

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bromocriptin-Richter 2,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine: Iga 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“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Laktatsiooni pärssimine

Laktatsiooni ärahoidmine või pärssimine sünnitusjärgsel perioodil, kui see on meditsiiniliselt näidustatud (nt üsasise 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 (koos galaktorröaga ja/või ilma) ravi meestel ja naistel.

Viljatus

Hüperprolaktineemilise või mittehüperprolaktineemilise viljatuse ravi.

Prolaktinoomid

Bromocriptin-Richter võib olla esmavaliku ravimiks makroadenoomide korral ning alternatiiviks kirurgilisele ravile (transsfenoidaalne hüpofüsektoomia) mikroadenoomidega patsientidel.

Akromegaalia

Bromokriptiin on sobiv lisand kirurgilisele ja/või kiiritusravile vähendamaks akromegaaliaga patsientidel kasvuhormooni sisaldust süsteemses vereringes.

Parkinsoni tõbi

Idiopaatilise Parkinsoni tõve ravis on bromokriptiini kasutatud nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis levodopaga nii varem ravimata kui ka *on-off*-fluktuatsioonidega patsientidel. Ravist on oodata kasu eelkõige neil patsientidel, kes ei reageeri ravile levodopaga või ei talu seda, aga ka neil, kelle ravivastus levodopale on vähenenud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enamiku näidustuste puhul saavutatakse ravimi optimaalne toime minimaalsete kõrvaltoimete juures bromokriptiini annuse järkjärgulisel suurendamisel.

Bromokriptiini *maksimaalne ööpäevane annus on 30 mg/ööpäevas*.

Soovitav annustamisskeem on järgmine

Algannus on 1,25 mg öhtul enne magamaminekut, mida 2...3 päeva pärast suurendatakse annuseni 2,5 mg enne magamaminekut. Seejärel võib annust 1,25 mg kaupa iga 2...3 päeva tagant suurendada, kuni jõutakse ööpäevase annuseni 2 x 2,5 mg. Edasisel annuse suurendamisel (kui selleks on vajadus) tuleb järgida samu juhiseid.

Laktatsiooni ärahoidmine

2,5 mg sünnituse päeval, seejärel 14 päeva vältel 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Sellel näidustusel ei ole vaja bromokriptiini manustada annust järk-järgult suurendades.

Laktatsiooni pärssimine

2,5 mg esimesel päeval, seejärel suurendatakse annust 2...3 päeva pärast annuseni 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Ravi jätkatakse 14 päeva vältel. Sellel näidustusel ei ole vaja bromokriptiini manustada annust järk-järgult suurendades.

Galaktorröa sündroomid / viljatus

Alusta bromokriptiiniga järk-järgult vastavalt soovituslikule skeemile.

Enamikule hüperprolaktineemiaga patsientidest on piisavaks annuseks 7,5 mg ööpäevas (mida manustatakse üksikannusteks jaotatuna), aga on kasutatud ka annuseid kuni 30 mg ööpäevas. Viljatutel patsientidel, kelle seerumi prolaktiinisaldus ei ole suurenenud, on tavaline annus 2,5 mg kaks korda ööpäevas.

Prolaktinoomid

Alusta bromokriptiiniga järk-järgult vastavalt soovituslikule skeemile. Pärast seda, kui on saavutatud ööpäevane annus 2,5 mg, võidakse annust suurendada 2,5 mg kaupa iga 2...3 päeva tagant järgmise skeemi järgi: 2,5 mg iga 8 tunni järel, 2,5 mg iga 6 tunni järel või 5 mg iga 6 tunni järel. Maksimaalne annus on 30 mg ööpäevas.

