

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bromocriptin-Richter 2,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,87 mg bromokriptiinmesülaati (vastab 2,5 mg bromokriptiinile).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 41,00 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Peaaegu valged, lameda pinna ja längus nurkadega 7 mm läbimõõduga poolitusjoonega tabletid, mille siledal pinnal on sissetrükk „2.5“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Laktatsiooni pärssimine meditsiinilistel põhjustel

Laktatsiooni ärahoidmine või pärssimine sünnitusjärgsel perioodil, kui see on meditsiiniliselt näidustatud (nt üsasisenene surm, vastsündinu surm, HIV-infektsioon emal). Bromokriptiini ei soovitata rutiinselt kasutada laktatsiooni pärssimiseks või sünnitusjärgse rinnanäärmete valulikkuse ja piimapaisu sümptomite vähendamiseks, mida saab edukalt leevendada mitte-farmakoloogilist ravi kasutades (tugev rinnatugi, jää asetamine rindadele) ja/või tavaliste valuvaigistitega.

Hüperprolaktineemia

Hüperprolaktineemia ravi hüpogonadismi ja/või galaktorröaga patsientidel.

Menstruaaltsüklihäired, viljatus naistel

Viljatuse ravi naistel, kui esineb normaalne gonadotropiini baasväärtus ja hüperprolaktineemia (absoluutne või suhteline).

Prolaktinoomid

Patsiente, kellel on täheldatud prolaktiini sekreteeriva adenoomi esinemist, on mitmetes vastavalt spetsialiseerunud raviasutustes ravitud edukalt bromokriptiiniga. Eelkõige võib bromokriptiini kasutamist kaaluda esmavaliku ravimina makroadenoomidega patsientidel ning alternatiivina kirurgilisele ravile (transsfenoidaalne hüpofüsektoomia) mikroadenoomidega patsientidel.

Akromegaalia

Bromokriptiini on mitmetes vastavalt spetsialiseerunud raviasutustes kasutatud lisaravina kirurgilisele ja/või kiiritusravile, et vähendada tsirkuleeriva kasvuhormooni sisaldust akromegaaliaga patsientide ravimisel.

Parkinsoni tõbi

Idiopaatilise Parkinsoni tõve ravis on bromokriptiini kasutatud nii üksi kui ka kombinatsioonis levodopaga nii varem ravimata kui ka *on-off*-fluktuatsioonidega patsientidel. Bromokriptiini on kasutatud ajutiselt

saadava kasuga patsientidel, kes ei reageeri ravile levodopaga või ei talu seda, aga ka neil, kelle ravivastus levodopale väheneb.

Muu

Tõendid bromokriptiini efektiivsuse kohta premenstruaalsete sümptomite ja healoomuliste rinnanäärmehaiguste ravis on ebapiisavad. Seetõttu ei ole bromokriptiini kasutamine nimetatud seisunditega patsientidel soovitatav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Kuna bromokriptiinravi kasutatakse mitmete erinevate seisundite raviks, siis soovitatavad annustamisskeemid varieeruvad. Enamike näidustuste korral, hoolimata lõppannuse suurusest, saavutatakse optimaalne ravivastus minimaalsete kõrvaltoimetega kõige paremini, kui ravi bromokriptiiniga alustatakse järk-järgulise annuse suurendamisega.

Bromokriptiini maksimaalne ööpäevane annus peab piirduma 30 mg-ga ööpäevas.

Soovitatakse järgmisi skeeme:

Alguses pool tabletti (1,25 mg) õhtul enne magamaminekut, mida 2...3 päeva pärast suurendatakse annuseni 2,5 mg enne magamaminekut. Seejärel võib annust poole või ühe tableti (1,25 mg...2,5 mg) võrra iga 2...3 päeva järel suurendada, kuni saavutatakse ööpäevane annus 2,5 mg 2 korda ööpäevas. Edaspidi tuleb annust suurendada (kui selleks on vajadus) sarnasel viisil.

