

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parlodel 2,5 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää bromokriptiinimesilaattia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa bromokriptiinia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 116,4 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Pyöreä, melkein valkoinen tabletti, jossa on viistotut reunat. Tabletissa on toisella puolella jakoura sekä merkintä 2.5 mg. Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### **Kuukautishäiriöt, naisen infertilitteetti**

- prolaktiinista johtuvat hyperprolaktineemiset tai näennäisesti normoprolaktineemiset tilat
  - amenorrea (riippumatta galaktorrean esiintymisestä), oligomenorrea
  - lyhyt luteaalivaihe
  - lääkkeitä johtuvat hyperprolaktineemiset häiriöt (esim. eräiden psykotrooppisten tai antihypertensiivisten aineiden aiheuttamat)
- prolaktiinista riippumaton naisen infertilitteetti
  - anovulatoriset kierrot (antiestrogeenien, esim. klomifeenin lisänä)

#### **Hyperprolaktinemia miehillä**

- prolaktiinista johtuva hypogonadismi (oligospermia, sukuvietin häviäminen, impotenssi)

#### **Prolaktinoomat**

- prolaktiinia erittävien aivolisäkkeen mikroadenoomien ja makroadenoomien konservatiivinen hoito
- ennen leikkausta pienentämään kasvaimen kokoa ja helpottamaan sen poistamista
- leikkauksen jälkeen, jos prolaktiinipitoisuus on edelleen kohonnut

#### **Akromegalia**

Tätä tilaa hoidetaan ensisijaisesti kirurgisesti tai radiologisesti. Parlodelia voidaan käyttää kirurgisen tai radiologisen hoidon tukihoidona tai seuraavissa tapauksissa yksinään:

- lievät akromegaliatapaukset, joissa kasvain on pieni
- akromegaliatapaukset, joissa muut hoitotavat eivät jostain syystä tule kysymykseen
- akromegaliatapaukset, joissa muut hoidot ovat epäonnistuneet.

#### **Maidonerityksen ehkäiseminen**

- synnytyksen jälkeisen fysiologisen maidonerityksen ehkäisy tai esto vain lääketieteellisesti perustelluista syistä (esimerkiksi synnytyksen aikainen sikiökuolema, vastasyntyneen kuolema tai äidin HIV-infektio)
- maidonerityksen ehkäiseminen abortin jälkeen

Bromokriptiinin rutiininomaista käyttöä maidonerityksen ehkäisyyn tai estoon tai synnytyksen jälkeisen kivun tai rintojen pakkautumisen lievitykseen ei suositella tapauksissa, jotka voidaan hoitaa riittävän hyvin lääkkeettömin toimenpitein (rintojen hyvä tukeminen, kylmähoito jne.) ja/tai tavallisilla kipulääkkeillä.

### **Parkinsonin tauti**

Levodopahoitoon yhdistettynä idiopaattisessa ja postenkefaliittisessa Parkinsonin taudissa potilaille, joiden vaste levodopahoitoon on huonontumassa, sekä tapauksissa, joissa huonontunut vaste levodopahoitoon ilmenee kliinisen tilan vaihteluina. Myös varhainen yhdistelmähoito levodopan kanssa kliinisen tilan vaihtelujen ehkäisyä.

**Suositetaan, että valmistetta määräävät asianomaisen alan erikoislääkärit tai muut lääkärit neuvoteltuaan erikoislääkärin kanssa.**

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

#### **Kuukautishäiriöt, naisen infertiliteetti**

½ tablettia (1,25 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Jos tämä annostus osoittautuu riittämättömäksi, se voidaan asteittain suurentaa tasolle 1 tabletti (2,5 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettava, kunnes normaali kuukautiskierto ja/tai ovulaatio ovat palautuneet. Hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa usean kuukautiskierron ajan, jotta estettäisiin oireiden palaaminen.

#### **Hyperprolaktinemia miehillä**

½ tablettia (1,25 mg) x 2–3/vrk. Annosta suurennetaan asteittain tasolle 2–4 tablettia (5–10 mg)/vrk.

#### **Prolaktinoomat**

½ tablettia (1,25 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan asteittain useaan tablettiin tai kapseliin vuorokaudessa tarpeen mukaan, jotta prolaktiinipitoisuus pysyisi riittävän pienenä.

#### **Akromegalia**

Aluksi ½ tablettia (1,25 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan asteittain 10–20 mg:aan vuorokaudessa kliinisen vasteen ja haittavaikutusten perusteella.

#### **Maidonerityksen ehkäiseminen lääketieteellisistä syistä**

Ensimmäisenä päivänä otetaan ½ tablettia (1,25 mg) aamu- ja iltaterian yhteydessä, minkä jälkeen otetaan 1 tabletti (2,5 mg) x 2/vrk aamu- ja iltaterian yhteydessä 14 päivän ajan. Laktaation estämiseksi hoito olisi aloitettava muutaman tunnin kuluessa synnytyksen tai abortin jälkeen, mutta ei ennen kuin potilaan tila on vakiintunut. Lievää maidoneritystä saattaa esiintyä 2–3 päivän kuluttua hoidon päättymisestä. Maidoneritys voidaan keskeyttää aloittamalla hoito uudelleen ja jatkamalla sitä samalla annostuksella viikon ajan. (Ks. myös kohta 4.4.)

### **Parkinsonin tauti**

Parlodelia annetaan monoterapiana tai yhdessä levodopan kanssa; 10–30 mg/vrk on tavallisesti riittävä annostus. Eräissä tapauksissa jo 5–15 mg:n vuorokausiannokset ovat tehokkaita. Hyviä tuloksia saadaan, kun annosta suurennetaan hitaasti. On tärkeää, että jokaiselle potilaalle optimaalinen annos sovitaan yksilöllisesti, jolloin otetaan huomioon terapeuttinen vaste ja siedettävyys.

Optimaalisen siedettävyyden varmistamiseksi hoito aloitetaan pienellä annoksella antamalla ½ tablettia (1,25 mg) vrk:ssa mieluiten illalla ensimmäisen viikon ajan. Annosta suurennetaan hitaasti, kunnes pienin tehokas annos saavutetaan. Vuorokausiannosta suurennetaan asteittain 1,25 mg:lla viikossa ja se otetaan kahtena tai kolmena osannoksena. Riittävä vaste voidaan saavuttaa 6–8 viikon kuluessa. Jos näin ei tapahdu, vuorokausiannosta voidaan suurentaa 2,5 mg:lla viikossa. 2 tabletin kerta-annos voidaan korvata 5 mg:n kapselilla ja 4 tabletin kerta-annos 10 mg:n kapselilla.

Jos haittavaikutuksia ilmenee annoksen määräämisvaiheen aikana, vuorokausiannosta pienennetään ja se pidetään muuttumattomana vähintään viikon ajan. Jos haittavaikutukset häviävät, annosta voidaan jälleen suurentaa.

Potilailla, joilla on levodopahoidon aikana motorisia häiriöitä, suositetaan levodopa-annoksen pienentämistä ennen Parlodel-hoidon aloittamista. Kun Parlodel-hoitoon on saatu tyydyttävä vaste, levodopan annosta voidaan edelleen asteittain pienentää. Eräillä potilailla levodopalääkitys voidaan kokonaan lopettaa.

Varhaisessa yhdistelmähoitossa aloitetaan ensin Parlodel-hoito, minkä jälkeen määritetään potilaan levodopa-annos. Keskimääräinen Parlodel-annos on ollut noin 16 mg/vrk ja keskimääräinen levodopa-annos 660 mg/vrk.

Kuten muutkin dopamiiniagonistihoidot, bromokriptiinihoitokin pitää lopettaa vähitellen (ks. kohta 4.4).

Korkein vuorokausiannos on 30 mg/vrk bromokriptiinia.

#### *Pediatriset potilaat*

##### Prolaktinoomat

Yli 7-vuotiaat lapset: ½ tablettia (1,25 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan asteittain useaan tablettiin tai kapseliin vuorokaudessa tarpeen mukaan, jotta prolaktiinipitoisuus pysyisi riittävän pienenä. Suurin suositeltu vuorokausiannos 7–12-vuotiaille lapsille on 5 mg. Suurin suositeltu vuorokausiannos 13–17-vuotiaille nuorille on 20 mg.

##### Akromegalia

Yli 7-vuotiaat lapset: Aluksi ½ tablettia (1,25 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan asteittain useaan tablettiin tai kapseliin vuorokaudessa kliinisen vasteen ja haittavaikutusten perusteella. Suurin suositeltu vuorokausiannos 7–12-vuotiaille lapsille on 10 mg. Suurin suositeltu vuorokausiannos 13–17-vuotiaille nuorille on 20 mg.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosvalinta pitää tehdä varoen iäkkäille potilaille ja hoito on aloitettava pienellä annoksella (ks. kohta 4.4).