Akromegaalia

Alusta bromokriptiiniga järk-järgult vastavalt soovituslikule skeemile. Pärast seda kui on saavutatud ööpäevane annus 2,5 mg, võidakse annust suurendada 2,5 mg kaupa iga 2...3 päeva tagant 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

Alusta bromokriptiiniga järk-järgult vastavalt järgmisele skeemile:

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

Seejärel võib annust suurendada 2,5 mg kaupa iga 3...14 päeva tagant, sõltuvalt patsiendi ravivastusest. Annuse suurendamine võib jätkuda kuni optimaalne annus on saavutatud; tavaliselt on see 10...30 mg ööpäevas. Samal ajal võib järk-järgult vähendada levodopa annust, kuni optimaalne tasakaal on saavutatud.

Lapsed

Bromokriptiini ei soovitata alla 15-aastastele lastele, kuna puuduvad piisavad ohutuse ja efektiivsuseandmed.

Eakad

Puuduvad tõendid, et bromokriptiin omaks erilist riski kasutamisel eakatel.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib ravimi aeglasem eliminatsioon põhjustada ravimi plasmasisalduse suurenemist, mistõttu võib neil patsientidel olla vajalik annuse kohandamine.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

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

Bromocriptin-Richter'i kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kellel on ravimata hüpertensioon, rasedusaegsed hüpertensiivsed häired (sealhulgas eklampsia või rasedusest tingitud hüpertensioon), hüpertensioon vahetus või varases sünnitusjärgses perioodis. Ravi kohta raseduse ajal vt. lõik 4.6.

Essentsiaalne või perekondlik treemor.

Huntingtoni korea.

Bromocriptin-Richter'i kasutamine laktatsiooni pärssimiseks või muudel mitteeluohutlikel näidustustel on vastunäidustatud südame isheemiatõve või muude tõsiste südame-veresoonkonna haigustega patsientidel või tõsiste psüühiliste haiguste sümptomite korral või nende esinemisel anamneesis. Makroadenoomi raviks võivad nimetatud haigusseisunditega patsiendid võtta Bromocriptin-Richter'it üksnes juhul, kui ravist oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud (vt lõik 4.4).

Pikaajaline ravi Bromocriptin-Richter'iga on vastunäidustatud kardiaalse valvulopaatia tunnuste korral diagnoosituna ravielselt ehk kardioagraafial.

Ehki puuduvad kindlad andmed bromokriptiini ja teiste ergotamiini alkaloidide koostoime kohta, ei ole nende samaaegne kasutamine varases sünnitusjärgses perioodis soovitatav (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperprolaktineemia võib olla idiopaatiline või ravimitest tingitud, samuti võib see tekkida hüpotaalamuse või hüpofüüsi haiguste korral. Alati tuleb arvestada võimalusega, et hüperprolaktineemiaga patsiendil võib olla tegemist hüpofüüsi kasvajaga ning sellised haiged tuleb suunata vastava ala spetsialisti poole põhjalikele uuringutele. Bromokriptiin vähendab hüpofüüsi kasvajaga patsientidel efektiivselt seerumi prolaktiinisaldust, aga kiiritus- või kirurgiline ravi võib akromegaaliaga patsientide puhul vaatamata bromokriptiini kasutamisele siiski vajalikuks osutada.

Tõsiste kardiovaskulaarsete või psüühiliste häiretega patsiendid, võivad kasutada Bromocriptin-Richter'it makroadenoomide raviks ainult siis, kui oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud (vt lõik 4.3).

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 neerupealiste 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 makroprolaktinoomile iseloomulik tüsistus. Efektiivse ravi korral bromokriptiiniga väheheeb hüperprolaktineemia ning sageli taandub ka nägemishäire. Mõnedel patsientidel võib vaatamata normaliseerunud prolaktiinitasemele 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 esinenud tserebrospinaalvedeliku eritumist nina kaudu. Olemasolevatele andmetele tuginedes on selle põhjuseks ilmselt invasiivsete kasvajate mõõtmete vähenemine.

