SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDOCRIPTINE
2,5 mg, tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg bromokriptínu (vo forme bromokriptíniummesilátu).

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.
Jedna tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta
Biele guľaté tablety so skosenými hranami, na jednej strane s deliacou ryhou, na druhej strane hladké.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba hyperprolaktinémie u mužov s hypogonadizmom a/alebo galaktoreou u mužov alebo žien
- Liečba infertilných žien s dokázateľnou hyperprolaktinémiou alebo bez nej
- Liečba pacientov s adenómami vylučujúcimi prolaktín, liečba makroadenómov ako alternatívna liečba chirurgického zásahu u pacientov s mikroadenómami
- Liečba cyklických benígnych ochorení prsníkov a cyklických významných bolestí prsníkov
- Liečba cyklických menštruačných porúch, predovšetkým s prsníkovou symptomatológiou a liečba symptómov pri predmenštruačnom syndróme
- Ako doplnok chirurgickej liečby a/alebo rádioterapie na zníženie hladín cirkulujúceho rastového hormónu v liečbe pacientov s akromegáliou
- Liečba idiopatickej Parkinsonovej choroby v kombinácii s levodopou alebo bez nej
- Zabránenie alebo útlm fyziologickej laktácie po pôrode iba pokiaľ je to medicínsky indikované (ako je prípad úmrtia plodu počas pôrodu, úmrtie novorodenca, infekcie HIV u matky)

Bromokriptín sa neodporúča na rutinný útlm laktácie alebo na zmiernenie príznakov bolesti a zdurenia po pôrode, ktoré možno primerane liečiť nefarmakologickým zákrokom (ako je spevnenie prsníkov, aplikácia ľadu) a/alebo bežnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Maximálna dávka je 30 mg/deň.
Vzhľadom k rozdielnym indikáciám sú rozdielne aj odporúčané schémy dávkovania. Bez ohľadu na konečnú dávku, sa na dosiahnutie optimálnej odpovede, pri minimálnych nežiaducich účinkoch,

odporúča postupné zvyšovanie dávky bromokriptínu. Úvodná dávka sa má podávať večer. Následne sa má dávka zvyšovať o 1,25 mg až 2,5 mg v oddelených dávkach, a to v dvoj až trojdňových intervaloch, až kým sa nedosiahne dávka 2,5 mg dvakrát denne. V prípade potreby sa má ďalšie zvyšovanie dávok robiť rovnakým spôsobom.

Dospelí
Útlm laktácie: začiatočná dávka je 1,25 mg pri raňajkách a pri večeri, potom 14 dní 2,5 mg dvakrát denne. K zabráneniu začiatku laktácie sa liečba začína v priebehu niekoľkých hodín po pôrode alebo potrate (nie pred stabilizáciou vitálnych funkcií). Po vynechaní lieku sa môže za 2 – -3 dni objaviť mierna sekrécia mlieka, ktorú možno zastaviť opätovným nasadením týchto dávok po dobu ďalšieho týždňa.

Mužský hypogonadizmus: 1,25 mg dvakrát alebo trikrát denne, postupne zvyšujeme na 5 – 10 mg denne.

Poruchy menštruačného cyklu / infertilita: 1,25 mg dvakrát alebo trikrát denne, ak nestačí táto dávka, postupne sa zvyšuje na 2,5 mg dvakrát alebo trikrát denne. V liečbe sa pokračuje až do normalizácie menštruačného cyklu a/alebo až do obnovy ovulácie. Ak je nutné, môže sa v liečbe pokračovať niekoľko cyklov, aby sa predišlo recidívam.

Predmenštruačný syndróm: liečba sa začína 14. deň cyklu dávkou 1,25 mg denne, potom sa dávka postupne zvyšuje o 1,25 mg denne až na 2,5 mg dvakrát denne, kým sa nedostaví menštruácia.

Prolaktinómy: 1,25 mg dvakrát alebo trikrát denne, dávka sa potom môže postupne zvyšovať o 2,5 mg v dvoj až trojdňových intervaloch na niekoľko tabliet tak, aby sa udržali plazmatické hladiny prolaktínu na primerane zníženej úrovni.
Benígne ochorenia prsníkov: 1,25 mg dvakrát alebo trikrát denne, postupne zvyšujeme na 5 – 7,5 mg denne.