#### *Hedelmällisessä iässä olevat naiset*

Parlodel-hoito voi palauttaa fertiilitietin. Tämän takia on varmistauduttava siitä, että ne naiset, jotka eivät suunnittele raskautta, käyttävät jotain luotettavaa ehkäisy menetelmää.

##### Antotapa

Parlodel-annos on otettava aina aterian yhteydessä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille torajyväalkaloideille.

Hoitamaton verenpainetauti, raskauden aiheuttama verenpaineen nousu (eklampsia, pre-eklampsia tai raskaus-hypertensio) tai synnytyksen jälkeinen tai lapsivuoteen aikainen hypertensio.

Bromokriptiinia ei saa käyttää maidonerityksen ehkäisyyn tai estoon eikä muihin käyttöaiheisiin, jotka eivät ole hengenvaarallisia, jos potilaalla on aiempi sepelvaltimotauti, muita vakavia sydän- ja verisuonisairauksia tai aiempi vaikea mielenterveys sairaus tai sen oireita.

Pitkäaikaishoito: sydämen minkä tahansa läpän vika ennen hoitoa tehdyllä sydämen kaikukuvauksella määritettynä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Yleistä**

Jos naisia, joiden sairauteen ei liity hyperprolaktinemiaa, hoidetaan Parlodelilla, sitä pitää antaa oireiden lieventymiseen tarvittavana pienimpänä tehokkaana annostuksena, jotta välttyttäisiin prolaktiinipitoisuuden mahdolliselta alenemiselta normaalin alapuolelle, minkä seurauksena saattaisi olla heikentynyt *corpus luteumin* toiminta.

Muutama tapaus, jossa on esiintynyt gastrointestinaalista verenvuotoa tai mahahaava, on raportoitu. Tällöin Parlodel-hoito on lopetettava. Potilaita, joilla on ollut ulkustauti, pitää seurata Parlodel-hoidon aikana tarkkaan, ja jos oireita ilmaantuu, suositetaan asianmukaisia lisätutkimuksia jatkohoidon arvioimiseksi.

Koska etenkin hoidon ensimmäisinä päivinä voi joskus esiintyä tarkkaavaisuutta heikentäviä hypotensiivisiä reaktioita, autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.7).

Bromokriptiiniin käyttöön voi liittyä uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamisia, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Äkillistä nukahtamista kesken päivittäisten toimien, joissakin tapauksissa tiedostamatta tai ilman ennakkovaroitusta, on ilmoitettu hyvin harvoin. Potilaille on kerrottava tästä ja heitä on kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita bromokriptiinihoidon aikana. Potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamisia, ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. kohta 4.7). Lisäksi on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Bromokriptiini on ergotamiinijohdos. Pitkäaikaisen ergotamiinijohdosten käytön yhteydessä on ilmaantunut fibroottisia ja seroosisia inflammatorisia sairaustiloja, kuten pleuriittia, pleuraalista nestekertymää, pleuran fibroosia, keuhkofibroosia, perikardiittia, perikardiumin nestekertymää ja retroperitoneaalista fibroosia. Näiden sairaustilojen riskitekijöitä ei tunneta.

Sydämen vajaatoimintaan pitää kiinnittää huomioita, koska perikardiaalinen fibroosi usein johtaa ko. tilaan. Konstriktiivinen perikardiitti pitää sulkea pois, jos sydämen vajaatoiminnan oireita ilmaantuu.

Bromokriptiinihoitoa varsinkin pitkään ja suurina annoksina saavilla potilailla on joskus ilmoitettu pleuraeffuusiota ja nestettä sydänpuussissa sekä pleura- ja keuhkofibroosia ja konstriktiivista perikardiittia. Jos potilaalla ilmenee selittämättömiä pleuropulmonaalisia häiriöitä, hänet on tutkittava perusteellisesti ja bromokriptiinihoidon lopettamista harkittava.

Joillakin bromokriptiinihoitoa varsinkin pitkään ja suurina annoksina saavilla potilailla on ilmoitettu retroperitoneaalista fibroosia. Jotta retroperitoneaalinen fibroosi todettaisiin varhaisvaiheessa, jolloin se on korjaantuva, suositellaan sen oireiden (kuten selkäkipu, alaraajojen turvotus, munuaistoiminnan heikkeneminen) seuraamista näillä potilailla. Bromokriptiinihoito pitää lopettaa, jos retroperitoneumin fibroosimuutoksia todetaan tai epäillään.

Epäiltäessä fibroottisia sairaustiloja pitää tehdä asianmukaiset tutkimukset, kuten määrittää veren lasko ja seerumin kreatiniini ja tehdä keuhkojen röntgenkuvaus. Ennen bromokriptiinihoidon aloittamista suositellaan laskon tai muiden mahdollisten tulehdusmarkkereiden ja munuaisfunktion määrittämistä sekä keuhkokuvan ottamista.

Fibroottiset sairaustilat saattavat alkaa asteittain, ja bromokriptiinia käyttäviä potilaita pitää seurata säännöllisesti ja huolellisesti tällaisten etenevien häiriöiden tunnistamiseksi. Bromokriptiinihoito pitää lopettaa, jos fibroottinen tai seroosinen inflammatorinen sairaustila on diagnosoitu tai sellaista epäillään.

### **Maligni neuroleptisyndrooma**

Parkinson-lääkityksen, myös bromokriptiinin, annoksen nopean pienentämisen sekä lääkkeen lopettamisen tai vaihtamisen yhteydessä on raportoitu malignia neuroleptisyndroomaa (MNS) muistuttavaa oireistoa (kuume, lihasjäykkyys, tajunnan tason muutos ja autonomisen hermoston epävakaisuus). Oireistolle ei ole osoitettu muuta etiologiaa. Tämän vuoksi tilanteissa, joissa bromokriptiiniannoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen on tarpeen, annosta pitää pienentää asteittain.

### **Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä**

Kun dopamiiniagonistia, kuten bromokriptiiniä, annetaan samanaikaisesti levodopan kanssa, annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen yhteydessä ei-motoriset haittavaikutukset ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8). Oireina ovat mm. sekavuus, hallusinaatiot, apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu, joita voi ilmetä usean päivän aikana. Bromokriptiinihoito pitääkin mahdollisuuksien mukaan lopettaa asteittain, vaikka potilas jatkaa edelleen levodopahoitoa. Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä voi ilmaantua, vaikka annosta vähennetään asteittain, ja annoksen tilapäinen suurentaminen voi olla tarpeen ennen kuin annoksen asteittaista vähentämistä jatketaan.

### **Käyttö naisille synnytyksen jälkeen**

Vakavia haittavaikutuksia, joihin kuuluvat hypertensio, sydäninfarkti, kouristuskohtaus, aivohalvaus ja mielenterveyden häiriöt, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina synnyttäneillä naisilla, jotka saivat bromokriptiinia maidonerityksen estoon. Joillakin potilailla kouristuskohtausta tai aivohalvausta edelsivät vaikea päänsärky ja/tai ohimenevät näköhäiriöt. Verenpainetta on seurattava tarkkaan, etenkin ensimmäisten hoitopäivien aikana. Jos

potilaalle ilmaantuu hypertensiota, rintakipua tai vaikeaa, etenevää tai hellittämätöntä päänsärkyä (johon voi liittyä näköhäiriöitä) tai keskushermostotoksisuuden merkkejä, bromokriptiinihoito pitää lopettaa ja potilaan tila arvioida viipymättä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joita on äskettäin hoidettu tai joilla on samanaikainen hoito verenpainetta kohottavilla tai verisuonia supistavilla lääkkeillä, kuten sympatomimeeteilla tai torajyväalkaloideilla, myös ergometriinilla ja metyyliergometriinilla, eikä niiden samanaikaista käyttöä lapsivuodeaikana suositeta.

### **Käyttö potilaille, joilla on prolaktiinia erittävä adenooma**

Potilailla, joilla on aivolisäkkeen makroadenooma, saattaa olla siihen liittyvä pituitaarisen kudoksen kompressiosta tai tuhoutumisesta johtuva hypopituitarismi. Siksi on tehtävä aivolisäkkeen toiminnan täydellinen arviointi ja aloitettava asianmukainen korvaushoito ennen Parlodel-hoidon aloittamista. Jos potilaalla on sekundaarinen lisämunuaisen toiminnanvajavuus, korvaushoito kortikosteroideilla on välttämätön.

Jos potilaalla on aivolisäkkeen makroadenooma, tuumorin koon kehittymistä on seurattava tarkkaan, ja jos kehittyy merkkejä tuumorin laajenemisesta, on harkittava neurokirurgisia toimenpiteitä.

