

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
БРОМОКРИПТИН-РІХТЕР
(BROMOCRIPTIN-RICHTER)

Склад:

діюча речовина: бромокриптин;

1 таблетка містить 2,5 мг бромокриптину (у вигляді 2,87 мг бромокриптину мезилату);

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, повідон, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, лактоза моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Допамінергічні засоби. Засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТС G02C B01, N04B C01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Попередження виділення жіночого молока або для пригнічення виділення молока винятково за медичними показаннями.

Лікування гіперпролактинемії жінок і чоловіків (з виділенням молока або без).

Лікування жіночої безплідності, пов'язаної з гіперпролактинемією.

Лікування безпліддя у жінок, при якому не виявлено гіперпролактинемії.

Препарат є первинним засобом для лікування макроадемом гіпофіза, а також для лікування мікроадемом, як альтернатива хірургічного втручання (трансфеноїдальна гіпофізектомія).

Акромегалія для зниження рівня гормону росту в крові, як доповнення до оперативного втручання та/або променевої терапії.

Лікування хвороби Паркінсона, що не піддається лікуванню в монотерапії або в комбінації з леводопоєю, а також лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона, що мають феномен «on – off». Бромокриптин застосовується у випадках відсутності або недостатності реакції на терапію леводопоєю або при непереносимості леводопи.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бромокриптину або до інших алкалоїдів ріжків (похідних ергокриптину), а також підвищена чутливість до допоміжних речовин препарату. Препарат не можна призначати при токсикозі вагітних, артеріальній гіпертензії після пологів, пуерперальній гіпертензії, артеріальній гіпертензії, яку не лікували, ідіопатичному або сімейному треморі, хореї Хантингтона.

Бромокриптин протипоказаний для попередження виділення жіночого молока у пацієток, які мають в анамнезі ішемічну хворобу серця або інші серйозні серцево-судинні захворювання або симптоми, а також серйозні психічні розлади.

У разі застосування бромокриптину для лікування макроадемами у пацієнтів, які мають в анамнезі перераховані вище захворювання та симптоми, необхідно оцінити співвідношення користь/ризик.

Бромокриптин не можна призначати хворим з фіброзними захворюваннями, для уточнення стану клапанів серця, необхідно попередньо зробити ехокардіограму.

Бромокриптин не можна застосовувати одночасно з іншими алкалоїдами ріжків.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки завжди треба приймати під час прийому їжі. У більшості випадків поступовим підвищенням дози препарату треба досягти оптимальної відповіді на терапію і знизити до мінімуму побічні ефекти.

Пропонується така загальноприйнята схема прийому.

Початкова доза препарату 1,25 мг перед сном. Через 2-3 дні дозу треба підвищити до 2,5 мг

бромокриптину, препарат необхідно приймати перед сном. Далі дозу препарату можна підвищувати через кожні 2-3 дні на 1,25 мг до досягнення дози по 2,5 мг 2 рази на добу. У разі потреби подальше підвищення дози препарату можна здійснювати за цією ж схемою.

Попередження виділення молока.

У день пологів 2,5 мг, а надалі по 2,5 мг бромокриптину 2 рази на добу протягом 14 днів. Немає необхідності у поступовому підвищенні дози препарату.

Пригнічення виділення молока.

У першу добу необхідно прийняти 2,5 мг препарату, а в наступні 2-3 дні дозу препарату необхідно підвищити по 2,5 мг бромокриптину 2 рази на добу. Лікування триває протягом 14 днів. Немає необхідності в поступовому підвищенні дози препарату.

Синдром галактореї, безплідність.

Пропонується поступове підвищення дози препарату за загальноприйнятою схемою. Більшість хворих на гіпергалакторею добре реагує на дозу в 7,5 мг бромокриптину на добу, дозу, яку необхідно поділити на 2-3 прийоми. У разі потреби цю дозу можна підвищити до 30 мг на добу. При безплідності без підвищення рівня пролактину в крові загальноприйнята доза препарату по 2,5 мг 2 рази на добу.

Пролактиноми.

Дозу 2,5 мг на добу необхідно досягти за загальноприйнятою схемою. Подальше підвищення дози (2,5 мг кожні 2-3 дні) слід проводити за наступною схемою: 2,5 мг кожні 8 годин, 2,5 мг кожні 6 годин, 5 мг кожні 6 годин. Терапевтичний ефект очікується до досягнення дози в 30 мг препарату на добу.

Акромегалія.