Laktatsiooni ärahoidmine

2,5 mg sünnituse päeval, seejärel 14 päeva vältel 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Sellel näidustusel ei ole bromokriptiini annuse järk-järguline suurendamine vajalik.

Laktatsiooni pärssimine

2,5 mg esimesel päeval, seejärel suurendatakse annust 2...3 päeva pärast annuseni 2,5 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva jooksul. Selle näidustuse korral ei ole bromokriptiini annuse järk-järguline suurendamine vajalik.

Hüpogonadism / galaktorröa sündroomid / viljatuse

Ravi bromokriptiiniga tuleb alustada järk-järgulise annustamisega vastavalt soovitatud skeemile. Enamikul hüperprolaktineemiaga patsientidel on tekkinud ravivastus annusega 7,5 mg ööpäevas jagatuna annusteks. On kasutatud annuseid kuni 30 mg ööpäevas. Viljatutel patsientidel, kelle seerumi prolaktiinisisaldus ei ole märkimisväärselt suurenenud, on tavaline annus 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

Prolaktinoomid

Ravi bromokriptiiniga tuleb alustada järk-järgulise annustamisega vastavalt soovitatud skeemile. Seejärel võib annust suurendada 2,5 mg võrra iga 2...3 päeva järel järgmise skeemi järgi: 2,5 mg iga 8 tunni järel, 2,5 mg iga 6 tunni järel või 5 mg iga 6 tunni järel.

Akromegaalia

Ravi bromokriptiiniga tuleb alustada järk-järgulise annustamisega vastavalt soovitatud skeemile. Seejärel võib annust suurendada 2,5 mg võrra iga 2...3 päeva järel järgmise skeemi järgi: 2,5 mg iga 8 tunni järel, 2,5 mg iga 6 tunni järel või 5 mg iga 6 tunni järel.

Parkinsoni tõbi

Ravi bromokriptiiniga tuleb alustada järk-järgulise annustamisega vastavalt järgmisele skeemile:

- Nädal 1: 1,25 mg õhtul enne magamaminekut;
- Nädal 2: 2,5 mg õhtul enne magamaminekut;
- Nädal 3: 2,5 mg kaks korda ööpäevas;
- Nädal 4: 2,5 mg kolm korda ööpäevas.

Seejärel manustage 3 korda ööpäevas suurendades annust 2,5 mg võrra iga 3...14 päeva järel, sõltuvalt patsiendi ravivastusest. Jätkake kuni on saavutatud optimaalne annus. Tavaliselt on see 10...30 mg ööpäevas. Patsientidel, kes saavad ravi kombinatsioonis levodopaga, võib bromokriptiini annuse suurendamise ajal järk-järgult vähendada levodopa annust, kuni optimaalne tasakaal on saavutatud.

Lapsed

Bromokriptiini ei tohi kasutada alla 15-aastastel lastel ja noorukitel.

Eakad

Puuduvad kliinilised tõendid, et bromokriptiini kasutamine omaks erilist riski eakatele.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib ravimi eliminatsioon olla aeglasem ja plasmasisaldus suurenedu, mistõttu võib olla vajalik annuse kohandamine.

Manustamisviis

Suukaudne. Bromocriptin-Richter tablette tuleb alati võtta söögi ajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste ergotamiini alkaloidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ravimata hüpertensioon, rasedusaegsed hüpertensiivsed häired (sealhulgas eklampsia, pre-eklampsia või rasedusest tingitud hüpertensioon), hüpertensioon vahetus või varases sünnitusjärgses perioodis.

Laktatsiooni pärssimine või kasutamine muudel mitteeluohhtlikel näidustustel südame isheemiatõve või muude tõsiste südame-veresoonkonna haigustega patsientidel või tõsiste psüühiliste haiguste sümptomite korral või nende esinemisel anamneesis.