Akromegália: 1,25 mg dvakrát alebo trikrát denne, neskôr podľa klinickej odpovede a vedľajších účinkov zvyšujeme dávku postupne na 10 – 20 mg denne v 4 dávkach (vyššia dávka večer alebo pri jedle).

Parkinsonova choroba: začatie liečby tak, ako je uvedené v tabuľke:

1. týždeň	1,25 mg večer
2. týždeň	2,5 mg večer
3. týždeň	2,5 mg dvakrát denne
4. týždeň	2,5 mg trikrát denne
Následne	Trikrát denne, vzostup o 2,5 mg každé tri až štyri dny, podľa odpovede pacienta. Pokračuje sa, kým sa nedosiahne optimálna dávka, čo je zvyčajne dávka medzi 10 mg až 30 mg denne. U pacientov, ktorí súčasne užívajú levodopu, môže byť dávka bromokriptínu nižšia.

Pediatrická populácia
Bromokriptín nie je určený pre deti do 15 rokov.

Starší pacienti
Bez špeciálnych odporučení dávkovania.

Porucha funkcie obličiek
Úprava dávkovania nie je nutná.

Porucha funkcie pečene
Vzhľadom k tomu, že bromokriptín je vo výraznej miere metabolizovaný v pečeni, je pri hepatálnom poškodení nutné redukované dávkovanie. Odporúča sa opatrnosť.

Spôsob podávania
Tablety sú určené pre perorálnu aplikáciu a majú sa užívať spolu s jedlom. Počas liečby sa nesmú požívať alkoholické nápoje, pretože znižujú toleranciu lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné ergotamínové alkaloidy, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Liek nesmie byť podávaný deťom do 15 rokov.
- Pri dlhodobej liečbe: Dôkazy srdcovej valvulopatie, ako boli zistené echokardiograficky pred liečbou.
- Bromokriptín je kontraindikovaný u pacientok s nekontrolovanou hypertenziou, hypertenznými poruchami v gravidite (vrátane eklampsie, preeklampsie alebo hypertenzie vyvolanej graviditou), hypertenziou po pôrode a v šestonedelí.
- Bromokriptín je kontraindikovaný na útlm laktácie alebo pri iných indikáciách neohrozujúcich život u pacientov s koronárnym ochorením srdca v anamnéze alebo s inými závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami, alebo s príznakmi ťažkých psychických porúch/s ťažkými psychickými poruchami v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V zriedkavých prípadoch sa u žien, ktoré sa po pôrode liečili bromokriptínom na útlm laktácie, hlásili závažné nežiaduce udalosti zahŕňajúce hypertenziu, infarkt myokardu, záchvaty kŕčov, cievnu mozgovú príhodu alebo psychické poruchy. U niektorých pacientok vzniku záchvatov kŕčov alebo cievnej mozgovej príhody predchádzala silná bolesť hlavy a/alebo prechodné poruchy zraku.
Dôkladne sa má sledovať krvný tlak, najmä počas prvých dní liečby. Ak vznikne hypertenzia, výrazná bolesť na hrudi, silná, progredujúca alebo pretrvávajúca bolesť hlavy (s poruchami zraku alebo bez nich) alebo sa vyvinú prejavy toxického postihnutia centrálneho nervového systému, podávanie bromokriptínu sa má ukončiť a pacientka má byť okamžite vyšetrená.
Zvláštna pozornosť má sa venovať tým pacientkam, ktoré sú v súčasnosti, resp. boli v nedávnej minulosti, liečené liekmi ovplyvňujúcimi tlak krvi.
Hyperprolaktinémia môže byť idiopatická, vyvolaná liekmi alebo spôsobená ochorením hypotalamu, resp. hypofýzy. U pacientov s hyperprolaktinémiou sa odporúča podrobné vyšetrenie na vylúčenie možnej prítomnosti nádoru hypofýzy. U takýchto pacientov sa hladiny prolaktínu bromokriptínom síce účinne znižujú, ale táto liečba nenahradzuje rádioterapiu, resp. chirurgickú liečbu u pacientov s akromegáliou, kde je takáto intervencia vhodná.
Liečba bromokriptínom pri poruchách fertility spôsobenej prolaktínom vedie k ovulácii. Pacientkam, ktoré si neželajú otehotnieť, má byť odporučená vhodná metóda antikoncepcie. Dokázalo sa, že perorálna antikoncepcia zvyšuje hladiny sérového prolaktínu. Ženy vo fertilnom období, ktoré sú liečené bromokriptínom z iného dôvodu, ako je hyperprolaktinémia, majú užívať najnižšie účinné dávky, aby sa predišlo zníženiu hladín prolaktínu pod normálne hodnoty s následným poškodením luteálnej funkcie.
U žien dlhodobo užívajúcich bromokriptín sa má pravidelne vykonávať gynekologické vyšetrenie, vrátane cervikálnej a endometriálnej cytológie. U žien v postmenopauze každých 6 mesiacov a u žien vo fertilnom veku každý rok.
U niektorých pacientov sa počas prvých dňoch liečby môže vyskytnúť hypotenzia (pozri časť 4.7).
U pacientov s akromegáliou môže bromokriptín účinne znižovať hladiny rastového hormónu, ale liečba je indikovaná i na obmedzenie rastu tumoru. Pacientom s akromegáliou sa má pred začatím liečby bromokriptínom vykonať vyšetrenie na eventuálnu prítomnosť peptického vredu a treba ich upozorniť na okamžité hlásenie nežiaducich gastrointestinálnych účinkov. Zaznamenalo sa krvácanie z gastrointestinálneho traktu, ale jeho spojitosť s liečbou sa nedokázala.
U pacientov liečených bromokriptínom sa najmä pri dlhodobej liečbe a liečbe vysokými dávkami príležitostne hlásili pleurálne a perikardiálne efúzie, ako aj pleurálna a pulmonálna fibróza

