluje na podlagi stimulacije centralnih dopaminskih receptorjev, lahko dopaminski antagonisti, kot so antipsihotiki (fenotiazini, butirofenoni in tioksanteni), pa tudi metoklopramid in domperidon, zmanjšajo njegovo delovanje. Alkohol lahko zmanjša tolerabilnost za bromokriptin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri ženskah, ki želijo zanositi, je ob ugotovljeni nosečnosti potrebno prenehati z jemanjem bromokriptina, tako kot pri vseh ostalih zdravilih, razen če obstajajo medicinski razlogi za nadaljevanje zdravljenja. Če je zdravilo predpisano ženskam v nosečnosti, je potrebno enkrat mesečno narediti oceno vidnega polja. Po prenehanju jemanja bromokriptina v tej točki, niso opazili povečanega števila splavov. Klinične izkušnje kažejo, da jemanje bromokriptina med nosečnostjo nima škodljivega učinka na potek ali izid nosečnosti.

V primeru, da ženska zanosi ob prisotnosti hipofiznega adenoma, zdravljenje z bromokriptinom pa se prekine, je potrebno bolnico nujno pozorno spremljati skozi celotno nosečnost. Pri ženskah, pri katerih se pojavijo simptomi izrazitega povečanja prolaktinoma, npr. glavobol ali poslabšanje vidnega polja, bo morda potrebno ponovno pričeti z zdravljenjem z bromokriptinom ali opraviti kirurški poseg.

Dojenje

Ker bromokriptin zavira izločanje mleka, se z njim ne sme zdraviti mater, ki so se odločile za dojenje.

Plodnost

Pri zdravljenju z bromokriptinom se plodnost lahko povrne. Ženskam v rodnem obdobju, ki ne želijo zanositi, je zato potrebno svetovati, naj uporabljajo zanesljivo metodo kontracepcije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji in upravljanju s stroji je potrebna posebna previdnost, saj se lahko med zdravljenjem, še posebej v prvih dneh, občasno pojavijo hipotenzivne reakcije, ki se odražajo v zmanjšani budnosti.

Bolnikom, ki se zdravijo z bromokriptinom in pri katerih se pojavijo somnolenca in/ali nenadne epizode spanca, je potrebno odsvetovati vožnjo ali sodelovanje v aktivnostih, pri katerih lahko zmanjšana budnost ogrozi njih ali druge ter jih izpostavi tveganju za hujše poškodbe ali smrt (npr. upravljanje s stroji). To velja, dokler se ponavljajoče epizode in somnolenca ne odpravijo (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razdeljeni po pogostnosti, začenši z najbolj pogostimi in v skladu z naslednjimi stopnjami pogostosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); Zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Psihiatrične motnje

Občasni: zmedenost, psihomotorični nemir, halucinacije

Redki: psihotične motnje, nespečnost

Zelo redki: patološko igranje iger na srečo, povečanje libida, hiperseksualnost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, zaspanost, omotičnost

Občasni: diskinezija

Redki: somnolenca, parestezije

Zelo redki: čezmerna dnevna somnolenca, nenaden spanec

Očesne bolezni

Redki: motnje vida, zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: tinitus

Srčne bolezni

Redki: tahikardija, bradikardija, aritmija

Zelo redki: srčna valvulopatija (vključno z regurgitacijo) in z njo povezane motnje (perikarditis in perikardialni izliv)

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija, ortostatska hipotenzija (zelo redko vodi do sinkope)

Zelo redki: začasna bledica prstov na rokah in nogah, ki jo povzroči mraz (še posebno pri bolnikih z Raynaudovim fenomenom v anamnezi)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: zamašen nos

Redki: plevralni izliv, plevralna fibroza, plevritis, pljučna fibroza, dispneja

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, zaprtje, bruhanje

Občasni: suha usta

Redki: diareja, bolečina v trebuhu, retroperitonealna fibroza, gastrointestinalna razjeda, gastrointestinalna krvavitev

Bolezni kože in podkožja

Občasni: alergijske kožne reakcije, izpadanje las

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: krči v nogah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost

Redki: periferni edem

Zelo redki: sindrom podoben nevroleptičnemu malignemu sindromu ob nenadni prekinitvi zdravljenja z bromokriptinom

Motnje nadziranja impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina, vključno z zdravilom Bromergon se lahko pojavijo patološko hazardiranje, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenejedanje in kompulzivno prehranjevanje (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o bolnikih, ki so se zaradi Parkinsonove bolezni zdravili z agonisti dopamina in so še posebej pri visokih odmerkih kazali znake patološkega igranja iger na srečo, povečanega libida in hiperseksualnosti. Pri zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, so ti učinki običajno izzveneli. O takih primerih so zelo redko poročali tudi pri zdravljenju z bromokriptinom.