Pikaajaliseks raviks: kardiaalse valvulopaatia tunnuste korral diagnoosituna ravieelselt ehokardioograafial.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui bromokriptiiniga ravitakse naisi, kelle seisundid ei ole seotud hüperprolaktineemiaga, tuleb sümptomite leevendamiseks kasutada väikseimat efektiivset annust. See on vajalik, et vältida plasma prolaktiinisalduse pärssimist alla normväärtuse, kuna selle tulemusel võib halveneda luteaalfaas.

Teatatud on mõnest seedetrakti verejooksu ja maohaavandi juhus. Kui see ilmneb, tuleb ravi Bromocriptin-Richter'iga katkestada. Patsiente, kellel on anamneesis esinenud või esineb praegu peptiline haavand, tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Prolaktiini sekreteeriv adenoom

Et hüpofüüsi makroadenoomidega patsientidel võib kaasuvana esineda hüpofüüsi alatalitus hüpofüüsi koe kompressiooni või destruktsiooni tõttu, tuleb enne Bromocriptin-Richter'i manustamist põhjalikult hinnata hüpofüüsi funktsiooni ning vajaduse korral määrata sobiv asendusravi. Sekundaarse neurupealiste puudulikkusega patsientidel on asendusravi kortikosteroididega hädavajalik.

Hüpofüüsi makroadenoomiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida kasvaja suurenemise suhtes. Kui ilmnevad kasvaja suurenemise tunnused, tuleb kaaluda kirurgilist ravi.

Nägemisväljade kahjustus on makroprolaktinoomi teadaolev tüsistus. Efektiivne ravi bromokriptiiniga vähendab hüperprolaktineemiat ning sageli pareneb ka nägemishäire. Siiski võib sellele järgnevalt mõnedel patsientidel vaatamata normaliseerunud prolaktiinisaldusele ja kasvaja mõõtmete vähenemisele tekkida sekundaarne nägemisväljade kahjustumine tingituna *chiasma opticum*'i traktsioonist allapoole *sella turcica* vabaks jäänud alale.

Sellistel juhtudel võib nägemisvälja defekti vähendada bromokriptiini annuse vähendamine, sest see suurendab mõnevõrra seerumi prolaktiinisaldust ning toob endaga kaasa kasvaja mõningase suurenemise. Seetõttu on makroprolaktinoomiga patsientidel soovitatav jälgida nägemisväljade seisundit, sest see võimaldab varakult diagnoosida *chiasma opticum*'i sopistumisest tingitud sekundaarset nägemisväljade kahjustust ning selle järgi ravimi annust kohandada.

Mõnedel prolaktiini sekreteerivate adenoomidega patsientidel, keda raviti bromokriptiiniga, on täheldatud tserebrospinaalvedeliku eritumist nina kaudu. Olemasolevatele andmetele tuginedes on selle põhjuseks ilmselt invasiivsete kasvujate mõõtmete vähenemine.

Kui adenoomiga patsient rasestub pärast bromokriptiini manustamist, on hoolikas jälgimine kohustuslik. Prolaktiini sekreteerivad adenoomid võivad raseduse ajal suureneeda. Nendel patsientidel põhjustab bromokriptiinravi sageli kasvaja mõõtmete vähenemist ja nägemisvälja defektide kiiret paranemist. Tõsistel juhtudel võib nägemisnärvi või teiste kraniaalnärvide kompressiooni tõttu hüpofüüsi erakorraline kirurgiline operatsioon siiski hädavajalikuks osutada.

Sünnitusjärgne periood

Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, keda ravitakse samaaegselt või on hiljuti ravitud vererõhku mõjutavate ravimitega, nt vasokonstriktorid nagu sümpatomimeetikumid või ergotamiini alkaloidid sealhulgas ergometriin või metüülargometriin. Ehkki puuduvad kindlad andmed bromokriptiini ja nende ravimite koostoime kohta, ei ole nende samaaegne kasutamine varases sünnitusjärgses perioodis soovitatav.

Harvadel juhtudel on varases sünnitusjärgses perioodis laktatsiooni pärssimiseks Bromocriptin-Richter'it kasutanud naistel teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, nagu hüpertensioon, müokardiinfarkt, krambid, insult või psüühilised häired. Mõnedel patsientidel eelnes krampidele või insultile tugev peavalu ja/või mööduvad nägemishäired.