Дозу 2,5 мг на добу необхідно досягти за загальноприйнятою схемою. Подальше підвищення дози (2,5 мг кожні 2-3 дні) слід здійснювати за наступною схемою: 2,5 мг кожні 8 годин, 2,5 мг кожні 6 годин, 5 мг кожні 6 годин. Зазвичай добова доза становить 10-20 мг.

Хвороба Паркінсона.

Необхідно дотримуватися схеми поступового підвищення дози.

- 1 тиждень: 1,25 мг на добу перед сном.
- 2 тиждень: 2,5 мг на добу перед сном.
- 3 тиждень: 2 рази по 2,5 мг на добу.
- 4 тиждень: 3 рази по 2,5 мг на добу.

Після цього, залежно від стану хворого, наступні 3-14 діб дозу препарату можна підвищувати дозою в 2,5 мг. Підвищення дози можна продовжувати до досягнення оптимальної дози, що знаходиться в межах 10-40 мг бромокриптину на добу. З підвищенням дози бромокриптину є можливість знизити дозу леводопи і встановити рівновагу у підборі оптимальних доз препаратів.

Літній вік.

Літній вік не потребує корекції дози.

Застосування препарату хворим із захворюванням печінки.

При порушенні функції печінки може спостерігатися затримка виділення і підвищення концентрації бромокриптину в плазмі крові. У зв'язку з цим може бути необхідним зміна дози препарату.

Побічні реакції.

У перші дні терапії можуть відзначатися нудота, блювання, втрата апетиту, головний біль, запаморочення і втома. Ці побічні дії, як правило, не потребують переривання курсу терапії.

Поступовим підвищенням дози та застосуванням препарату під час прийому їжі знижують можливість появи побічних ефектів. У разі потреби дозу препарату можна тимчасово (на кілька днів) знизити. Після зникнення побічних ефектів дозу препарату можна заново збільшити.

Препарат може викликати ортостатичну гіпотензію, тому необхідно час від часу контролювати артеріальний тиск хворого у положенні стоячи.

При застосуванні високих доз препарату у хворих, які страждають на хворобу Паркінсона, можуть відзначатися сонливість, галюцинації, сплутаність свідомості, порушення зору, сухість у роті, спазми литкового м'яза, позачеревний фіброз. Ці побічні явища дозозалежні.

При тривалому застосуванні препарату, особливо у хворих, у яких раніше зустрічалися ознаки хвороби Рейно, на пальцях рук і ніг від холоду може з'являтися оборотна блідість шкіри або білі плями.

Дуже рідко, особливо при перериванні виділення молока після пологів, може зустрічатися артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт мозку. Причинний зв'язок цих явищ з прийомом бромокриптину не доведено. У деяких випадках перед інсультом з'явився сильний головний біль та/або минуше порушення зору.

Дуже рідко повідомлялося про ураження клапанів серця (у тому числі регургітацію) і про пов'язані з ними захворювання (перикардит і ексудативний перикардит).

У хворих із цирозом печінки можуть виникнути гіпонатріємія та портосистемна енцефалопатія.

Бромокриптин дуже рідко викликає сон, що виникає зненацька у середині дня.

У хворих, які отримували агоністи дофамінових рецепторів для лікування хвороби Паркінсона, у тому числі бромокриптин, особливо у великих дозах, повідомлялося про патологічний потяг до азартних ігор, підвищення лібідо і гіперсексуальність, як правило, оборотні при зменшенні дози або припиненні лікування.

Агоністи дофамінових рецепторів належать до групи алкалоїдів ріжків, які можуть збільшувати ризик регургітації при ураженні серцевого клапана.

Небажані ефекти зведені в таблиці в залежності від їх частоти.

Клас систем органів за MedDRA/частота	Часто ≥1/100- 1/10	Не часто ≥1/1000-1/100	Рідко ≥1/10000-1/1000	Дуже рідко <1/10000
Порушення обміну речовин	Анорексія			Гіпонатріємія
Психічні порушення		Помутніння свідомості, галюцинації	Безсоння, психічні розлади	Гіперсексуальність, підвищення лібідо, патологічний потяг до азартних ігор
Розлади нервової системи	Головний біль, сонливість	Запаморочення, дискінезія, психомоторне збудження	Сонливість, парестезії	Інсульт, нейрорептичний синдром, раптове настання сну, витікання спинномозкової рідини (через носову порожнину)
Порушення органа зору				Порушення зору, нечіткість зору
Порушення слуху та лабіринтні розлади			Дзвін у вухах	
Кардіальні порушення			Ексудативний перикардит, констриктивний перикардит, тахікардія, брадикардія, аритмія	Інфаркт міокарда, ураження клапанів серця

Судинні захворювання		Ортостатична гіпотензія		Гіпертензія, блідість
Респіраторні порушення, захворювання грудної клітки і середостіння	Закладеність носа		Плевральний випіт, плевральний фіброз, легеневий фіброз, плеврит, задишка	
Шлунково-кишкові порушення	Нудота, запор	Сухість у роті, блювання	Позачеревний фіброз, шлунково-кишкові кровотечі, шлунково-кишкові виразки, біль в животі, діарея	
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини		Алергічні реакції, алергічний дерматит, випадіння волосся		
Скелетно-м'язові порушення, захворювання сполучної тканини		М'язовий спазм		
Загальні розлади		Втома	Периферичні набряки	

Передозування.