Kui adenoomiga patsient rasestub pärast bromokriptiini manustamist, on hoolikas jälgimine kohustuslik. Prolaktiini sekreteerivad adenoomid võivad raseduse ajal suureneda. Bromokriptiinravi tulemusena võivad kasvaja mõõtmed väheneda ja nägemisvälja defektid kiirelt paraneda. Tõsistel juhtudel võib nägemisnärv või teiste kraniaalnärvide kompressiooni tõttu hüpofüüsi erakorraline kirurgiline operatsioon siiski hädavajalikuks osutada.

Naistel, kes põevad prolaktiiniga seotud viljakuse häireid võib ravi tulemusena Bromocriptin-Richter'iga ovulatsioon taastuda. Patsientidele, kes ei soovi rasestuda, tuleb soovitada tõhusat rasestumisvastast meetodit. Siiski, suukaudsed rasestumisvastased preparaadid suurendavad teadaolevalt seerumi prolaktiinisaldust. Kui viljakas eas naist ravitakse Bromocriptin-Richter'iga hüperprolaktineemiaga mitteseotud seisundite raviks, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust, et vältida seerumi prolaktiinisalduse vähenemist alla normväärtuse, kuna see võib häirida kollakeha funktsiooni.

Naistele, kes saavad bromokriptiini pika aja vältel, tuleb teha günekoloogilisi läbivaatusi (sealhulgas tsütoloogilist uuringut). Postmenopausis naistele soovitatakse günekoloogilist läbivaatust iga 6 kuu järel ja viljakas eas naistele üks kord aastas.

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

Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, keda ravitakse samaaegselt (või on hiljuti ravitud) preparaatidega, mis võivad mõjutada vererõhku. Ehkki puuduvad kindlad andmed bromokriptiini ja teiste ergotamiini alkaloidide (sealhulgas ergometriini või metüülargometriini) 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, krampid, insult või psüühilised häired. Mõnedel patsientidel eelnes krampidele või insuldile tugev peavalu ja/või mööduvad nägemishäired. Vererõhku tuleb hoolikalt kontrollida, eriti ravi esimestel päevadel. Hüpertensiooni, 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 vaaadata.

Kuna (eriti ravi esimestel päevadel) võivad aeg-ajalt ilmned 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 võimalikust kõrvaltoimest teavitada ning soovitada neil olla ravi ajal bromokriptiiniga ettevaatlik autojuhtimisel või

masinatega töötamisel. Patsiendid, kellel on esinenud somnolentsust ja/või äkilisi uinumise episoode, peavad autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduma (vt lõik 4.7). Lisaks sellele võib kaaluda bromokriptiini annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Üksikjuhtudel on teatatud seedetrakti verejooksust ja maohaavandist Bromocriptin-Richter'i kasutajate hulgas. Sellisel juhul tuleb ravi Bromocriptin-Richter'iga lõpetada. Peptilise haavandi anamneesiga patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Akromegaaliaga patsientide puhul, kellel on anamneesis maohaavand, tuleb võimaluse korral eelistada muid ravimeetodeid. Kui ravi bromokriptiiniga on siiski hädavajalik, tuleb patsiendil soovitada kohe teatada ükskõik millisesest ravi ajal tekkinud seedetrakti kõrvaltoimest.

Ettevaatlik tuleb olla, kui bromokriptiini manustatakse suurtes annustes (nt parkinsonismi korral) psühhootiliste häirete või tõsise südame-veresoonkonna haiguse anamneesiga patsientidele.

Impulsihäired:

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

Bromokriptiini pikaajalisel ja suurtes annustes kasutamisel suureneb fibroosi tekke risk.

Patsientidel, keda ravitakse bromokriptiiniga on aeg-ajalt teatatud pleura- ja perikardi efusioonist, samuti pleura- ja kopsufibroosist ning konstriktiivsest perikardiidist, seda peamiselt pikaajalise ravi ja ravimi suurte annuste kasutamise korral. Seletamatute pleuro-pulmonaalsete häiretega patsiente tuleb põhjalikult uurida ja kaaluda bromokriptiin-ravi katkestamist.