Vererõhku tuleb hoolikalt kontrollida, eriti ravi esimestel päevadel. Hüpertensiooni, sugestiivse rindkere valu, tugevate progresseeruvate ja korduvate peavalude (millega kaasnevad või ei kaasne nägemishäired) või ükskõik milliste KNS-i toksilisuse nähtude ilmnemisel tuleb bromokriptiini ravi kohe katkestada ja patsient läbi vaadata.

Somnolentsus ja äkilise uinumise episoodid

Kuna (eriti ravi esimestel päevadel) aeg-ajalt võivad ilmneda hüpotensiivsed reaktsioonid koos sellega kaasneva tähelepanu vähenemisega, tuleb olla eriti ettevaatlik autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

Bromokriptiini on seostatud somnolentsuse ja äkilise uinumise episoodidega, seda eriti Parkinsoni tõvega patsientidel. Äkilise uinumise episoodidest päevatoimingute ajal, osadel juhtudel nii, et inimene sellest ise teadlik ei ole või puuduvad hoiatavad eelnähud, on teatatud väga harva. Patsiente tuleb sellest teavitada ning soovitada neil ravi ajal bromokriptiiniga mitte juhtida autot või käsitseda masinaid.

Patsiendid, kellel on esinenud somnolentsust ja/või äkilisi uinumise episoodide, ei tohi juhtida autot ja töötada masinatega (vt lõik 4.7). Lisaks sellele võib kaaluda bromokriptiini annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Impulsi kontrolli häired

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsi kontrolli häirete tekke suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud, et dopamiini agonistidega (sh bromokriptiin) ravitavatel patsientidel võivad ilmneda impulsihäirete käitumuslikud sümptomid, sealhulgas patoloogiline mängurlus, suurenenud libiido ja hüperseksuaalsus, kompulsiiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisööstud ja kompulsiiivne söömine. Selliste sümptomite tekkimisel peab kaaluma annuse vähendamist/aeglase vähendamisega ravi lõpetamist.

Parkinsonismiga patsiendid

Patsientidel, keda ravitakse bromokriptiiniga, on aeg-ajalt teatatud pleura- ja perikardi efusioonist, samuti pleura- ja kopsufibroosist ning striktiivsest perikardiidist. Seletamatute pleuro-pulmonaalsete häiretega patsiente tuleb põhjalikult uurida ja kaaluda bromokriptiinravi katkestamist.

Mõnel bromokriptiinravi saanud patsiendil, eriti pikaajalise ja suurte annustega ravi korral, on teatatud retroperitoneaalse fibroosi esinemisest. Retroperitoneaalse fibroosi kindlaks tegemiseks selle varajases

tagasipöörduvas staadiumis on soovitatav jälgida selle avaldumise nähtusid (nt seljavalu, alajäsemete turse, häired neerufunktsioonis) antud kategooria patsientidel.

Kui retroperitoneaalsed fibrootilised muutused on diagnoositud või neid kahtlustatakse, tuleb ravi bromokriptiiniga katkestada.

Lapsed ja noorukid (7...17-aastased)

Bromokriptiini ohutus ja efektiivsus lastel on tõestatud vaid prolaktinoomide ja akromegaalia näidustustel 7-aastastel ja vanematel. Samas kliiniliste kogemuste, sealhulgas turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete alusel ei ole tuvastatud erinevusi bromokriptiini taluvuses täiskasvanutel ja noorukitel või lastel. Kuigi bromokriptiini võtvatel lastel ei ole täheldatud erinevusi kõrvaltoimete profiilis, ei saa mõnedel noorematel isikutel täielikult välistada suurenenud tundlikkust, mistõttu on soovitatav, et annuse tiitrimisel lastel tuleb olla ettevaatlik.