Jos adenoomapotilas tulee raskaaksi Parlodelin antamisen jälkeen, tarkka seuranta on pakollinen. Prolaktiinia erittävät adenoomat saattavat laajeta raskauden aikana. Näillä potilailla hoito Parlodelilla johtaa usein tuumorin surkastumiseen ja näkökenttädefektien nopeaan paranemiseen. Vaikeissa tapauksissa näkö- tai muiden kraniaalisten hermojen kompressio saattaa vaatia hätätapauksena aivolisäkkeen leikkaushoidon.

Näkökentän heikentyminen on tunnettu makroprolaktinooman aiheuttama komplikaatio. Tehokas hoito Parlodelilla johtaa hyperprolaktinemian lievittymiseen ja usein näön parantumiseen. Kuitenkin joillekin potilaille saattaa myöhemmin kehittyä toissijainen näkökenttien huononeminen, huolimatta prolaktiinipitoisuuden pienenemisestä normaaliksi ja kasvaimen pienentymisestä. Tämä saattaa olla seurausta näköhermoristiin kohdistuvasta vedosta, koska näköhermoristi painuu alas nyt osittain tyhjentyneeseen sellaan. Näissä tapauksissa näkökentän häiriö saattaa parantua bromokriptiiniannosta pienennettäessä, vaikka prolaktiinipitoisuus onkin vielä koholla ja kasvain laajenee edelleen jonkin verran. Makroprolaktinoomapotilaiden näkökenttien seuraamista suositetaan, jotta näköhermoristin esiin luiskahtaminen tunnistetaan ajoissa ja lääkeannos voidaan määrätä sopivaksi.

Joillakin potilailla, joiden prolaktiinia erittävää adenoomaa on hoidettu Parlodelilla, on havaittu likvorvuotoa nenästä. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että tämä saattaa johtua invasiivisten kasvainten kutistumisesta.

### **Impulssikontrollin häiriöt**

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Parlodel. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

### **Lapset ja nuoret (7–17-vuotiaat)**

Bromokriptiinin turvallisuus ja teho on varmistettu vain prolaktinooman ja akromegalian hoidossa vähintään 7-vuotiailla lapsilla. Tietoa bromokriptiinin käytöstä alle 7-vuotiailla lapsilla on vain vähän. Kliinisten kokemusten perusteella sekä markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ei kuitenkaan ole havaittu eroja aikuisten ja pediatrien potilaiden siedettävyydessä. Vaikka Parlodelia käyttävillä pediatriisilla potilailla ei ole havaittu eroja haittavaikutusprofiilissa, joidenkin nuorempien potilaiden suurempaa herkkyyttä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Annoksen titrauksessa pediatriisille potilaille tulisi myös noudattaa varovaisuutta.

### **Iäkkäät**

Parlodelilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi vähintään 65-vuotiaita tutkimushenkilöitä, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he eri tavalla hoitoon kuin nuoremmat potilaat. Kliinisen kokemuksen perusteella mukaan lukien markkinoille tulon jälkeinen haittavaikutusseuranta, ei kuitenkaan ole havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden hoitovasteessa tai siedettävyydessä.

Vaikka Parlodelin tehon tai haittavaikutusprofiilin ei ole havaittu olevan erilainen iäkkäillä potilailla, joidenkin iäkkäiden potilaiden suurempaa herkkyyttä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Annosvalinta pitää tehdä varoen iäkkäille potilaille. Hoito on aloitettava pienellä annoksella huomioiden se, että iäkkäillä maksan, munuaisten tai

sydämen toiminnan heikentyminen on yleisempää kuin nuoremmalla väestöllä ja heillä on usein samanaikaisia sairauksia ja lääkityksiä.

Parlodel-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Bromokriptiini on sekä CYP3A4:n substraatti että inhibiittori (ks. kohta 5.2). Täten CYP3A4:n inhibiittorit (esim. atsoliaantimykootit, HIV-proteaasi-inhibiittorit ja makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini ja josamysiini) voivat samanaikaisesti bromokriptiinin kanssa käytettynä johtaa kohonneisiin bromokriptiinin pitoisuuksiin plasmassa. Bromokriptiinin CYP3A4:ää inhiboivalla vaikutuksella ei tiedetä eikä teoreettisesti oleteta olevan kliinistä merkitystä. Akromegaliaa sairastavien potilaiden samanaikainen hoito bromokriptiinilla ja okreetidilla johti bromokriptiinin kohonneisiin plasmapitoisuuksiin.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia käytettäessä dopamiinireseptoreita stimuloivaa bromokriptiinia samanaikaisesti dopamiiniantagonistien, kuten neuroleptien (fenotiatsiinit, butyrofenonit ja tioksanteenit), metoklopramidin ja domperidonin kanssa.

Alkoholi saattaa heikentää Parlodelin siedettävyyttä.

Joillakin potilailla bromokriptiinin ja sympatomimeetin (isomethepteenin tai fenyylipropanoliamiinin) tai ergotalkaloidien samanaikaiseen käyttöön on liittynyt liialliseen verisuonien supistumiseen, sydämen tai aivojen toimintaan liittyviä vakavia haittavaikutuksia, erityisesti synnytyksen jälkeisenä ajanjaksona (Ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### **Hedelmällisyys**

Parlodel-hoito voi palauttaa fertiliteetin. Tämän takia on varmistauduttava siitä, että naiset, jotka eivät suunnittele raskautta, käyttävät jotain luotettavaa ehkäisymenetelmää.

##### **Raskaus**

Jos potilas suunnittelee raskautta, Parlodel-hoito on lopetettava, kun raskaus on varmistettu, ellei hoitoa ole lääkinnällisistä syistä jatkettava. Kun Parlodel-hoito on tässä vaiheessa keskeytetty, ei ole havaittu keskenmenojen määrän lisääntymistä. Kliiniset kokemukset osoittavat, että raskauden aikana annettuna Parlodelilla ei ole haitallista vaikutusta raskauden kulkuun tai lapseen.

Jos raskaus todetaan potilaalla, jolla on aivolisäkkeen adenooma ja Parlodel-hoito on lopetettu, hänen tilaansa on ehdottomasti seurattava tarkkaan koko raskauden ajan. Potilailla, joilla on oireita prolaktinooman selvästä laajenemisesta, esim. päänsärkyä tai näkökentän huononemista, Parlodel-hoito voidaan aloittaa uudestaan tai leikkaushoitoa voidaan pitää sopivana.

##### **Imetys**

Koska Parlodel estää maidonerityksen, sitä ei pidä antaa äideille, jotka haluavat imettää.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Koska etenkin ensimmäisinä hoitopäivinä saattaa esiintyä hypotensiivisiä reaktioita, jotka voivat johtaa valppauden heikkenemiseen, on moottoriajoneuvoa kuljettaessa tai koneiden parissa työskenneltäessä noudatettava erityistä varovaisuutta.

Bromokriptiinihoidossa olevia potilaita, joilla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamisia, on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai tekemättä mitään sellaista, missä alentunut vireystaso voi altistaa potilaan itsensä tai muut vakavan vamman tai kuoleman vaaralle (esim. koneiden käyttö), kunnes tällaisia toistuvia nukahtamisia ja uneliaisuutta ei enää esiinny (ks. kohta 4.4).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Bromokriptiinihoidon alussa saattaa esiintyä pahoinvointia, harvemmin huimausta, uupumusta tai oksentelua. Nämä oireet eivät ole yleensä kuitenkaan niin voimakkaita, että ne johtaisivat lääkityksen lopettamiseen. Bromokriptiini voi altistaa verenpaineen laskulle ja asentohypotonialle, jotka voivat johtaa pyörtymiseen. Tämän takia suositellaan verenpaineen mittauksia aivan hoidon alussa.

Muita mahdollisia haittoja ovat nenän tukkoisuus, ummetus, väsymys, päänsärky. Harvemmin raportoituja haittoja ovat sekavuustila, psykomotorinen kiihtymys, aistiharhat, tahattomat liikkeet, suun kuivuminen, jalkakramppit, allergiset ihoreaktiot ja hiusten lähtö.