При передозуванні препарату можна очікувати різко виражених ознак збудження дофамінових рецепторів (нудота, блювання, зниження артеріального тиску, сплутанність свідомості сонливість, галюцинації, втрата свідомості).

Лікування полягає у промиванні шлунка, підтриманні артеріального тиску і симптоматичній терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У випадку вагітності (по можливості після відсутності наступних місячних) треба припинити прийом препарату.

Якщо у вагітної жінки є аденома гіпофіза і був перерваний курс прийому препарату, стан вагітної жінки необхідно суворо контролювати, включаючи контроль поля зору.

У випадку росту пролактиноми необхідно заново почати терапію. За даними лікування bromocriptinom понад 2000 вагітних, кількість спонтанних абортів, передчасних пологів і вад розвитку немовлят не збільшилося, а також не виявлено ембріотоксичної або тератогенної дії bromocriptinu.

Годування груддю. Оскільки препарат попереджує або пригнічує виділення молока у жінок, а також проникає в молоко, його не слід призначати в період годування груддю.

Діти. Дітям віком до 15 років – у зв'язку з недостатністю досвіду – препарат протипоказаний.

Особливості застосування. Препарат не показаний для лікування болю, пов'язаного з напруженням

молочних залоз після пологів.

Препарат не показаний для лікування жінок після пологів або в пуерперальному періоді у випадку, коли є гіпертензія, захворювання коронарних судин, та/або в анамнезі є тяжке серцево-судинне або психічне захворювання. При застосуванні препарату після пологів, особливо в перші дні прийому, необхідно регулярно і ретельно контролювати артеріальний тиск. Особливо ретельно слід контролювати стан тих хворих, які приймають або найближчим часом приймали препарати, що впливають на артеріальний тиск. Незважаючи на те, що не доведено взаємодію препарату з іншими алкалоїдами ріжків, їх сумісне застосування не показано.

Такі серйозні побічні реакції як інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, інсульт або психічні розлади в дуже рідких випадках реєструвалися у жінок у післяпологовий період, які отримували терапію бромокриптином для пригнічення лактації. У деяких пацієнтів розвитку інсульту передували сильні головні болі та/або минущі порушення зору.

Необхідно негайно перервати курс терапії з появою гіпертензії, гострого головного болю з порушенням зору або з появою будь-якої ознаки патології з боку центральної нервової системи.

Може спостерігатися ідіопатична гіперпролактинемія, спричинена ліками або пов'язана з захворюванням гіпоталамо-гіпофізарної системи. Бромокриптин ефективно знижує рівень пролактину у хворих із пухлиною гіпофіза, але при акромегалії це не виключає необхідність у променевої терапії або у хірургічному втручанні.

При лікуванні фертильних жінок, якщо їх захворювання не супроводжується гіперпролактинемією, препарат треба призначати у найменшій ефективній дозі для попередження зниження рівня пролактину в крові нижче нормального значення і для попередження порушення лютеїнової фази. Під час курсу терапії бромокриптином необхідно скористатися надійним – негормональним – методом захисту від вагітності. Пероральні гормональні протизаплідні засоби підвищують рівень пролактину в сироватці крові.

При тривалому застосуванні препарату необхідно проводити гінекологічний огляд жінки з проведенням цитологічного аналізу. Цей огляд слід проводити кожні 6 місяців при лікуванні жінок у постклімактеричному періоді і щороку – при лікуванні фертильних жінок.

Хворих на акромегалію, у яких в анамнезі є виразка шлунка, по мірі можливості необхідно лікувати іншими методами. Якщо застосовується бромокриптин, необхідно звернути увагу хворого на можливість появи шлунково-кишкових симптомів, щоб у випадку їхньої появи хворий негайно звертався до лікаря.

Великі дози препарату слід призначати з обережністю, з оцінкою співвідношення користь/ризик, хворим із макроаденомою, у яких є в анамнезі психічні розлади або тяжкі серцево-судинні захворювання.