Eakad

Bromokriptiiniga teostatud kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud piisaval hulgal üle 65-aastaseid isikuid, et kindlaks teha, kas eakate ravivastus on erinev võrreldes nooremate isikutega. Siiski on kliiniliste kogemuste, sealhulgas turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete alusel tuvastatud, et erinevused ravivastuses ja taluvuses eakamate ja nooremate patsientide vahel puuduvad.

Kuigi bromokriptiini võtvatel eakatel ei ole täheldatud erinevusi efektiivsuses ega kõrvaltoimete profiilis, ei saa mõnedel eakatel isikutel täielikult välistada suurenenud tundlikkust. Üldjuhul tuleb annuse määramisel eakale patsiendile olla ettevaatlik, alustada ravi annustamisvahemiku väikseima annusega, kuna selles patsiendirühmas esineb sagedamini maksa-, neeru- või kardiaalse funktsiooni halvenemist, kaasuvaid haigusi või teiste ravimite kasutamist.

Hoiatus abiaine kohta

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alkohol võib vähendada taluvust bromokriptiini suhtes.

Bromokriptiin on CYP3A4-le nii substraat kui ka inhibiitor (vt lõik 5.2). Nimetatud ensüümi tugevatoimeliste inhibiitorite ja/või substraatide (asooli-tüüpi seentevastased preparaadid, HIV proteaasi inhibiitorid) samaaegsel manustamisel tuleb seetõttu olla ettevaatlik.

On täheldatud, et makroliidantibootikumide nagu erütromütsiini või josamütsiini samaaegne kasutamine suurendab bromokriptiini plasmasisaldust.

Akromegaaliaga patsientide samaaegne ravi bromokriptiini ja oktreotiidiga võib põhjustada bromokriptiini plasmasisalduse suurenemist.

Kuna bromokriptiini terapeutiline toime seisneb tsentraalsete dopamiini retseptorite stimuleerimises, võivad dopamiini antagonistid, nagu antipsühhootikumid (fenotiasiinid, butürofenoonid ja tioksanteenid), aga ka metoklopramiid ja domperidoon, vähendada bromokriptiini efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse kindlaks tegemisel tuleb ravi bromokriptiiniga katkestada, välja arvatud juhul, kui esineb meditsiiniline näidustus ravi jätkamiseks. Bromokriptiini ravi katkestamise järgselt ei ole täheldatud iseeneslike abordi juhtude suurenemist. Kliinilised kogemused näitavad, et bromokriptiini manustamine raseduse ajal, ei mõjuta ebasoodsalt selle kulgu ega tulemust.

Kui rasedus tekib hüpfüüsi adenoomiga patsiendil ja ravi bromokriptiiniga on lõpetatud, on vajalik hoolikas jälgimine kogu raseduse vältel. Patsientidel, kellel ilmneb tugevalt väljendunud prolaktinoomi suurenemine,

nt peavalu või nägemisvälja kahjustus, võib olla vajalik alustada uuesti bromokriptiinraviga või teostada operatsioon.

Imetamine

Bromocriptin-Richter pärsib laktatsiooni, mistõttu ei tohi seda manustada naistele, kes soovivad oma last rinnaga toita.

Fertiilsus

Bromokriptiiniga on võimalik viljakust taastada. Viljastumisvõimelises eas naistel, kes ei soovi rasestuda, soovitatakse kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esimestel ravipäevadel võivad aeg-ajalt ilmnedä hüpotensiivsed reaktsioonid, mille tulemusel väheneb tähelepanuvõime. Seetõttu tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla eriti ettevaatlik.

Bromokriptiinravi saavatel patsientidel, kellel esinevad somnolentsus ja/või äkilise uinumise episoodid, tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega osaleks muudes tegevustes, kus nende tähelepanuhäire võib suurendada nende enda või teiste inimeste tõsise tervisekahjustuse või surma riski (nt masinate käsitlemine) enne, kui vastavad episoodid või somnolentsus on taandunud (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse alusel alustades kõige sagedamast kõrvaltoimest kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), sealhulgas üksikjuhud.