Bromokriptiinin käyttöön voi liittyä uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamisia, etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Harvinaisena haittana voi esiintyä fibroottisia sairaustiloja (ks. kohta 4.4). Haittavaikutukset on luokiteltu taulukossa 1 esiintymistiheyttä kuvaavien otsikoiden alle seuraavasti (yleisin ensin): hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinaiset:	Sekavuustila, psykomotorinen kiihtymys, aistiharhat
Harvinaiset:	Psykoottiset häiriöt, unettomuus
<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	Päänsärky, väsymys, huimaus
Melko harvinaiset:	Tahattomat liikkeet (dyskinesiat)
Harvinaiset:	Uneliaisuus, tuntoharhat
Hyvin harvinaiset:	Äkillinen nukahtaminen, malignia neuroleptisyndroomaa muistuttava oireyhtymä bromokriptiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen
<b>Silmät</b>	
Harvinaiset:	Näköhäiriö, näön sumeneminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Harvinaiset:	Tinnitus
<b>Sydän</b>	
Harvinaiset:	Sydänpussin nestekertymä, konstriktiivinen sydänpussitulehdus, takykardia, bradykardia, rytmihäiriöt
Hyvin harvinaiset:	Sydämen läppäsairaus (mukaan lukien käänteisvirtaus) ja siihen liittyvät tilat (perikardiitti ja perikardiaalinen vuoto), sydänlähän fibroosi
<b>Verisuonisto</b>	
Melko harvinaiset:	Hypotensio, ortostaattinen hypotensio (joka johtaa hyvin harvoin tajunnan menetykseen)
Erittäin harvinaiset:	Kylmäästä johtuva sormien ja varpaiden palautuva valkoisuus (varsinkin potilailla, joilla on esiintynyt Raynaud'n ilmiötä)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset:	Nenän tukkoisuus
Harvinaiset:	Keuhkopussin nestekertymä, keuhkopussin fibroosi, keuhkopussitulehdus, keuhkofibroosi, hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset:	Pahoinvointi, ummetus, oksentelu
Melko harvinaiset:	Suun kuivuminen
Harvinaiset:	Ripuli, vatsakipu, retroperitoneaalinen fibroosi, gastrointestinaalinen haava, gastrointestinaalinen verenvuoto
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Melko harvinaiset:	Allergiset ihoreaktiot, hiusten lähtö
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinaiset:	Jalkakramppit
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinaiset:	Uupumus
Harvinaiset:	Perifeerinen turvotus

Tuntematon:	Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä, mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
-------------	---

Vakavia haittavaikutuksia, joihin kuuluvat hypertensio, sydäninfarkti, kouristuskohtaus, aivohalvaus ja mielenterveyden häiriöt, on ilmoitettu harvinaisina tapauksina synnyttäneillä naisilla, jotka saivat bromokriptiinia maidonerityksen estoon (ks. kohta 4.4).

#### Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä

Dopamiiniagonistien, mukaan lukien bromokriptiinin, vähentämisen tai lopettamisen yhteydessä ei-motoriset haittavaikutukset ovat mahdollisia. Oireita ovat mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu, kipu (ks. kohta 4.4).

#### Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhmaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien Parlodel (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### **Oireet**

Kaikki pelkän bromokriptiiniyliannoksen ottaneet potilaat ovat jääneet eloon. Suurin yksittäinen annos, jota tähän mennessä on otettu, on 325 mg. Havaitut oireet olivat pahoinvointi, oksentelu, huimaus, hypotonia, posturaalinen hypotonia, takykardia, uneliaisuus, letargia ja hallusinaatiot.

Tapauksia, joissa lapsi on vahingossa ottanut Parlodelia, on raportoitu muutamia. Haittatapahtumina näissä ilmeni oksentelua, uneliaisuutta ja kuumetta. Oireet hävisivät itsestään muutamassa tunnissa tai asianmukaisella hoidolla.

### **Hoito**

Bromokriptiinin imeytymisen estämiseksi suositellaan lääkehiilen antoa. Myös vatsahuuhtelua voidaan harkita, jos lääke on otettu vain vähän ennen hoitoon tuloa.

Akuutin intoksikaation hoito on oireenmukainen. Metoklopramidi saattaa olla indisoitu oksentelun tai hallusinaatioiden hoitoon.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: prolaktiiniestäjät, ATC koodi G02CB01

Bromokriptiini on ergotjohdannainen ja suoravaikutteinen dopamiiniagonisti. Se estää aivolisäkkeen etulohkon hormonin prolaktiinin erityksen vaikuttamatta muihin aivolisäkkeen hormoneihin. Se voi kuitenkin alentaa kasvuhormonin (GH) kohonnuttua pitoisuutta akromegaliaa sairastavilla potilailla. Nämä vaikutukset johtuvat dopamiinireseptorien stimulaatiosta.



Lapsivuodeaikana prolaktiini on välttämätön synnytyksen jälkeisen laktaation alkamiselle ja ylläpitämiselle. Muulloin kuitenkin lisääntynyt prolaktiinineritys aiheuttaa patologista maidoneritystä (galaktorrea) ja/tai ovulaatio- ja kuukautishäiriöitä.

Spesifisenä prolaktiininerityksen estäjänä bromokriptiinia voidaan käyttää fysiologisen laktaation estämiseen tai keskeyttämiseen sekä prolaktiinin aiheuttamien patologisten tilojen hoitoon. Amenorreaan ja/tai anovulaatioon (riippumatta galaktorrean esiintymisestä) bromokriptiinia voidaan käyttää ovulaatio- ja kuukautisjakson palauttamiseen.

Laktaation estämiseen liittyvät tavanomaiset toimenpiteet, kuten esim. nesteen nauttimisen rajoittaminen, eivät ole bromokriptiinihoidossa tarpeellisia. Bromokriptiini ei myöskään heikennä synnytyksen jälkeistä kohdun involuutiota eikä lisää tromboemboolian vaaraa.

On osoitettu, että bromokriptiini pysäyttää prolaktiinia erittävien aivolisäkkeen adenoomien (prolaktinoomien) kasvun tai pienentää niiden kokoa.

Akromegaliapotilailla bromokriptiinilla on plasman kasvuhormoni- ja prolaktiinipitoisuutta alentavan vaikutuksensa lisäksi suotuisa vaikutus kliinisiin oireisiin ja glukoositoleranssiin.

Dopaminergisen aktiivisuutensa ansiosta bromokriptiini on, yleensä suuremmilla annoksilla kuin endokrinologisissa indikaatioissa, tehokas Parkinsonin taudissa, jolle on tyypillistä spesifinen nigrostriataalisen dopamiinin vajaus. Dopamiinireseptorien stimuloiminen bromokriptiinilla voi tässä tilassa palauttaa striatumin neurokemiallisen tasapainon.

Kliinisesti bromokriptiini lieventää vapinaa, jäykkyyttä, hidasliikkeisyyttä ja muita parkinsonismin oireita taudin kaikissa vaiheissa. Tavallisesti terapeutinen teho kestää vuosia (tähän mennessä hyviä tuloksia on raportoitu jopa kahdeksan vuotta hoidetuilla potilailla). Bromokriptiinia voidaan antaa joko yksinään tai – sekä varhaisissa että pitkälle kehittyneissä vaiheissa – yhdistettynä muihin antiparkinsonlääkkeisiin. Annettaessa bromokriptiinia yhdessä levodopan kanssa saadaan aikaan antiparkinsonvaikutuksen tehostuminen, mikä usein mahdollistaa levodopan annostuksen pienentämisen. Bromokriptiinista on erityistä hyötyä levodopahoidossa oleville potilaille, joilla on huonontuva terapeutinen vaste levodopaan tai komplikaatioita, kuten epänormaaleja pakkoliikkeitä (koreoatetoottinen dyskinesia ja/tai kivulias dystonia), vaikutusajan lyhenemistä ja kliinisen tilan vaihtelua.

Bromokriptiini kohottaa depressiivisten parkinsonpotilaiden mielialaa. Tämä johtuu aineen antidepressiivisistä ominaisuuksista, jotka on vahvistettu kontrolloiduissa tutkimuksissa potilailla, joilla oli endogeeninen ja psykogeeninen depressio, mutta joilla ei ollut Parkinsonin tautia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Peroraalisen annon jälkeen bromokriptiinista imeytyy 40–90 %, mutta vain 6 % annoksesta pääsee systeemiverenkiertoon maksassa tapahtuvan huomattavan ensikierron (first-pass) metabolian takia. Kun tabletteja tai kapseleita annetaan terveille vapaaehtoisille, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnissa. Bromokriptiinin oraalisen 5 mg:n annoksen jälkeen  $C_{max}$  on 0,465 ng/ml. Prolaktiinipitoisuutta alentava teho alkaa 1–2 tunnin kuluessa nauttimisen jälkeen. Vaikutus saavuttaa huippunsa 5–10 tunnissa, jolloin prolaktiinin väheneminen plasmassa on enemmän kuin 80 %, ja pysyy lähellä huippuaan 8–12 tuntia.

### Jakautuminen

Sitoutuminen plasman proteiineihin on 96 %.