Harvemini, samuti bromokriptiini kasutamisel pikaajaliselt ja suurtes annustes, on teatatud retroperitoneaalse fibroosi esinemisest. Retroperitoneaalse fibroosi kindlaks tegemiseks selle varajases tagasipöördavas staadiumis on soovitatav, et jälgitakse patsiendi sümptomeid (nt seljavalu, alajäsemete turse, häired neerufunktsioonis).

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

Patsientidel, keda raviti ergotamiini derivaatidest dopamiini agonistidega Parkinsoni tõve tõttu, on teatatud südameklappide kahjustustest.

Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, laktoositalumatusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alkohol võib vähendada BROMOCRIPTIN-RICHTER'i talutavust.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad samaaegselt (või on hiljuti saanud) ravi vererõhku mõjutavate ravimitega.

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.

Ehkki puuduvad kindlad andmed bromokriptiini ja teiste ergotamiini alkaloidide koostoime kohta, ei ole nende samaaegne kasutamine varases sünnitusjärgses perioodis soovitatav (vt lõik 4.4).

Erütromütsiini, teiste makroliidantibiootikumide või oktreotiidi samaaegne kasutamine võib suurendada bromokriptiini plasmasisaldust.

Dopamiini antagonistid, nagu antipsühhootikumid (fenotiasiinid, butürofenoonid ja tioksanteenid), võivad vähendada bromokriptiini prolaktiinisaldust langetavat ja parkinsonismivastast toimet. Metoklopramiid ja domperidoon võivad vähendada prolaktiinisaldust langetavat toimet.

Sümpatomimeetiliste ravimite (näiteks fenüülpropanoolamiin, isometepteen) kasutamisel samaaegselt bromokriptiiniga toksilisuse risk suureneb.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasestumisel on soovitatav lõpetada ravi bromokriptiiniga kohe pärast esimest ärajäänud menstruatsiooni. Hüpfüüsi adenoomiga rasedaid patsiente tuleb pärast ravi lõpetamist kogu raseduse vältel hoolikalt jälgida (sealhulgas korduvalt kontrollida nägemisvälju).

Kui prolaktinoom hakkab kiiresti suurenema, tuleb uuesti alustada ravi bromokriptiiniga. Varasem kogemus rasedate ravimisel bromokriptiiniga on näidanud, et bromokriptiini kasutamine ei ole seotud aborti, enneaegse sünnituse ega kaasasündinud väärarendite riski suurenemisega. Kogutud tõendid viitavad teratogeense ja embrüotoksilise toime puudumisele bromokriptiinil.

Imetamine

Et Bromocriptin-Richter pärsib laktatsiooni, ei tohi seda manustada naistele, kes soovivad oma last rinnaga toita. Bromokriptiin eritub rinnapiima ja seetõttu ei soovitata seda preparaati rinnaga toitmise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esimestel ravipäevadel võivad ilmneda hüpotensioon, nägemishäired ja peapööritus, seetõttu tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel olla eriti ettevaatlik.

Patsiente, kellel esinevad somnolentsus ja/või äkilise uinumise episoodid, tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega osaleks muudes tegevustes, kus nende tähelepanuhäire võib ohustada neid ennast või teisi inimesi (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Esimestel ravipäevadel võivad ilmneda iiveldus, oksendamine, isutus, peavalu, peapööritus ja väsimus; siiski tavaliselt ei nõua need reaktsioonid ravi katkestamist bromokriptiiniga.

Vajadusel võib esialgu tekkivat iiveldust ja/või oksendamist vähendada võttes Bromocriptin-Richter'it söögi ajal ning kasutades mõne päeva vältel perifeerseid dopamiini antagonistide (nagu domperidoon) vähemalt üks tund enne Bromocriptin-Richter'i manustamist.