Esinemissagedus	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$	Väga harv $< 1/10\ 000$
Organsüsteemi klass				
Psühhiaatrilised häired		Segasus Psühhomotoorne agitatsioon Hallutsinatsioonid	Unetus Psühhootilised häired	Hüperseksuaalsus Suurenenud libido Patoloogiline hasartmängusõltuvus Kompulsiivne rahakulutamine või ostlemine Liigsöömissööstud Kompulsiivne söömine
Närvisüsteemi häired	Peavalu Uimasus Pearinglus	Düskineesia	Somnolentsus Paresteesia	Liigne uimasus päeval ajal Äkiline uinumine
Silma kahjustused			Nägemishäire Ähmane nägemine	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus	
Südame häired			Perikardi efusioon Konstriktiivne perikardiit Tahhükardia Bradükardia Arütmia	Kardiaalne valvulopaatia (kaasa arvatud regurgitatsioon) ja sellega seotud häired (perikardiit ja perikardi efusioon) Südameklapi fibroos
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Ortostaatiline		Pöörduv sõrmede ja varvaste kahvatus, mis

		hüpotensioon (võib väga harva põhjustada minestust)		tekib külmetamise tõttu (eriti patsientidel, kellel esineb anamneesis Raynaud' fenomen)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus		Pleuraefusioon Pleurafibroos Kopsufibroos Pleuriit Düspnoe	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhukinnisus Oksendamine	Suukuivus	Retroperitoneaalne fibroos Seedetrakti verejooks Seedetrakti haavand Kõhuvalu Kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergilised nahareaktsioonid Juuste väljalangemine		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Jalakrambid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	Perifeerne ödeem	Sündroom, mis sarnaneb neuroleptilisele maliigsele sündroomile bromokriptiini võtmise järsul katkestamisel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Bromokriptiini kasutamist sünnitusjärgse füsioloogilise laktatsiooni pärssimiseks on harva seostatud hüpertensiooni, müokardiinfarkti, krampihoogude, insuldi või psüühiliste häirete esinemisega (vt lõik 4.4).

Impulsi kontrolli häired

Dopamiini agonistidega (sh Bromocriptin-Richter) ravitaval patsientidel võivad ilmneda patoloogiline mägurlus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisööstud ja kompulsivne söömine (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Surmaga lõppenud üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Maksimaalne üksikannus, mida seni teadaolevalt on manustatud, on 325 mg. Täheldatud sümptomiteks olid iiveldus, oksendamine, pearinglus, hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon, tahhükardia, uimasus, somnolentsus, letargia ja hallutsinatsioonid.

Üksikjuhtudel on teatatud lastest, kes on kogemata manustanud bromokriptiini. Kõrvaltoimetenähtude teavitati oksendamise, somnolentsuse ja palaviku tekkest. Patsiendid paranesid kas iseeneslikult mõne tunni jooksul või pärast vastavat ravi.

Üleannustamise ravi

Üleannustamise korral on soovitatav manustada aktiivsütt ning väga hiljutise suukaudse manustamise järgselt võib kaaluda maoloputuse tegemist. Ägeda intoksikatsiooni ravi on sümptomaatiline.

Metoklopramiidi manustamine võib olla näidustatud emeesi või hallutsinatsioonide raviks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm:

Teised günekoloogias kasutatavad ained, prolaktiini inhibiitor, ATC-kood: G02CB01

Parkinsonismivastased ained, dopamiini agonistid, ATC-kood: N04BC01

Bromokriptiin inhibeerib prolaktiini sekretsiooni ja stimuleerib dopamiini retseptoreid. Bromokriptiini manustatakse endokrinoloogilistel kui neurooloogilistel näidustustel. Farmakoloogilised omadused on eraldi välja toodud iga näidustuse korral.

Endokrinoloogilised omadused

Bromokriptiin inhibeerib hüpofüüsi eessagara hormooni, prolaktiini, sekretsiooni ning ei mõjuta seejuures teiste hüpofüüsi hormoonide normaalset taset. Siiski vähendab bromokriptiin akromegaaliaga patsientidel kasvuhormooni suurenenud sisaldust veres. Need toimed tulenevad dopamiini retseptorite stimulatsioonist.