### Biotransformaatio

Bromokriptiini läpikäy voimakkaan ensikierron metabolian maksassa ja muuttuu lukuisiksi metaboliiteiksi, eikä muuttumatonta lääkeainetta juurikaan esiinny virtsassa tai ulosteessa. Bromokriptiini sitoutuu vahvasti CYP3A-entsyymiin, ja sen pääasiallinen metaboliareitti on syklopeptidiasan proliinirenkään hydroksylaatio. CYP3A4:n estäjien ja/tai voimakkaiden substraattien voidaan siten olettaa estävän bromokriptiinin puhdistumaa ja johtavan suurentuneisiin pitoisuuksiin. Bromokriptiini on myös voimakas CYP3A4:n estäjä, jonka laskennallinen IC<sub>50</sub>-arvo

on 1,69 mikrom. Koska vapaan bromokriptiinin terapeuttinen pitoisuus potilaan verenkierrossa on pieni, sillä ei katsota olevan merkittävää vaikutusta muiden CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden puhdistumaan.

### Eliminaatio

Bromokriptiinin eliminaatiokäyrä plasmassa on kaksivaiheinen, ja sen lopullinen puoliintumisaika on noin 15 tuntia (vaihteluväli 8–20 tuntia). Lähtöaine ja sen metaboliitit erittyvät miltei täydellisesti maksan kautta sappeen; vain 2–6 % erittyy munuaisten kautta virtsaan.

### **Erityiset potilasryhmät**

Potilailta, joiden maksan toiminta on heikentynyt, eliminaation nopeus saattaa olla hidastunut ja pitoisuudet plasmassa saattavat kohota, minkä johdosta annoksen tarkistus voi olla tarpeellinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, mutageenisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Prekliinisissä tutkimuksissa todettiin haitallisia vaikutuksia vain altistuksilla, jotka selkeästi (25-kertaisesti) ylittivät ihmisille tarkoitettuihin maksimiannoksiin saavutettavaa altistustasoa, joten todettujen vaikutusten kliininen merkitys on vähäinen. Endometriumin karsinomia todettiin prekliinisissä tutkimuksissa rotilla vain suurilla annoksilla. Niiden oletetaan johtuvan koe-eläinten lajispesifisestä herkkyydestä bromokriptiinin farmakologisille vaikutuksille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Dinatriumedetaatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Maleiinihappo  
Laktoosimonohydraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Al/PVC/PVdC-läpipainopakkaus: 30 ja 100 tabletin pakkaukset

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda Oy  
Vaisalantie 4  
02130 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

7326

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.10.1976  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.11.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.4.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Parlodel 2,5 mg tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller en kvantitet bromokriptinmesilat som motsvarar 2,5 mg bromokriptin.  
Hjälpämne med känd effekt: En tablett innehåller 116,4 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Rund, nästan vit tablett med fasade kanter. Tabletten har på ena sidan en brytskåra samt märkningen 2.5 mg. Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Menstruationsbesvär, kvinnlig infertilitet

- hyperprolaktinemiska eller skenbart normoprolaktinemiska tillstånd på grund av prolaktin
  - amenorré (oberoende av förekomst av galaktorré), oligomenorré
  - kort lutealfas
  - hyperprolaktinemiska störningar på grund av mediciner (t.ex. orsakade av vissa psykotropiska eller antihypertensiva substanser)
- kvinnlig infertilitet som inte beror på prolaktin
  - anovulatoriska cykler (i tillägg till antiestrogener, t.ex. klomifen)

#### Hyperprolaktinemi hos män

- hypogonadism på grund av prolaktin (oligospermi, förlust av sexualdrift, impotens)

#### Prolaktinom

- konservativ behandling av mikroadenom och makroadenom i hypofysen som utsöndras prolaktin
- för förminskning före operation av tumörens storlek och för underlättande av dess avlägsnande
- efter operation, om prolaktinkoncentrationen fortfarande är förhöjd

#### Akromegali

Detta tillstånd behandlas i första hand kirurgiskt eller radiologiskt. Parlodel kan användas som stödbehandling för kirurgisk eller radiologisk behandling eller ensamt i följande fall:

- lindriga akromegalifall, där tumören är liten
- akromegalifall, där andra behandlingsmetoder inte av någon orsak kommer ifråga
- akromegalifall, där andra behandlingar har misslyckats.

#### Hämning av laktation

- efter förlossning hämning eller avbrytande av fysiologisk laktation endast om medicinskt indicerat (t.ex. om fostret dör i samband med förlossningen eller under neonatalperioden, HIV-infektion hos modern)
- hämning av laktation efter abort

Rutinmässig användning av bromokriptin för hämning eller avbrytande av laktation eller för lindring av smärta och svullnad i bröstet efter förlossning rekommenderas inte i fall som kan behandlas med adekvata icke-farmakologiska åtgärder (t.ex. genom att använda en stadig BH, kryoterapi) och/eller med vanliga analgetika.

### **Parkinsons sjukdom**

För behandling med levodopa i kombination i idiopatisk och postenkefalitisk Parkinsons sjukdom hos patienter vars respons på levodopabehandling är försämrad, samt i fall där ett dåligt svar på levodopabehandling visar sig som variationer i det kliniska tillståndet. Även tidig kombinationsbehandling med levodopa för hämning av variationer i det kliniska tillståndet.

**Det rekommenderas att läkemedlet förskrivs av läkare med specialkompetens på området eller andra läkare efter konsultation med en specialist.**

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

#### **Menstruationsbesvär, kvinnlig infertilitet**

½ tablett (1,25 mg) 2–3 gånger dagligen. Om denna dosering visar sig vara otillräcklig kan den gradvis ökas till nivån 1 tablett (2,5 mg) 2–3 gånger dagligen. Behandlingen ska fortgå tills normal menstruationscykel och/eller ovulation har kommit tillbaka. Behandlingen kan vid behov fortsätta under flera menstruationscykler för att förhindra att symptomen återkommer.

#### **Hyperprolaktinemi hos män**

½ tablett (1,25 mg) x 2–3 gånger dagligen. Dosen ökas gradvis till nivån 2–4 tabletter (5–10 mg) dagligen.

#### **Prolaktinom**

½ tablett (1,25 mg) 2–3 gånger dagligen. Dosen ökas gradvis till flera tabletter eller kapslar dagligen, enligt behov, för att prolaktinkoncentrationen ska hållas tillräckligt låg.

#### **Akromegali**

I början ½ tablett (1,25 mg) 2–3 gånger dagligen. Dosen ökas gradvis till 10–20 mg dagligen baserat på det kliniska svaret och biverkningarna.

#### **Hämning av laktation om medicinskt indicerat**

Den första dagen tas ½ tablett (1,25 mg) i samband med morgon- och kvällsmålen, varefter 1 tablett (2,5 mg) tas 2 gånger dagligen i samband med morgon- och kvällsmålen under 14 dagar. När preparatet ges för att förebygga laktation skall behandlingen påbörjas inom några timmar efter förlossningen men först efter att patientens tillstånd har stabiliserats. Lätt mjölksekretion kan ibland uppträda 2–3 dagar efter avslutad behandling. Laktationen kan avbrytas genom att behandlingen påbörjas igen och fortsätts i ytterligare en vecka med samma dosering. (Se även avsnitt 4.4.)

### **Parkinsons sjukdom**

Parlodel ges som monoterapi eller tillsammans med levodopa; 10–30 mg dagligen är vanligen en tillräcklig dosering. I vissa fall kan redan dagliga doser på 5–15 mg vara effektiva. Goda resultat uppnås då dosen ökas långsamt. Det är viktigt att varje patient ges en individuellt anpassad dos. Det terapeutiska svaret och tolerabiliteten ska då beaktas.

För att säkerställa den optimala tolerabiliteten ska behandlingen inledas med en liten dos genom att ge ½ tablett (1,25 mg) dagligen, helst på kvällen under den första veckan. Dosen ökas långsamt tills den minsta effektiva dosen uppnås. Den dagliga dosen ökas gradvis med 1,25 mg i veckan och den tas uppdelad i två eller tre doser. Tillräckligt svar kan uppnås inom 6–8 veckor. Om detta inte inträffar kan dygnsdosen ökas med 2,5 mg i veckan. En 2 tabletters engångsdos kan ersättas med en 5 mg kapsel och en 4 tabletters engångsdos med en 10 mg kapsel.

Om biverkningar inträffar under dosens definieringsskede ska den dagliga dosen minskas och hållas oförändrad i minst en vecka. Om biverkningarna försvinner kan dosen åter ökas.

Hos patienter som har motoriska störningar under behandlingen med levodopa rekommenderas att levodopadosen minskas innan behandlingen med Parlodel inleds. Då Parlodel-behandlingen ger ett tillfredsställande svar kan levodopadosen ytterligare minskas gradvis. Vissa patienters medicineringsmedel med levodopa kan helt avslutas.

I en tidig kombinationsbehandling påbörjas först Parlodel-behandlingen varefter patientens levodopados bestäms. Genomsnittlig Parlodeldos har varit cirka 16 mg dagligen och genomsnittlig levodopados 660 mg dagligen.