a konstriktívna perikarditída. Pacienti s neobjasnenými pleuropulmonálnymi ochoreniami sa musia sledovať po celý čas liečby a má sa zvážiť ukončenie liečby bromokriptínom.
U niekoľkých pacientov liečených bromokriptínom sa najmä pri dlhodobej liečbe a liečbe vysokými dávkami hlásila retroperitoneálna fibróza. Na zaručenie rozpoznania retroperitoneálnej fibrózy v skorom reverzibilnom štádiu sa odporúča, aby sa v tejto skupine pacientov sledovali jej prejavy (napr. bolesť chrbta, edém dolných končatín, porucha funkcie obličiek). Ak sú diagnostikované fibrotické zmeny v retroperitoneu alebo je na ne podozrenie, liečba bromokriptínom sa má ukončiť.
Bromokriptín s levodopou alebo bez nej je spojený so somnolenciou a epizódami náhleho upadnutia do spánku, obzvlášť u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Náhle upadnutie do spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez varovania alebo bez varovných signálov, sa popisuje veľmi zriedkavo. Pacienti o tom musia byť informovaní a oboznámení s tým, že musia byť opatrní počas vedenia motorového vozidla alebo pri obsluhe strojov počas užívania lieku MEDOCRIPTINE. Pacienti, ktorí už mali problémy so somnolenciou a/alebo epizódami náhleho upadnutia do spánku nesmú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ďalej je potrebné uvážiť zníženie dávkovania alebo ukončenie terapie.
U pacientov, ktorí majú byť liečení pre mastalgiu a nodulárne a/alebo cystické zmeny, je nutné vylúčiť vhodnými diagnostickými postupmi malignitu.
Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Alkohol môže znižovať toleranciu na bromokriptín.
Súčasné podávanie erytromycínu, príp. josamycínu môže zvyšovať hladiny bromokriptínu v plazme.
Presvedčivé dôkazy o interakcii medzi bromokriptínom a inými ergotamínovými alkaloidmi neexistujú, ale ich súčasné podávanie sa neodporúča.
Súčasné podávanie cyklosporínu môže vyústiť do inhibície metabolizmu cyklosporínu, čo vedie k jeho zvýšeným sérovým hladinám. Sérové hladiny cyklosporínu treba monitorovať a v prípade potreby dávkovanie upraviť.
Agonisty dopamínu môžu spôsobiť pridružené toxické účinky a znížiť účinnosť bromokriptínu.
Fenotiazíny, resp. ďalšie neuroleptiká, metoklopramid a pod. môžu zhoršiť supresiu prolaktínu bromokriptínom, ich súčasnému podávaniu sa treba vyhýbať.
Sympatomimetiká môžu prispievať k zvýšenej incidencii závažných bolestí hlavy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Podávanie bromokriptínu sa má prerušiť po prvej vynechanej menštruácii alebo pri dôkaze gravidity.
V gravidite sa niekedy môže vyskytnúť rýchla expanzia tumorov hypofýzy, k čomu môže dôjsť i u pacientok liečených bromokriptínom pre infertilitu. U týchto pacientok treba v rámci prevencie monitorovať príznaky zväčšenia hypofýzy, aby mohli byť, v prípade potreby, znovu nastavené na bromokriptín. Skúsenosti s liečbou bromokriptínom pre infertilitu s následným otehotnením nepoukazujú na zvýšené riziko potratu, predčasného pôrodu, viacpočetnej gravidity, resp. malformácií plodu. To svedčí o tom, že bromokriptín nemá na ľudský plod teratogénny, ani embryotoxický účinok, a teda je možné zvážiť pokračovanie liečby i v gravidite, a to u pacientok s veľkým tumorom hypofýzy, resp. jeho expanziou.