Sünnitusjärgsel perioodil on prolaktiin vajalik sünnitusjärgse imetamisvõime alustamiseks ja säilitamiseks. Muul ajal võib prolaktiini suurenenud sekretsioon põhjustada patoloogilist laktatsiooni (galaktorröa) ja/või ovulatsiooni- ja menstruaaltsüklihäireid.

Prolaktiini sekretsiooni spetsiifilist inhibiitorit bromokriptiini võib kasutada füsioloogilise laktatsiooni vältimiseks või pärssimiseks, samuti võib seda kasutada prolaktiini indutseeritud patoloogiliste seisundite raviks. Amenorröa ja/või anovulatsiooni (koos galaktorröaga või ilma) korral, on bromokriptiini võimalik kasutada menstruaaltsükli ja ovulatsiooni taastamiseks.

Bromokriptiini kasutamisel ei ole vajalik kasutada tavapäraseid laktatsiooni pärssivaid meetmeid nagu vedeliku tarbimise vähendamine. Lisaks ei mõjuta bromokriptiin sünnitusjärgset emaka involutsiooni ning ei suurenda trombemboolia riski.

On täheldatud, et bromokriptiin pidurdab prolaktiini sekreteerivate adenoomide (prolaktinoomide) kasvu või vähendab nende suurust.

Eraldiseivana kasvuhormooni ja prolaktiini sisalduse langusest veres, avaldab bromokriptiin akromegaaliaga patsientidele kasulikku toimet kliinilistele sümptomitele ja glükoositaluvusele.

Taastades normaalse luteaalhormooni (LH) sekretsiooni mustri, parandab bromokriptiin polütsüstiliste munasarjade sündroomi kliinilisi sümptomeid.

Neurooloogilised omadused

Endokrinoloogilistel näidustustel kasutatavatest annustest suuremate annuste kasutamisel, on bromokriptiin oma dopaminergilisest toimest tulenevalt efektiivne Parkinsoni tõve ravis, mida iseloomustab spetsiifilise nigrostrialse dopamiini puudus. Bromokriptiinist tingitud dopamiini retseptorite stimulatsioon taastab selle seisundi korral neurokeemilise tasakaalu striatumis.

Kliiniliselt parandab bromokriptiin treemorit, rigiidsust, bradükineesiat ja teisi Parkinsoni sümptomeid haiguse kõikides staadiumites. Tavaliselt kestab terapeutiline toime aastaid (siiani on headest tulemustest teatatud patsientidel, keda on ravitud kuni 8 aastat). Bromokriptiini võib manustada kas monoteerapiana või kombinatsioonis teiste parkinsonismivastaste ravimitega nii haiguse varajases kui ka kaugemalearenenud staadiumis.

Koos levodopaga kasutamise tulemusel suurenevad parkinsonismivastased toimed, võimaldades vähendada levodopa annust. Bromokriptiinist saadav kasu on eelkõige oluline levodopat saavate patsientide puhul, kelle ravivastus on halvenenud või on tekkinud komplikatsioonid nagu ebatavalised tahtmatud liigutused

(koreoatootiline düskineesia ja/või valulik düstoonia), toime lõpu tajumine, “on-off” fenomen.

Bromokriptiin parandab ka depressiooni sümptomaatikat, mida on parkinsonismiga patsientidel sageli täheldatud. See tuleneb bromokriptiini depressioonivastastest omadustest, mida on tõestatud kontrollitud uuringutes mitte-parkinsonismiga patsientidel, kellel esines endogeenne või psühhogeeniline depressioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub bromokriptiin hästi. Tablettide või kapslite kasutamisel tervetel vabatahtlikel oli imendumise poolväärtusaeg 0,2...0,5 tundi ja bromokriptiini maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati 1...3 tunniga. 5 mg bromokriptiini suukaudse manustamise korral saavutati C_{max} 0,465 ng/ml.