У разі застосування бромокриптину для лікування макроаденоми у пацієнтів, які мають в анамнезі перераховані вище захворювання та симптоми, необхідно оцінити співвідношення користь/ризик.

Оскільки у пацієнтів з макроаденомою гіпофіза також може спостерігатися гіпопітуїтаризм унаслідок стиснення або руйнування тканин гіпофіза, необхідно провести повну оцінку функції гіпофіза, а також призначити відповідну замісну терапію до початку застосування бромокриптину. У пацієнтів з вторинною недостатністю надниркових залоз велике значення має замісна терапія кортикостероїдами.

При лікуванні хворих з макрогіпофізарною аденомою необхідно ретельно контролювати розміри пухлини, у разі збільшення розмірів пухлини необхідно розглядати варіанти хірургічного втручання.

Пролактинсекретуючі аденоми можуть збільшуватись у період вагітності. У таких хворих лікування бромокриптином часто призводить до зменшення пухлини і швидкому виправленню дефекту поля зору. У тяжких випадках стиснення очних чи інших черепних нервів може знадобитися оперативна хірургія гіпофізу.

Дефект поля зору є відомим ускладненням макропролактиноми. Ефективне лікування бромокриптином призводить до зменшення розмірів пухлини і до гіперпролактинемії, а часто – і до вирішення проблем із зором. У деяких пацієнтів, однак, вторинний дефект поля зору може розвиватися і надалі, незважаючи на нормалізацію рівня пролактину та зменшення пухлини. У таких випадках дефект поля зору може зменшитися шляхом зниження дози бромокриптину. Хоча й існує

рівень пролактину, при якому може відновитися зростання деяких пухлин. Ось чому для якнайшвидшого розпізнання повторної втрати полів та адаптації дозування препарату, рекомендується проводити моніторинг полів зору у пацієнтів з макропролактономією.

У окремих хворих з пролактинсекретиуючою аденомою, які лікуються бромокриптином, спостерігалось витікання (через носову порожнину) спинномозкової рідини. Наявні данні дозволяють припустити, що це може бути результатом ущільнення інвазивних пухлин.

Протягом перших кількох днів лікування іноді може виникати артеріальна гіпотензія.

При лікуванні хворих на хворобу Паркінсона великими дозами препарату необхідно приділити особливу увагу у випадку, коли в анамнезі є психічний розлад або тяжке серцево-судинне захворювання.

Серед хворих на хворобу Паркінсона, які отримували велику дозу препарату тривалий час, іноді спостерігали плевральний інфільтрат. З появою ознак ураження плеври або легень неясної етіології необхідно перервати курс терапії бромокриптином і провести ретельне обстеження хворого. У деяких випадках при застосуванні бромокриптину у дозі понад 30 мг на добу протягом понад одного року був відзначений позачеревний фіброз (біль у спині, набряки нижніх кінцівок, зниження функції нирок).

Тривале застосування алкалоїдів ріжків може спричинити плеврит, плевральний інфільтрат, плевральний фіброз, перикардит або перикардіальний інфільтрат. Досі не виявлено чинників схильності формування вищевказаних захворювань, але якщо в анамнезі є ці захворювання, людей із захворюванням Паркінсона не можна лікувати таблетками Бромокриптин-Ріхтер або іншими препаратами, які містять алкалоїди ріжків.

Необхідно стежити за появою наступних симптомів при лікуванні препаратом:

ознаки плевральних або легневих захворювань: задишка, утруднене дихання, тривалий кашель, біль у грудній клітці;

ниркова недостатність, закупорка сечоводу або черевних судин, що можуть зумовити паховий біль у боковій ділянці і набряк нижньої кінцівки, далі чутливість або біль при пальпації живота, що можуть вказувати на позачеревний фіброз;

серцева недостатність, пов'язана з перикардіальним фіброзом (треба виключити наявність констриктивного перикардиту з появою таких ознак).

У разі їх появи лікування необхідно припинити. Перед початком курсу терапії бажано виключити запальні захворювання і перевірити функціональний стан нирок.

Потрібен ретельний контроль хворих з огляду появи фібротичних змін. З появою позачеревних фіброзів або при підозрі на них необхідно перервати курс терапії.

Визначення швидкості осідання еритроцитів і рівня сироваткового креатиніну, а також рентгенографія грудної клітки можуть виявитися корисними при встановленні діагнозу фіброзних розладів. Крім того, ці дослідження підходять для виконання базових досліджень та оцінки функції нирок до початку лікування.