Dojčenie
MEDOCRIPTINE spôsobuje útlm laktácie, preto sa jeho podávanie počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bromokriptín môže spôsobovať hypotenziu, závraty alebo ospalosť. Pokiaľ sa u pacienta niektorý z príznakov objaví, nemal by viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje. Pacienti liečení liekom

MEDOCRIPTINE, u ktorých sa vyskytne somnolencia a/alebo epizódy náhleho upadnutia do spánku, musia byť informovaní o tom, že nesmú viesť motorové vozidlá alebo vykonávať činnosť, kde zníženie pozornosti môže zvyšovať riziko vážneho úrazu alebo smrti pre pacienta alebo jeho okolie (napr. pracovať na strojoch) až dovtedy, kým sa takéto opakujúce príhody a somnolencia neodstránia (pozri tiež časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú rozdelené podľa terminológie MedDRA podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Psychické poruchy
Menej časté: zmätenosť, psychomotorická agitovanosť, halucinácie
Zriedkavé: psychotické poruchy, nespavosť

Poruchy nervového systému
Časté: bolesť hlavy, ospalosť, závraty
Menej časté: dyskinéza
Zriedkavé: somnolencia, parestézia
Veľmi zriedkavé: silná somnolencia počas dňa, náhle nastupujúci spánok

Poruchy oka
Zriedkavé: poruchy videnia, neostré videnie

Poruchy ucha a labyrintu
Zriedkavé: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti
Zriedkavé: perikardiálny výpotok, konstriktívna perikarditída, tachykardia, bradykardia, arytmia
Veľmi zriedkavé: kardiálna valvulopatia (vrátane regurgitácie) a súvisiace ochorenia (perikarditída a perikardiálna efúzia)

Poruchy ciev
Menej časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia (veľmi zriedkavo vedúca k synkope)
Veľmi zriedkavé: reverzibilné zblednutie prstov na rukách a na nohách vyvolané chladom (zvlášť u pacientov s Raynaudovým fenoménom v anamnéze)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína
Časté: kongescia nosovej sliznice
Zriedkavé: pleurálny výpotok, pleurálna fibróza, pleuritída, pľúcna fibróza, dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Časté: nauzea, zápcha, vracanie
Menej časté: suchosť v ústach
Zriedkavé: hnačka, bolesť brucha, retroperitoneálna fibróza, gastrointestinálny vred, gastrointestinálne krvácanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Menej časté: alergické kožné reakcie, vypadávanie vlasov

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Menej časté: kŕče v nohách

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Menej časté: únava
Zriedkavé: periférny edém
Menej zriedkavé: pri náhlom vysadení lieku MEDOCRIPTINE syndróm pripomínajúci neuroleptický malígny syndróm