Kõrvaltoimete tekkeriski võib vähendada annuse järkjärgulise suurendamisega ning võttes bromokriptiin tablette söögi ajal. Vajadusel võib ööpäevast annust vähendada ning jätkata mõne päeva vältel ravi vähendatud annusega. Pärast kõrvaltoimete möödumist võib üritada annust uuesti suurendada.

Bromokriptiin võib põhjustada posturaalset hüpotensiooni ja seetõttu tuleb ambulatoorsetel patsientidel vererõhku kontrollida istuvas asendis.

Sagedus → Organsüsteemi klass ↓	Sage ≥1/100, <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000, <1/100	Harv ≥1/10000, <1/1000	Väga harv <1/10000
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus			Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Segasus Hallutsinatsioonid	Unetus Psühhootilised häired	Hüperseksuaalsus Suurenenud libido Patoloogiline hasartmängusõltuvus
Närvisüsteemi häired	Peavalu Uimasus	Peapööritus Düskineesia Psühhomotoorne agitatsioon	Somnolentsus Paresteesia	Tserebrovaskulaarne sündmus Pahaloomuline neuroloogiline sündroom* Äkiline uinumine Tserebrospinaalvedeliku eritumine nina kaudu
Silma kahjustused				Nägemishäire Ähmane nägemine
Südame häired			Tahhükardia Bradükardia Arütmia	Müokardiinfarkt Kardiaalne valvulopaatia(kaasa arvatud regurgitatsioon) ja sellega seotud häired (perikardiit ja perikardi efusioon)
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon		Hüpertensioon Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus		Pleuraefusioon Pleuraefibroos Kopsufibroos Pleuriit Düspnoe	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhukinnisus	Suukuivus Oksendamine	Retroperitoneaalne fibroos Seedetrakti verejooks Seedetrakti haavand	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Allergilised nahareaktsioonid Allergiline dermatiit Juuste väljalangemine		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Jalakrambid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	Perifeerne ödeem	
Kõrva ja labürindi			Tinnitus	

kahjustused				
-------------	--	--	--	--

* - bromokriptiini võõrutussündroom

Maksatsirroosi ja portosüsteemse entsefalopaatiaga patsientidel võib ilmneda hüponatreemia.

Pikaajalise ravi käigus on aeg-ajalt teatatud külma indutseeritud pöörduvast sõrmede ja varvaste kahvatuses, seda eelkõige Raynaud' sündroomi anamneesiga patsientidel.

Parkinsonismiga haigetel võivad suurte annuste kasutamisel ilmneda somnolentsus, hallutsinatsioonid, segasus, nägemishäired, suukuivus, jalakrambid ja retroperitoneaalne fibroos (vt lõik 4.4). Kõik need kõrvaltoimed on annusest sõltuvad.

Äärmiselt harvadel juhtudel (naistel, keda raviti bromokriptiiniga varases sünnitusjärgses perioodis laktatsiooni ärahoidmiseks) on teatatud sellistest tõsistest kõrvaltoimetest nagu hüpertensioon, müokardiinfarkt või insult, kuigi nende põhjuslik seos ei ole selge. Mõnedel patsientidel eelnesid insultide tugev peavalu ja/või mööduvad nägemishäired.

Väga harva võib bromokriptiin põhjustada äkilist uinumist päevasel ajal.

Dopamiini agonistidega (sh Bromocriptin-Richter) ravitaval patsientidel võivad ilmneda patoloogiline mägurlus, suurenenud libiido, hüperseksuaalsus, kompulsiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömisõõstud ja kompulsiivne 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

Bromokriptiini üleannustamisel tekivad tõenäoliselt dopaminergiliste retseptorite liigse stimulatsiooni sümptomid ja nedeks võivad olla oksendamine, iiveldus, hüpotensioon, hallutsinatsioonid ja segasus. Kasutada tuleb üldisi toetavaid meetmeid, et eemaldada seedetraktist veel imendumata ravim ja vajadusel säilitada vererõhku.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Prolaktiini sekretsiooni hüpofüüsis kontrollivad dopaminergilised neuronid, mis on osa nn tuberoinfundibulaarsetest ja tuberohüpofüseaalsetest dopaminergilistest juhteteedest. Dopamiini D-2 tüüpi retseptorid, mis osalevad prolaktiini sekretsiooni regulatsioonis, paiknevad hüpofüüsi eesosas asuvates prolaktiini sekreteerivates rakkudes ja vastusena retseptori agonistidele pärsivad nad prolaktiini vabanemist.