Застосування бромокриптину може бути пов'язано з появою сонливості або раптового сну. Досить рідко може зустрічатися поява раптового сну під час нормального добового режиму без попереджуючих ознак, які вказували б на це. Треба на це звертати увагу осіб, які керують транспортними засобами або працюють в умовах підвищеного травматизму. Тим хворим, у яких відзначається такі прояви, заборонено керувати автотранспортом. Крім того, в таких випадках можна розглядати як зниження дози, так і припинення терапії бромокриптином.

Хворих необхідно попередити про те, що препарат містить 41 мг лактози моногідрат. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю лактози не слід застосовувати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Застосування препарату може викликати гіпотензію, порушення зору, запаморочення, особливо в перші дні терапії, тому необхідно утриматись від керування транспортом або роботи в умовах підвищеного травматизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Етанол знижує переносимість бромокриптину. Особливу увагу треба приділити одночасному застосуванню бромокриптину з антигіпертензивними засобами. При комбінованому застосуванні бромокриптину з еритроміцином рівень бромокриптину у плазмі крові може збільшуватися. Препарати, антагоністи дофаміну (наприклад, бутирофенони, фенотіазини) знижують ефективність бромокриптину.

Одночасне застосування з еритроміцином, іншими антибіотиками групи макролідів та октреотидом може збільшити рівень бромокриптину в плазмі крові.

Симпатоміметичні засоби, такі як фенілпропаноламін, ізометептен, підвищують токсичність бромокриптину.

Не приймати одночасно з іншими засобами, що містять алкалоїди ріжків.

З обережністю слід застосовувати бромокриптин з інгібіторами СYP3A4 (наприклад, протигрибкові азоли, інгібітори протеази ВІЛ).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Активною речовиною таблеток Бромокриптин-Ріхтер є бромокриптин, який пригнічує секрецію пролактину та стимулює дофамінові рецептори. Препарат має ендокринологічну та неврологічну сфери дії.

Ендокринологія.

Препарат блокує секрецію пролактину, не впливаючи на нормальний рівень інших гормонів передньої частки гіпофіза. У хворих на акромегалію препарат знижує рівень гормону росту у плазмі крові. Позитивно впливає на толерантність до глюкози.

Препарат запобігає виділенню материнського молока або пригнічує виділення материнського молока, що вже розпочалося.

Препарат відновлює залежний від пролактину менструальний цикл і овуляцію. Таким чином, препарат ефективний при лікуванні аменореї та ановуляції (з галактореєю або без неї). Препарат не збільшує ризику появи тромбоемболічних захворювань.

Бромокриптин зменшує секрецію пролактину при аденомі гіпофіза. Препарат поліпшує перебіг синдрому полікістозного яєчника. При доброякісних захворюваннях молочних залоз препарат знижує кількість кіст у молочних залозах, зменшує біль і нормалізує рівновагу прогестерону та естрогену.

Неврологія.

Бромокриптин у зв'язку з дофамінергічною активністю застосовується у лікуванні хвороби Паркінсона, як правило, в дозах, які перевищують дози, що застосовуються в ендокринології. Захворювання Паркінсона характеризується специфічним нігостріальним дефіцитом дофаміну. Препарат шляхом стимуляції рецепторів дофаміну відновлює нейрохімічну рівновагу і на всіх стадіях захворювання поліпшує клінічну картину (зменшує тремор, ригідність м'язів, брадикінезію) і депресивний стан хворих.

Фармакокінетичні властивості.

Після перорального введення бромокриптин добре і швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Бромокриптин метаболізується в печінці і виділяється з калом, тільки 6 % уведеного бромокриптину виділяється із сечею. 96 % бромокриптину зв'язується з білками плазми крові. Максимальна концентрація бромокриптину визначається через 1-3 години, а вплив на рівень пролактину визначається через 1-2 години після прийому препарату. Через 5 годин після прийому виявляється максимальна ефективність препарату, а тривалість ефекту зберігається протягом 8-12 годин. Елімінація материнської сполуки двофазна, період напіввиведення – приблизно 15 годин.

Літній вік не впливає безпосередньо на фармакокінетичні параметри. Патологічні зміни у печінці уповільнюють виділення бромокриптину, тому може з'явитися необхідність у корекції дози препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: майже білі плоскі таблетки з фаскою, діаметром приблизно 7 мм, з рискою з одного боку і з гравіруванням «2,5» – з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С у захищеному від світла і недоступному для дітей місці.

Упаковка. 30 таблеток у коричневому скляному флаконі, з ковпачком, що гарантійно закривається та має гофровану прокладку. Один флакон у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Будапешт, Угорщина.

Місцезнаходження. Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.