Uporaba bromokriptina za zaviranje fiziološke laktacije po porodu je bila v redkih primerih povezana s pojavom hipertenzije, miokardnega infarkta, epileptičnih napadov, kapi ali duševnih motenj (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Vsi bolniki, ki so vzeli prevelik odmerek zgolj bromokriptina, so preživeli; do sedaj je bil največji zaužiti enkratni odmerek velik 325 mg. Opaženi so bili naslednji simptomi: slabost, bruhanje, omotica, hipotenzija, posturalna hipotenzija, tahikardija, zaspanost, somnolenca, letargičnost in halucinacije.

Poročali so o posameznih primerih otrok, ki so nenamerno zaužili bromokriptin. Ob tem so poročali o pojavu neželenih učinkov, kot so bruhanje, somnolenca in vročina. Bolniki so spontano okrevali po nekaj urah ali po ustrezni oskrbi.

Ukrepanje v primeru prevelikega odmerjanja

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča uporaba aktivnega oglja, v primeru nedavnega peroralnega zaužitja pa lahko razmislimo o izpiranju želodca.

Zdravljenje akutne zastrupitve je simptomatsko. Za zdravljenje bruhanja ali halucinacij se lahko uporabi metoklopramid.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga ginekološka zdravila, zaviralci prolaktina
Oznaka ATC: G02CB01

Bromokriptin je agonist D₂ dopaminskih receptorjev v osrednjem živčevju.

Zavira izločanje prolaktina iz sprednjega režnja hipofize, na nastajanje in sproščanje drugih hipofiznih hormonov nima vpliva. Izjema so bolniki z akromegalijo, pri katerih zmanjšuje

zvečano koncentracijo ravnega hormona.

Deluje tudi na dopaminske receptorje v corpus striatumu, kjer pomanjkanje dopamina povzroča motorične motnje, značilne za Parkinsonovo bolezen.

Prolaktin je hormon hipofize, ki je v puerperalnem obdobju potreben za vzpostavitev in vzdrževanje nastajanja materinega mleka. Kadar ne gre za obdobje po porodu, povišana raven prolaktina v serumu povzroči patološko laktacijo (galaktorejo) in/ali motnje ovulacije in menstrualnega cikla.

Kot specifičen inhibitor sekrecije prolaktina se zdravilo Bromergon uporablja za preprečevanje ali zaviranje fiziološke laktacije, kakor tudi za zdravljenje patoloških stanj, povezanih s previsoko ravno prolaktina v serumu. Pri amenoreji in/ali anovulacijskih ciklih (z ali brez galaktoreje) zdravilo Bromergon vzpostavlja normalen menstrualni in ovulacijski cikel. Menstruacijski cikel se običajno vzpostavi pred popolno zaustavitvijo galaktoreje, to je povprečno v 6-8 tednih. Nekatere bolnice odgovorijo že po nekaj dneh zdravljenja, pri drugih se učinek lahko pokaže šele čez več mesecev.

Pri zdravljenju galaktoreje nastopi učinek nekoliko pozneje, odvisno od trajanja in stopnje stimulacije marnega tkiva pred zdravljenjem. Vsaj 75 % izboljšanje se pokaže po 8-12 tednih. V nekaterih primerih terapija ni uspešna tudi po 12 mesecih zdravljenja.

Zdravilo Bromergon upočasni/zaustavi rast in zmanjša velikost hipofiznih adenomov, ki izločajo prolaktin (prolaktinomov).

Pri bolnikih z akromegalijo zdravilo Bromergon učinkovito zniža raven ravnega hormona v serumu ter ima ugodne učinke na klinične znake in simptome akromegalije. Izboljša tudi glukozno intoleranco. Ti učinki so prisotni le v času zdravljenja – po končani terapiji se znaki in simptomi akromegalije povrnejo.

Pri bolnicah z benigno boleznijo dojke zdravilo Bromergon normalizira porušeno razmerje med progesteronom in estrogenom zaradi česar se zmanjša velikost in število cist in/ali nodulov prsnih žlez. Bolečina in občutljivost prsi se zato znatno zmanjšata. Istočasno tudi normalizira raven prolaktina v serumu pri bolnicah s spremljajočo hiperprolaktinemijo.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo zdravilo Bromergon učinkovito zmanjšuje tremor, rigidnost, akinezijo in posturalne motnje. Običajno je terapevtsko učinkovit več let – s kliničnimi raziskavami je potrjena učinkovitost zdravljenja do 8 let. Zdravilo Bromergon lahko za zdravljenje Parkinsonove bolezni uporabimo samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. V kombinaciji z levodopo ima aditiven antiparkinsonski učinek, zato omogoča znižanje odmerka levodope. Še posebno ugoden učinek ima zdravilo Bromergon pri tistih bolnikih, ki se zdravijo z levodopo, pri katerih terapevtski učinek levodope upada ali pa se pojavljajo zapleti zdravljenja, kot so neželeni gibi, »on-off« fenomen ali upad terapevtskega učinka ob koncu dozirnega intervala.