Bromokriptiin toimib hüpotaalamuses ja hüpofüüsis dopamiini retseptorite agonistina, mis vähendab prolaktiini suurenenud sekretsiooni, taastab normaalse menstruatsioonitsükli ning kõrvaldab hüperprolaktineemiast tingitud viljakuse häired. Samuti hoiab bromokriptiin ära või pärsib laktatsiooni. Akromegaaliaga patsientidel vähendab bromokriptiin kasvuhormooni suurenenud sisaldust veres, mis avaldab soodsat toimet akromegaalia sümptomitele ja glükoositaluvusele.

Üks peamine ülenev dopaminergiline juhtetee ajus on nigostriaalne dopaminergiline juhtetee, mis saab alguse *substantia nigra (pars compacta)*'st ning innerveerib tihedalt basaalganglione (*nucleus caudatus, putamen* ja *globus pallidus*). See dopaminergiline süsteem osaleb mõlemat tüüpi dopamiini retseptorite (st D-1 ja D-2 retseptorite) vahendusel (ekstrapüramidaalsete) mootorsete funktsioonide kontrollimises. Tänu oma dopaminergilisele toimele soodustab bromokriptiin endogeense dopamiini vabanemist veel funktsioneerivatest presünaptilistest nigrostriaalsetest neuronitest, stimuleerides samal ajal selektiivselt ka postsünaptilisi neuroneid. Seetõttu on bromokriptiin tõhus ka Parkinsoni tõve ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imetumine, jaotumine, eritumine

Pärast suukaudset manustamist imendub bromokriptiin seedetraktist kiiresti ja täielikult. Bromokriptiin ja tema metaboliidid metaboliseeritakse maksas ja elimineeritakse koos väljaheitega; ainult 6% eritatakse uriiniga. Seonduvus plasmavalkudega küündib 96%-ni. Maksimaalne plasmasisaldus saavutatakse 1 kuni 3 tunniga. Prolaktiinisaldust vähendav toime ilmneb 1 kuni 2 tundi pärast sissevõtmist, saavutab maksimumi umbes 5 tunni pärast ning kestab 8 kuni 12 tundi. Bromokriptiini eliminatsioon plasmast toimub kahefaasiliselt, terminaalse poolväärtusajaga umbes 15 tundi. Vanus ei mõjuta otseselt bromokriptiini farmakokineetilisi omadusi. Siiski, kahjustunud maksafunktsiooniga patsientidel võib eliminatsiooni aeglustumine viia plasmasisalduse suurenemiseni ja see võib nõuda annuse kohandamist.

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 IC₅₀ väärtusega 1,69 µM. Arvestades vaba bromokriptiini väikest plasmasisaldust terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole siiski oodata olulist mõju mõne teise CYP3A4 poolt metaboliseeritava ravimi kliirensile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutse toksilisuse uuringus said WISTAR/Hani liini rotid 50 mg/kg, 500 mg/kg ja 2000 mg/kg annuseid. Imnesid 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 LD₅₀ 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 LD₅₀ väärtus.

Wobe hagijatel 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 hagijatele annustes 10 mg/kg, 100 mg/kg ja 1000 mg/kg. Oksendamine, süljevoolus, värisemine ja isukaotus ilmnisid 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 sisepakend väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 tabletti 10 ml klaastuubis (kinnipitseeritud korki 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

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015