Såsom andra dopaminagonistbehandlingar ska bromokriptin-behandlingen avslutas gradvis (se avsnitt 4.4).

Den högsta dygnsdosen är 30 mg bromokriptin dagligen.

#### *Pediatrisk population*

##### Prolaktinom

Barn över 7 år: ½ tablett (1,25 mg) 2–3 gånger dagligen. Dosen ökas gradvis till flera tabletter eller kapslar dagligen, enligt behov, för att prolaktinkoncentrationen ska hållas tillräckligt låg. Den högsta rekommenderade dygnsdosen för barn i åldern 7–12 år är 5 mg. Den högsta rekommenderade dygnsdosen för ungdomar i åldern 13–17 år är 20 mg.

##### Akromegali

Barn över 7 år: I början ½ tablett (1,25 mg) 2–3 gånger dagligen. Dosen ökas gradvis till flera tabletter eller kapslar dagligen enligt kliniskt svar och biverkningar. Den högsta rekommenderade dygnsdosen för barn i åldern 7–12 år är 10 mg. Den högsta rekommenderade dygnsdosen för ungdomar i åldern 13–17 år är 20 mg.

#### *Äldre patienter*

Äldre patienters dos ska väljas försiktigt och behandlingen ska inledas med en låg dos (se avsnitt 4.4).

#### *Kvinnor i fertil ålder*

Parlodel-behandlingen kan återställa fertiliteten. På grund av detta bör man säkerställa att de kvinnor som inte planerat att bli gravida använder någon pålitlig preventivmetod.

##### Administreringsätt

Parlodeldoserna ska alltid tas i samband med en måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra mjöldrygealkaloider.

Obehandlad blodtryckssjukdom, högt blodtryck orsakat av graviditet (eklampsi, pre-eklampsi eller graviditetshypertension) eller hypertension efter förlossning eller i puerperiet.

Bromokriptin är kontraindicerat för suppression eller avbrytande av laktation eller för andra indikationer som inte är livsfarliga om patienten har kranskärslsjukdom, andra allvarliga hjärt- och kärlsjukdomar i anamnesen eller tidigare svår mentalsjukdom eller symptom på sådan.

Långtidsbehandling: vilket som helst klaffel som bestämts i en ekografi utförd före behandlingen.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Allmänt**

Om kvinnor med sjukdomstillstånd som inte beror på hyperprolaktinemi behandlas med Parlodel skall lägsta möjliga dos som ger symtomlindring tillföras, så att en sänkning av prolaktinnivån under normala värden undviks, eftersom detta kunde leda till försvagad *corpus luteum*-funktion.

Några fall har av gastrointestinal blödning eller magsår har rapporterats. I sådana fall ska Parlodel-behandlingen utsättas. Patienter med ulkussjukdom ska följas noggrant och om symptom uppträder rekommenderas lämpliga ytterligare undersökningar för att bedöma den fortsatta behandlingen.

Då hypotensiva reaktioner, vilka försämrar uppmärksamheten, ibland kan förekomma speciellt under de första dagarna av behandlingen, ska särskild försiktighet iakttas vid bilkörning och användande av maskiner (se avsnitt 4.7).

Till användningen av bromokriptin kan höra sömnhet och plötsliga sömnattacker, särskilt hos personer med Parkinsons sjukdom. Plötsligt inträdande av sömn under dagliga aktiviteter har rapporterats i mycket sällsynta fall, i vissa fall utan varningssignaler. Patienten ska informeras om detta och han/hon ska uppmanas att inte köra bil och inte använda maskiner under bromokriptin-behandlingen. Patienter som har uppvisat somnolens och/eller en plötslig sömnattack måste avstå från bilkörning och hantering av maskiner (se avsnitt 4.7). Dosreduktion och/eller utsättande av behandlingen ska dessutom övervägas.

Bromokriptin är ett ergotaminderivat. I samband med långvarig användning av ergotaminderivat har det förekommit fibrotiska och serösa inflammatoriska sjukdomstillstånd, såsom pleurit, pleural effusion, lungsäcksfibros, lungfibros, perikardit, perikardiell effusion och retroperitoneal fibros. Dessa sjukdomstillstånds riskfaktorer är inte kända.

Hjärtsvikt ska uppmärksammas då perikardiell fibros leder ofta till detta tillstånd. Konstriktiv perikardit ska uteslutas om symptom på hjärtsvikt uppträder.

Hos patienter som får bromokriptin-behandling, speciellt länge och i stora doser, har det ibland rapporterats pleura- och perikardiell utgjutning samt pleura- och lungfibros och konstriktiv perikardit. Patienter med oförklarliga pleuropulmonella besvär bör genomgå en grundlig undersökning och avbrytande av behandling med bromokriptin bör övervägas.

Retroperitoneal fibros har i några fall rapporterats, speciellt hos patienter som behandlats med hög dos bromokriptin under lång tid. För att retroperitoneal fibros (t. ex. ryggvärk, ödem i underbenen, försämrad njurfunktion) ska upptäckas i ett tidigt skede rekommenderas det att symptom övervakas särskilt hos dessa patienter. Bromokriptin-behandlingen ska utsättas om retroperitoneala fibrotiska förändringar konstateras eller misstänks.

Vid misstanke om fibrotiska sjukdomstillstånd ska lämpliga undersökningar utföras, såsom bestämning av sänka och serumkreatinin och röntgenundersökning av lungorna. Före inledning av bromokriptin-behandling rekommenderas att sänka och övriga möjliga inflammationsmarkörer och njurfunktioners värden bestäms samt att en röntgenundersökning utförs.

Fibrotiska sjukdomstillstånd kan börja gradvis och patienter som använder bromokriptin ska följas regelbundet och noggrant för att identifiera progressionen av dessa störningar. Bromokriptin-behandlingen ska utsättas om det fibrotiska eller serösa inflammatoriska sjukdomstillståndet har diagnostiserats eller ett sådant misstänks.

### **Maligt neuroleptikasyndrom**

I samband med snabb dosreduktion av Parkinsonmedicinering, även bromokriptin, samt utsättning eller byte av läkemedlet har det rapporterats symptom som påminner om maligt neuroleptikasyndrom (MNS) (förhöjd kroppstemperatur, muskelstelhet, påverkan av medvetandet och autonom instabilitet). Syndromet har inte påvisats förändra etiologin. Det är därför tillrådligt att i dessa fall, där en minskning av bromokriptindosen eller utsättning av behandling är nödvändig, minska dosen gradvis.

### **Abstinenssyndrom av dopaminagonister**

Då dopaminagonister, såsom bromokriptin, ges samtidigt med levodopa, i samband med minskning av dosen eller utsättnings av behandlingen, är icke-motoriska biverkningar möjliga (se avsnitt 4.8). Symptom är bl.a. förvirring, hallucinationer, apati, ångest, depression, utmattnings och smärta, som kan uppträda under flera dagars tid. Bromokriptin-behandlingen ska om möjligt utsättas gradvis fastän patienten fortsätter med levodopabehandlingen. Dopaminagonisters abstinenssyndrom kan uppträda fastän dosen minskas gradvis och dosens tillfälliga ökning kan vara nödvändig före man fortsätter med den gradvisa minskningen av dosen.

### **Användning hos kvinnor efter förlossning**

Allvarliga biverkningar, till vilka hör hypertension, hjärtinfarkt, epilepsianfall, stroke och mentala störningar har rapporterats uppträda i sällsynta fall hos kvinnor som fött, som fått bromokriptin för hämning av laktation. Hos vissa patienter föregick epilepsianfallen och stroke av svår huvudvärk och/eller övergående synstörningar. Blodtrycket ska följas noga, speciellt under de första behandlingsdagarna. Om hypertension, bröstsmärta eller svår,

progredierande eller svårbehandlad huvudvärk (eventuellt förknippad med synstörningar) eller tecken på CNS-toxicitet uppträder, ska bromokriptin-behandlingen utsättas och patientens tillstånd omedelbart bedömas.

Särskild försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som nyligen har behandlats eller som är under pågående behandling med blodtryckshöjande eller blodkärlssammandragande läkemedel, såsom sympatomimeter eller ergotalkaloider, samt även ergometrin och metylergometrin. Samtidig användning av dem rekommenderas inte under puerperiet.

### **Användning hos patienter som har prolaktinutsöndrande adenom**

Patienter som har hypofys makroadenom kan ha därtill relaterad hypopituitarism på grund av kompression eller förstörelse av pituitär vävnad. Därför måste en fullständig bedömning av hypofysen göras och lämplig ersättande behandling inledas före behandlingen med Parlodel inleds. Om patienten har en sekundär nedsatt binjurefunktion är en ersättningsbehandling med kortikosteroider oundviklig.