Zdravilo Bromergon tudi izboljšuje simptome depresije, ki pogosto spremljajo Parkinsonovo bolezen. Ta učinek je posledica svojstvenih antidepressivnih lastnosti, ki so bile dokazane s kliničnimi raziskavami pri bolnikih z endogeno ali psihogeno depresijo brez Parkinsonove bolezni.

Zdravilo Bromergon tudi zmanjšuje arterijsko hipertenzijo, čeprav mehanizem delovanja ni natančno pojasnjen. Morda deluje agonistično na osrednje dopaminske receptorje, zaradi česar se zmanjša vazomotorni tonus ožilja. Znižuje tudi plazemsko raven kateholaminov in s tem neposredno učinkuje kot vazodilatator na specifične žilne dopaminske receptorje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bromokriptin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Po dajanju tablet ali standardnih kapsul zdravim prostovoljcem je bil razpolovni čas absorpcije 0,2 do 0,5 ur, najvišje plazemske koncentracije bromokriptina pa so bile dosežene v 1 do 3 urah. Vrednost C_{max} je po peroralni uporabi 5-miligramskega odmerka bromokriptina 0,465 ng/ml. Učinek zniževanja ravni prolaktina se pokaže v 1 do 2 urah po zaužitju in doseže vrh, npr. zmanjšanje prolaktina v plazmi za več kot 80 odstotkov, v 5 do 10 urah ter ostane blizu vrha 8 do 12 ur.

Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se veže 96 odstotkov bromokriptina.

Biotransformacija

Bromokriptin je podvržen obsežni biotransformaciji ob prvem prehodu skozi jetra, kar se odraža v kompleksnem profilu presnovkov in skoraj popolni odsotnosti osnovne zdravilne učinkovine v urinu in blatu. Kaže veliko afiniteto za CYP3A, hidroksilacije na prolinskem obroču strukturnega dela ciklopeptida pa predstavljajo glavno pot presnove. Zato lahko pričakujemo, da bodo zaviralci in/ali močni substrati za CYP3A4 zmanjšali očistek bromokriptina, kar privede do zvišanja ravni v plazmi. Bromokriptin je tudi močan zaviralec encima CYP3A4, izračunana vrednost IC_{50} je 1,69 μ M. Vendar pa zaradi nizkih terapevtskih koncentracij prostega bromokriptina pri bolnikih ne moremo pričakovati pomembne spremembe presnove drugega zdravila, pri očitku katerega posreduje CYP3A4.

Izločanje

Izločanje osnovne zdravilne učinkovine iz plazme je dvofazno, pri čemer je končni razpolovni čas izločanja približno 15 ur (razpon 8 do 20 ur). Osnovna zdravilna učinkovina in presnovki se skoraj popolnoma izločijo skozi jetra, samo 6 odstotkov se jih izloči skozi ledvice.

Značilnosti pri bolnikih

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je lahko hitrost izločanja upočasnjena, zaradi česar lahko pride do zvišanja plazemskih ravni. V takem primeru je treba odmerek prilagoditi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za bromokriptin, dobljeni na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti, mutagenosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V predkliničnih študijah so opazili učinke samo pri odmerkih, ki so močno (25-krat) presegali največjo izpostavljenost pri človeku, kar ima majhen pomen za klinično uporabo.

Endometrijske karcinome so v predkliničnih študijah na podganah opazili samo pri visokih odmerkih. Ocenjujejo, da so posledica občutljivosti testnih živali za farmakološko delovanje bromokriptina, ki je značilna za živalsko vrsto.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksianizol (E320),
tragakant (E413),

koruzni škrob,
kinolinsko rumeno (E104),
laktoza monohidrat,
magnezijev stearat,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Sušilno sredstvo, ki je v steklenički poleg tablet, ni užitno.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklenička (rjavo lito steklo, skupina hidrolitske odpornosti III) s HDPE zamaškom, vato in potiskano kapsulo s silikagelom.

Zdravilo je na voljo v škatli s 30 tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00310/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 9. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.05.2018