Pri použití lieku MEDOCRIPTINE na útlm popôrodnej fyziologickej laktácie sa zriedka vyskytla hypertenzia, infarkt myokardu, záchvaty kŕčov, cievna mozgová príhoda alebo psychické poruchy (pozri časť 4.4).
U pacientov liečených dopamínovými agonistmi na liečbu Parkinsonovej choroby, vrátane lieku MEDOCRIPTINE, sa najmä pri vysokých dávkach hlásila patologická hráčska závislosť, zvýšené libido a hypersexualita. Vo všeobecnosti sú tieto nežiaduce účinky reverzibilné po znížení dávky alebo po ukončení liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky
Predávkovanie bromokriptínom spôsobuje vracanie a ostatné symptómy pravdepodobne stimuláciou dopaminergných receptorov. Tieto symptómy môžu zahŕňať zmätenosť, halucinácie a hypotenziu.

Liečba
Liečba je symptomatická a podporná. Jej cieľom má byť odstránenie neabsorbovaného bromokriptínu a udržanie tlaku krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, inhibítory prolaktínu, ATC kód: G02C B01

Bromokriptín tlmí sekréciu prolaktínu, hormónu predného laloka hypofýzy bez toho, aby ovplyvňoval normálne hladiny ostatných pituitárnych hormónov. U pacientov s akromegáliou však môže znížiť zvýšenú hladinu rastového hormónu. Obidva tieto účinky sú spôsobené stimuláciou dopamínových receptorov.
V šestonedelí je prolaktín nevyhnutný pre začiatok a udržanie laktácie. Za iných okolností vyvoláva zvýšená sekrécia prolaktínu patologickú laktáciu (galaktoreu) a/alebo poruchy ovulácie a menštruácie. Ako špecifický inhibítor sekrécie prolaktínu sa bromokriptín používa na zabránenie alebo potlačenie fyziologickej laktácie, ako aj na liečbu patologických stavov spôsobených prolaktínom. Pri amenorei a/alebo anovulačných stavoch (s galaktoreou alebo bez nej) možno bromokriptín použiť na obnovenie menštruačného cyklu a ovulácie.
Bežné opatrenia pri potláčaní laktácie, napr. obmedzenie príjmu tekutín, nie sú pri liečbe bromokriptínom potrebné. Bromokriptín okrem toho nenarušuje puerperálnu involúciu maternice a nezvyšuje riziko trombembólie.
Ukázalo sa, že bromokriptín zastavuje rast alebo zmenšuje veľkosť hypofýzových adenómov vylučujúcich prolaktín (prolaktinómov).
U pacientov s akromegáliou bromokriptín, okrem zníženia plazmatických hladín rastového hormónu a prolaktínu, priaznivo ovplyvňuje klinické príznaky a toleranciu glukózy.
Obnovením normálnej sekrécie luteinizačného hormónu (LH) zlepšuje bromokriptín klinické príznaky syndrómu polycystických ovárií.