Om patienten har makroadenom i hypofysen ska utvecklingen av tumörens storlek följas noggrant och om det visar sig att tecken på tumören breder ut ska neurokirurgiska åtgärder övervägas.

Om adenompatienten blir gravid efter administrering av Parlodel är noga monitorering obligatorisk. Adenom som utsöndrar prolaktin kan breda ut sig under graviditeten. Behandling med Parlodel hos dessa patienter leder ofta till att tumören förtvinar och synfältsdefekterna försvinner snabbt. I svåra fall kan kompression av syn- och andra kraniala nerver akut kräva operativt ingrepp i hypofysen.

Minskningen av synfältet är en känd komplikation som orsakas av makroprolaktinom. Effektiv behandling med Parlodel leder till lindring av hyperprolaktinemin och ofta till förbättring av synen. Hos vissa patienter kan emellertid en sekundär försämring av synfältet utvecklas senare trots normalisering av prolaktinnivåerna och minskning av tumören. Detta kan orsakas av sträckning av synnervskorsningen som dras ner i den nu delvis tomma sellan. I dessa fall kan synfältsdefekten förbättras vid minskning av bromokriptindosen fastän prolaktinnivån ännu är förhöjd och tumörtillväxten fortgår något. Övervakning av synfälten hos patienter med makroprolaktinom rekommenderas därför för att tidigt upptäcka en herniering av chiasma och för att anpassa dosen.

Hos några patienter behandlade med Parlodel på grund av prolaktinutsöndrande adenom har likvorläckage via näsan observerats. Tillgängliga data tyder på att detta kan bero på krympning av invasiv tumör.

### **Störd impulskontroll**

Patienter ska följas regelbundet avseende utveckling av impulskontrollstörningar. För patienter och deras anhörigvårdare kan det vara bra att veta att beteendesymptom förknippade med störd impulskontroll (såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) kan förekomma hos patienter som har använt dopaminagonister såsom Parlodel. Om sådana symptom uppträder ska en minskning av dosen eller utsättning av läkemedlet övervägas.

### **Barn och ungdomar (7–17-åringar)**

Bromokriptins säkerhet och effektivitet har säkerställts endast i behandling av prolaktinom och akromegali hos barn i minst 7 års ålder. Det finns bara lite data om användning av bromokriptin hos barn under 7 års ålder. På grundval av kliniska erfarenheter samt i uppföljning av biverkningar efter marknadsintroduktion har dock inga skillnader i tolerabiliteten mellan vuxna och pediatrika patienter observerats. Fastän inga skillnader i biverkningsprofilen hos pediatrika patienter som använder Parlodel, kan större känslighet hos vissa yngre patienter inte uteslutas. Vid titrering av dosen till pediatrika patienter ska försiktighet också iakttas.

### **Äldre**

I kliniska prövningar som gjorts med Parlodel fanns det inte tillräckligt med prövningsdeltagare i minst 65 års ålder för att ta reda på om de reagerar på annat sätt på behandlingen än yngre patienter. På grundval av klinisk erfarenhet, samt uppföljning av biverkningar efter marknadsintroduktion, har det emellertid inte observerats några skillnader mellan äldre och yngre patienters behandlingssvar eller tolerabilitet.

Fastän Parlodels effektivitet eller biverkningsprofil inte har observerats vara olika hos äldre patienter kan vissa äldre patienters större känslighet dock inte uteslutas. Försiktighet ska iakttas vid valet av dos för äldre patienter. Behandlingen ska inledas med en liten dos, beaktande att hos äldre är försvagad lever-, njur- eller hjärtfunktion vanligare än hos den yngre befolkningen och de har ofta samtidigt sjukdomar och medicineringar.



Parlodel-tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Bromokriptin är både ett CYP3A4-substrat och en hämmare (se avsnitt 5.2). Därmed kan CYP3A4-hämmare (t.ex. azolantimykoter, HIV-proteashämmare och makrolidantibiotika, såsom erytromycin och josamycin) leda till förhöjda bromokriptinkoncentrationer i plasma när den används samtidigt med bromokriptin. Bromokriptins CYP3A4-hämmande effekt är okänd och antas teoretiskt inte vara av klinisk betydelse. Samtidig behandling av patienter med akromegali med bromokriptin och okreotid ledde till förhöjda bromokriptinkoncentrationer.

Farmakodynamiska interaktioner är möjliga vid samtidig användning av bromokriptin, som stimulerar de dopaminerga receptorerna, med dopaminantagonister, såsom neuroleptika (fenotiaziner, butyrofenoner och tioxantener), metoklopramid och domperidon.

Alkohol kan försvaga tolerabiliteten av Parlodel.

Hos vissa patienter har samtidig användning av bromokriptininin och sympatomimetika (isometepten eller fenylpropanolamin) eller ergotalkaloider förknippats med alltför stor vasokonstriktion, allvarliga biverkningar förknippade med hjärtats och hjärnans funktioner, särskilt under tiden efter förlossning (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### **Fertilitet**

Parlodel-behandlingen kan återställa fertiliteten. Därför ska det säkerställas att kvinnor som inte planerar att bli gravida använder någon pålitlig preventivmetod.

##### **Graviditet**

Om patienten planerar att bli gravid ska Parlodel-behandlingen utsättas då graviditeten konstaterats, om inte behandlingen av medicinska skäl ska fortgå. Då Parlodel-behandlingen har avbrutits i detta skede har ingen ökning av antalet missfall observerats. Kliniska erfarenheter visar att Parlodel som administrerats under graviditeten inte har haft någon skadlig effekt på graviditetens förlopp eller på barnet.

Om graviditet konstateras hos patient som har hypofysadenom och Parlodel-behandlingen har utsatts måste patientens tillstånd absolut monitoreras noga under hela graviditeten. Hos patienter, som har symptom på klar spridning av prolaktinom, t.ex huvudvärk eller försämring av synfältet, kan Parlodel-behandlingen påbörjas på nytt eller kan kirurgisk behandling anses lämplig.

##### **Amning**

Då Parlodel hämmar utsöndring av bröstmjolk, ska det inte ges till mödrar som vill amma.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Då hypotensiva reaktioner kan uppträda framför allt under de första behandlingsdagarna som kan leda till att uppmärksamheten mattas av, måste särskild försiktighet iakttas vid framförandet av motorfordon eller användandet av maskiner.

Patienter som behandlas med bromokriptin som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste uppmanas att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t. ex. användande av maskiner) tills dessa upprepade attacker eller somnolensen har upphört (se avsnitt 4.4).

#### **4.8 Biverkningar**

I början av bromokriptin-behandlingen kan illamående, sällan yrsel, utmattning eller kräkningar förekomma. Dessa symptom är dock inte i allmänhet så kraftiga att de skulle leda till utsättning av medicineringsen. Bromokriptin kan

medföra sänkning av blodtrycket och postural hypotoni som kan leda till svimning. Av detta skäl rekommenderas att blodtrycket mäts alldeles i början av behandlingen.

Andra möjliga biverkningar kan vara täppt näsa, förstoppning, trötthet, huvudvärk. Mindre vanliga biverkningar som rapporterats är förvirring, psykomotorisk agitation, hallucinationer, ofrivilliga rörelser, muntorrhet, benkramper, allergiska hudreaktioner och hårlöshet.

Somnolens och plötsliga sömnattacker kan uppträda vid användning av bromokriptin, särskilt hos patienter som har Parkinsons sjukdom. Sällsynta biverkningar som kan förekomma är fibrotiska sjukdomstillstånd (se avsnitt 4.4). Biverkningarna har klassificerats i tabell 1 enligt frekvens, enligt följande (den allmännaste först): mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1 Biverkningar**

<b>Psykiska störningar</b>	
Mindre vanliga:	Förvirring, psykomotorisk agitation, hallucinationer
Sällsynta:	Psykotiska störningar, sömnlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	Huvudvärk, trötthet, yrsel
Mindre vanliga:	Ofrivilliga rörelser (dyskinesi)
Sällsynta:	Somnolens, parestesi
Mycket sällsynta:	Plötsliga sömnattacker, syndrom efter abrupt utsättning av bromokriptin-behandlingen som påminner om malignt neuroleptikasyndrom
<b>Ögon</b>	
Sällsynta:	Synstörningar, dimsyn
<b>Öron och balansorgan</b>	
Sällsynta:	Tinnitus
<b>Hjärtat</b>	
Sällsynta:	Ackumulering av vätska runt hjärtat, konstriktiv perikardit, takykardi, bradykardi, rytmstörningar
Mycket sällsynta:	Hjärtklaffsjukdom (inklusive läckage) och tillstånd förknippade med det (perikardit och perikardiell utgjutning), hjärtklaffibros
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga:	Hypotension, ortostatisk hypotension (som mycket sällan leder till förlust av medvetandet)
Mycket sällsynta:	Reversibel blekhet i fingrar och tår orsakade av kyla (speciellt hos patienter som tidigare visat tecken på Raynaud's sjukdom)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	Täppt näsa
Sällsynta:	Pleural effusion, pleurafibros, lungsäcksinflammation, lungfibros, andnöd
<b>Mag-tarmkanalen</b>	
Vanliga:	Illamående, förstoppning, kräkningar
Mindre vanliga:	Muntorrhet
Sällsynta:	Diarré, magsmärta, retroperitoneal fibros, gastrointestinalt ulkus, gastrointestinal blödning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga:	Allergiska hudreaktioner, alopeci
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mindre vanliga:	Benkramper
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	
Mindre vanliga:	Utmattning
Sällsynta:	Perifer svullnad
Ingen känd frekvens:	Abstinenssyndrom av dopaminagonister, inklusive apati, ångest, depression, utmattning, svettning och smärta

Allvarliga biverkningar, till vilka hör hypertension, hjärtinfarkt, epileptiskt anfall, stroke och mentala störningar, har i sällsynta fall rapporterats hos kvinnor som fött som har fått bromokriptin för hämning av laktation (se avsnitt 4.4).