Jaotumine

Seonduvus plasmavalkudega on 96%. Prolaktiinisaldust vähendav toime ilmneb 1 kuni 2 tunni jooksul pärast manustamist, saavutab maksimumi rohkem kui 80% ulatuses umbes 5...10 tunni jooksul ning püsib maksimumi lähedal 8 kuni 12 tundi.

Biotransformatsioon

Bromokriptiin allub olulisele biotransformatsioonile esmase maksapassaaži käigus, millele viitab keeruline metaboliitide profiil ning bromokriptiini peaaegu täielik puudumine uriinis ja väljaheites. See näitab kõrget afiinsust CYP3A suhtes ja peamiseks metabolismiteeks on tsüklopeptiidrühma proliinringi hüdroksüülimine. Seetõttu võib oodata, et CYP3A4 inhibiitorid ja/või tugevad substraadid inhibeerivad bromokriptiini kliirensit ja viivad selle sisalduse suurenemisele. Bromokriptiin on ka ise CYP3A4 tugev inhibiitor, arvatud IC_{50} väärtusega 1,69 μ M. Arvestades vaba bromokriptiini väikest plasmasisaldust terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole siiski oodata olulist mõju mõne teise CYP3A4 poolt metaboliseeritava ravimi kliirensile.

Eritumine

Ravimi eliminatsioon plasmast toimub kahefaasiliselt, terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 15 tundi (vahemik 8...20 tundi). Ravim ja tema metaboliidid metaboliseeritakse peaaegu täielikult maksas, vaid 6% eritatakse neerude kaudu.

Patsientide erirühmad

Puuduvad tõendid, et vanus mõjutab otseselt bromokriptiini farmakokineetilisi omadusi ja taluvust. Siiski, võib kahjustunud maksafunktsiooniga patsientidel eliminatsiooni aeglustumine viia plasmasisalduse suurenemiseni ja see võib nõuda annuse kohandamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutse toksilisuse uuring

WISTAR/Hani liini rotid said 50 mg/kg, 500 mg/kg ja 2000 mg/kg annuseid. Ilmnesid annusest sõltuvad kliinilised sümptomid nagu nõrkus, suletud silmad, sagris karv, varvastel kõndimine, uriinipidamatus, düspnoe ja kehakaalu vähenemine. Ehkki kerged ja mööduvad sümptomid tekkisid rottidel juba ühekordse annuse 50 mg/kg manustamisel, oli ka suurim manustatud annus 2000 mg/kg väiksem kui LD_{50} väärtus. Keskmise annuse (500 mg/kg) korral ei surnud ükski katseloom.

Lati:OF1 hiiri raviti bromokriptiini 50 mg/kg, 500 mg/kg ja 2000 mg/kg annustega. Bromokriptiin ei avaldanud toksilisi toimeid hiirtel, annust 500 mg/kg taluti endiselt ning ühekordne suukaudne annus 2000 mg/kg oli väiksem kui LD_{50} väärtus.

Wobe hagiattel viidi läbi esmane annuse diapasooni leidmise uuring ja ägeda toksilisuse uuring. Annuse diapasooni leidmise uuringus koerad, kes said bromokriptiini ühekordses annuses 500 mg/kg, 1000 mg/kg ja 2000 mg/kg, oksendasid, neil tekkis süljevoolus ning nad kaotasid söögiisu. Kahel juhul leiti oksemassidest manustatud ravimit.

Bromokriptiin ei põhjustanud surma, kui seda manustati Wobe hagiijatele annustes 10 mg/kg, 100 mg/kg ja 1000 mg/kg. Oksendamine, süljevoolus, värisemine ja isukaotus ilmsid igas annuserühmas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

veevaba kolloidne ränidioksiid
magneesiumstearaat
talk
povidoon
maisitärklis
mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 tabletti 10 ml klaastuubis (kinnipitseeritud korgi ja põrutust summutava inkrustatsiooniga) pappkarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

078594

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2019