Na základe svojej dopamínergickej aktivity je bromokriptín, zvyčajne v dávkach vyšších, ako sú dávky pri endokrinologických indikáciách, účinný v liečbe Parkinsonovej choroby, pre ktorú je charakteristický špecifický nedostatok dopamínu v nigrostriátovej oblasti. Stimulácia dopamínových receptorov bromokriptínom môže pri tomto ochorení obnoviť neurochemickú rovnováhu v corpus striatum.
Klinicky bromokriptín zmierňuje tremor, rigiditu, bradykinézu a iné parkinsonovské príznaky vo všetkých štádiách choroby. Terapeutická účinnosť zostáva zachovaná zvyčajne roky (dosiaľ sa pozorovali dobré výsledky u pacientov liečených až 8 rokov). Bromokriptín možno podávať buď samotný, alebo vo včasnom aj pokročilom štádiu v kombinácii s inými antiparkinsonikami. Kombináciou s levodopou sa dosiahne zvýšený protiparkinsonovský účinok, čo často umožňuje znížiť dávku levodopy. Bromokriptín je zvlášť prospešný u pacientov liečených levodopou, u ktorých klesá terapeutická odpoveď, alebo u pacientov s komplikáciami, napr. s abnormálnymi mimovoľnými pohybmi (choreoatetoidná dyskinéza a/alebo bolestivá dystónia), ďalej pri neúčinnosti levodopy na konci účinku dávky, a pri fenoméne „on-off".
Bromokriptín zlepšuje depresívnu symptomatológiu, často pozorovanú u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Pripisuje sa to jeho vlastným antidepresívnym vlastnostiam, ako to potvrdzujú kontrolované štúdie u pacientov s endogénnou alebo psychogénnou depresiou bez Parkinsonovej choroby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Po perorálnom podaní sa bromokriptín dobre absorbuje. Pri podaní tabliet zdravým dobrovoľníkom je polčas absorpcie 0,2 – 0,5 hodiny a maximálne plazmatické hladiny bromokriptínu sa dosiahnu za 1 – 3 hodiny. Po perorálnom podaní 5 mg bromokriptínu je C_{max} 0,465 ng/ml. Účinok bromokriptínu na zníženie hladiny prolaktínu nastupuje za 1 – 2 hodiny po perorálnom podaní, za 5 – 10 hodín dosiahne maximum, t.j. zníženie hladiny prolaktínu v plazme o viac ako 80 %, a zostáva blízko maxima počas 8 – 12 hodín.

Distribúcia
Približne 96 % bromokriptínu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia
Bromokriptín podlieha rozsiahlej biotransformácii pri prvom prechode pečeňou, čoho dôsledkom je zložitý profil metabolitov a takmer úplná neprítomnosť nezmeneného liečiva v moči a stolici. Ukazuje to vysokú afinitu k CYP3A a hydroxylácie na prolínovom kruhu cyklopeptidovej časti predstavujú hlavnú metabolickú dráhu. Možno preto predpokladať, že inhibítory a/alebo účinné substráty CYP3A4 inhibujú klírens bromokriptínu a spôsobujú zvýšenie jeho hladín. Bromokriptín je tiež účinný inhibítor CYP3A4 s vypočítanou hodnotou IC_{50} 1,69 µmol/l. Vzhľadom na nízke terapeutické koncentrácie voľného bromokriptínu u pacientov sa však neočakáva významné ovplyvnenie metabolizmu ďalšieho liečiva, ktorého klírens sprostredkuje CYP3A4.

Eliminácia
Eliminácia nezmeneného liečiva z plazmy je dvojfázová s konečným polčasom asi 15 hodín (rozmedzie 8 – 20 hodín). Nezmenené liečivo a jeho metabolity sa takmer úplne vylučujú pečeňou, len 6 % sa vylučuje obličkami.

Osobitné skupiny pacientov
U pacientov s poruchou funkcie pečene sa môže spomaliť eliminácia a môžu sa zvýšiť plazmatické hladiny, čo si vyžiada úpravu dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita
V štúdiách akútnej toxicity mikronizovaného bromokriptínu bola hodnota LD_{50} pri perorálnom podaní myšiam 2620 mg/kg, králikom viac ako 1000 mg/kg a potkanom viac ako 2000 mg/kg. Hodnota LD_{50}

pri intravenóznom podaní myšiam bola 190 mg/kg, potkanom 72 mg/kg a králikom 12,5 mg/kg. K toxickým príznakom patrila motorická excitácia, neskôr kŕče, dyspnoe a kóma. Vysoká citlivosť králikov je celkovo typická pre námeľové alkaloidy.

Mutagenita
Bromokriptín nemal genotoxické vlastnosti, keď sa jeho mutagénne účinky sledovali na *Salmonella typhimurium* s metabolickou aktiváciou alebo bez nej, a klastogénne vlastnosti v bunkách kostnej drene *in vitro* (mikronukleový test na myšiach, sledovanie metafáz chromozómov u čínskych škrečkov).