#### Abstinenssyndrom av dopaminagonister

I samband med minskning eller utsättning av dopaminagonister, inklusive bromokriptin, är icke-motoriska biverkningar möjliga. Till symptomen hör bl.a. apati, ångest, depression, utmattning, svettning, smärta (se avsnitt 4.4).

#### Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Parlodel (se avsnitt 4.4)

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

### **Symptom**

Alla patienter som tagit en överdos av enbart bromokriptin har överlevt. Den största enskilda dosen som tills vidare har tagits är 325 mg. De observerade symptomen var illamående, kräkningar, yrsel, hypotoni, postural hypotoni, takykardi, somnolens, letargi och hallucinationer.

Några fall där ett barn i misstag tagit Parlodel har rapporterats. I dessa uppträdde biverkningarna kräkningar, somnolens och feber. Symptomen försvann av sig själva på några timmar eller med lämplig behandling.

### **Behandling**

För att förhindra absorption av bromokriptin rekommenderas intag av medicinskt kol. Även ventrikeltömning kan övervägas om läkemedlet tagits bara lite före patienten kommit till behandling.

Behandlingen av akut intoxication är symptomatisk. Metoklopramid kan vara indicerat för behandling av kräkning eller hallucinationer.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.2 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: prolaktinhämmare, ATC-kod: G02CB01

Bromokriptin är ett ergotderivat och en direktverkande dopaminagonist. Det förhindrar utsöndringen av hormonet prolaktin från hypofysens framlob utan inverkan på andra hypofyshormoner. Det kan dock sänka växthormonets (GH) förhöjda halt hos patienter med akromegali. Dessa effekter beror på stimulering av dopaminreceptorerna.

Prolaktin är nödvändigt för att initiera och upprätthålla puerperal laktation efter förlossningen. En förhöjd prolaktinsekretion vid andra tillfällen ger upphov till patologisk bröstsekretion (galaktorré) och/eller ovulatoriska och menstruella rubbningar.

Som specifik hämmare av prolaktinsekretion kan bromokriptin användas till att förhindra eller avbryta fysiologisk laktation, samt för behandling av patologiska tillstånd med hyperprolaktinemi. Vid amenorré och/eller anovulation (med eller utan galaktorré) kan bromokriptin inducera ovulation samt återställa menstruationscykeln.

Vanliga åtgärder för hämmande av laktation, såsom t.ex. begränsning av intag av vätskor är inte nödvändiga i bromokriptinbehandlingen. Bromokriptin försvagar inte heller den postpartala uterusinvolutionen och ökar inte risken för tromboemboli.

Det har visats att bromokriptin stoppar tillväxten av hypofysadenomer (prolaktionomer) som utsöndrar prolaktin, eller minskar deras storlek.

Hos akromegalipatienter har bromokriptin utom sin sänkande effekt på plasmakoncentrationerna av tillväxthormon och prolaktin också en fördelaktig effekt på kliniska symptom och glukostolerans.

På grund av sin dopaminerga aktivitet är bromokriptin, i vanligen större doser än i endokrinologiska indikationer, effektivt vid Parkinsons sjukdom, som karakteriseras av en specifik nigrostriatal dopaminbrist. Stimulering av dopaminreceptorer med bromokriptin kan i detta tillstånd återställa striatumets neurokemiska balans.

Kliniskt lindrar bromokriptin tremor, stelhet, bradykinesi och övriga parkinsonsymptom i sjukdomens alla stadier. Vanligen varar effekten flera år (hittills har goda resultat rapporterats hos patienter som behandlats t.o.m. åtta år). Bromokriptin kan ges ensamt eller - både i tidiga och långt utvecklade stadier - kombinerat med andra antiparkinsonläkemedel. Då bromokriptin ges tillsammans med levodopa uppnås en effektivisering av antiparkinsoneffekten, vilket ofta möjliggör en minskning av dosen levodopa. Bromokriptin är till särskild nytta för patienter som behandlas med levodopa, som har ett försämrat terapeutisk svar på levodopa eller komplikationer, såsom onormal dyskinesi (koreoatetotisk dyskinesi och/eller smärtsam dystoni), förkortad verkningstid och varierande kliniska tillstånd.

Bromokriptin förhöjer depressiva parkinsonpatienters humör. Detta beror på ämnets antidepressiva egenskaper som har bekräftats i kontrollerade prövningar hos patienter, som hade endogen och psykogen depression, men som inte hade Parkinsons sjukdom.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter peroral administrering absorberas bromokriptin 40–90 %, men endast 6 % av dosen hamnar i blodomloppssystemet på grund av signifikant first-pass-metabolism som sker i levern. Då tablettorna eller kapslarna ges åt friska frivilliga uppnås högsta koncentration på 1–3 timmar. Efter en 5 mg dos bromokriptin är  $C_{\max}$  0,465 ng/ml. Den prolaktinkoncentrationsnedsättande effekten börjar inom 1–2 timmar efter intag. Effekten är som störst inom 5–10 timmar då minskningen av prolaktin i plasma är större än 80 % och kvarstår nära på toppen i 8–12 timmar.

### Distribution

Bindningen till plasmaproteinerna är 96 %.

### Metabolism

Bromokriptin går igenom en kraftig first-pass-metabolism i levern och övergår i ett flertal metaboliter och oförändrat läkemedel förekommer knappast i urin eller avföring. Bromokriptin binds potent till CYP3A-enzymet, och dess huvudsakliga metabolismväg är hydroxylering av den cykliska peptiddelens prolinring. Man kan därmed anta att CYP3A4-hämmare och/eller potenta substrat hämmar clearance av bromokriptin och leder till ökade koncentrationer. Bromokriptin är även en potent CYP3A4-hämmare vars beräknade  $IC_{50}$ -värde är 1,69 mikromol. Då det fria bromokriptinets terapeutiska halt i patientens blodomlopp är liten anses den inte ha någon betydande effekt på clearance av de övriga CYP3A4-medierade metaboliserande läkemedlen.

### Eliminering

Bromokriptins elimineringskurva i plasma är i två steg och dess slutliga halveringstid är cirka 15 timmar (variationsintervall 8–20 timmar). Moderssubstanten och metaboliterna utsöndras i det närmaste fullständigt via levern till gallan, endast 2–6 % elimineras via njurarna i urin.

### **Särskilda patientgrupper**

Hos patienter vars leverfunktion är nedsatt kan elimineringshastigheten vara låg och plasmakoncentrationerna vara förhöjda, varför kontroll av dosen kan vara nödvändig.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdos och upprepad exponering, gentoxicitet, mutagenicitet och reproduktionseffekter tyder inte på några särskilda risker för människa

I prekliniska prövningar konstaterades skadliga effekter endast vid exponeringar som klart (25-faldigt) översteg den exponeringsnivå som uppnås med maximumdoser för människa, varför de konstaterade effekternas kliniska betydelse är liten. Endometrie-cancer konstaterades i prekliniska prövningar hos råttor endast vid höga doser. De antas bero på försöksdjurens artspecifika känslighet för bromokriptins farmakologiska effekter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Dinatriumedetat  
Magnesiumstearat  
Majsstärkelse  
Maleinsyra  
Laktosmonohydrat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackning. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

AI/PVC/PVdC-blistorförpackning: 30 och 100 tabletters förpackningar

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga speciella anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Meda Oy  
Vaisalavägen 4  
02130 Esbo

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

7326

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.10.1976

Datum för den senaste förnyelsen: 17.11.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.4.2021