Karcinogenita
V štúdii trvajúcej 100 týždňov sa bromokriptín podával potkanom v potrave v dávkach 1,8, 9,9 alebo 44,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne, čo predstavuje 25 – 100-násobok terapeutickej dávky na utlmenie sekrécie prolaktínu u ľudí. Vo všetkých sledovaných skupinách vyvolala liečba v závislosti od dávky pokles celkového výskytu nádorov. Prejavilo sa to ako všeobecný pokles výskytu nádorov mliečnej žľazy u samíc a nádorov nadobličiek u samcov. Obidva účinky pravdepodobne súvisia s útlmom sekrécie prolaktínu vyvolaným bromokriptínom. Naproti tomu podávanie bromokriptínu zvýšilo výskyt nádorov maternice pri strednej a vysokej dávke. V štúdii na potkanoch trvajúcej 1 rok sa ukázalo, že účinky na maternicu sú dôsledkom dlhodobej prevahy estrogénov vyvolanej tlmením sekrécie prolaktínu bromokriptínom, ktoré navyše pôsobí na ochabujúci endokrinný systém starnúcich potkaních samíc. V štúdii na potkanoch trvajúcej 100 týždňov sa v skutočnosti ukázalo, že bromokriptín bráni zvýšeniu plazmatických hladín progesterónu spojenému so stavom pseudogravidity, ktoré sa normálne pozoruje u starých potkaních samíc, ale neovplyvňuje hladiny estradiolu. Preto neprekvapilo progredovanie hyperplastických a metaplastických lézií, ktoré sa pozorovali v maternici v 53. týždni, na neoplazmy, keď sa podávanie predĺžilo na 100 týždňov. Vzhľadom na podstatné rozdiely v procese starnutia reprodukčných funkcií toto zistenie nie je pre ženy významné. U starnúcich potkaních samíc, na rozdiel od žien, sú zachované reagujúce vaječníky, ktoré pri nepretržitej stimulácii prolaktínom buď podporujú pseudograviditu, alebo, ak sa hyperprolaktinémia utlmí bromokriptínom, podporujú prevahu estrogénov, ktorá má za následok skvamóznu metapláziu pohlavného systému. Nedokázalo sa, že by tieto farmakodynamické účinky špecifické pre potkany mali klinický význam pre ľudí.
Bromokriptín nemá priame stimulujúce účinky na maternicu, čo sa ďalej preukázalo v 104 týždňov trvajúcej štúdii na potkaních samiciach, u ktorých sa vykonala ovariektómia. Dávka 10 mg/kg/deň podávaná v potrave nevyvolala nádory maternice alebo preneoplastické zmeny. Bromokriptín nemá karcinogénne vlastnosti, čo sa potvrdilo na myšiach, ktoré dostávali v potrave dávky do 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Výskyt nádorov akejkoľvek lokalizácie sa nelíšil v pokusných a kontrolných skupinách zvierat.

Reprodukčná toxicita
Embryotoxické alebo teratogénne vlastnosti bromokriptínu sa nepreukázali u potkanov, králikov a opíc.
U samcov bromokriptín nemal účinok na počet zárodkových buniek, fertilitu a vývin potomstva.
U samíc perorálne podávanie bromokriptínu nemalo nepriaznivý vplyv na fertilitu a prenatálny vývin potomstva.
Vysoká dávka, 30 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podávala potkaním samiciam počas poslednej tretiny gravidity až do pôrodu, znížila počet prežívajúcich mláďat a ich hmotnostný prírastok. Pripisuje sa to zníženiu laktácie, ktorá je následkom tlmenia sekrécie prolaktínu bromokriptínom. Postnatálny vývin 1. generácie potomstva sa nezhoršil bez ohľadu na to, či sa bromokriptín podával vo včasnej alebo neskorej fáze gravidity. Bromokriptín podávaný samiciam *Macaca arctoides* počas jedného alebo viacerých cyklov a počas následnej gravidity v dávke 0,15 mg/kg dvakrát denne nemal účinok na fertilitu, ani na fetálny vývin potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
karboxymetylškrob, sodná soľ
stearan horečnatý
kyselina maleínová
edetan disodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosť balenia 30 tabliet: PVC/Al blister, papierová škatuľka
Veľkosť balenia 100, 500 a 1 000 tabliet: PVC liekovka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
Konstatinoupoleos 1-10,
3011 Limassol,
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0078/93–S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 1993
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. decembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026