

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARLODEL 2,5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 2,5 mg bromokriptine eşdeğer 2,87 mg bromokriptin mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)	116,38 mg
Disodyum edetat	0,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz yuvarlak düz kenarları eğimli, bir yüzü çentikli tablet.

Tablette bulunan çentik, tabletin eşit dozlara bölünmesini sağlar.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Parkinson hastalığı:

Tek başına veya diğer antiparkinson ilaçlarla kombine olarak, idiopatik ve post-ensefalitik Parkinson hastalığının tüm evrelerinde.

Prolaktinoma:

Prolaktin salgılayan hipofizer mikroadenom ve makroadenomların konservatif tedavisi.

Cerrahi girişimden önce tümör boyutunun küçültülmesi ve tümörün alınmasını kolaylaştırmak amacıyla.

Cerrahi girişimden sonra, prolaktin seviyesinin hala yüksek olduğu durumlarda.

Akromegali:

Cerrahi girişim ve radyoterapiye yardımcı tedavi veya bazı özel durumlarda alternatif tedavi olarak.

Erkeklerde hiperprolaktinemi:

Prolaktine bağlı hipogonadizm (oligospermi, libido azalması, impotans).

Menstrüel siklus bozuklukları, kadın infertilitesi:

Prolaktine bağlı hiperprolaktinematik ve görünürde normoprolaktinematik durumlar:

- Amenore (galaktoreli veya galaktoretsiz), oligomenore
- Luteal faz yetmezliği
- İlaça bağlı hiperprolaktinematik bozukluklar (örn. psikotrop veya antihipertansif ilaç kullanımının indüklediği)

Prolaktine bağlı olmayan kadın infertilitesi:

- Polikistik over sendromu
- Anovulatuvar sikluslar (klomifen gibi anti-östrojenlere ek olarak)

Laktasyonun tıbbi nedenlerle inhibisyonu:

Post-partum fizyolojik laktasyonun baskılanmasının ya da kesilmesinin sadece tıbbi olarak endike olduğu durumlarda (doğum esnasında kayıp, doğum sonrası bebek ölümu, annede HIV enfeksiyonu bulunması, vb.) uygulanır.

PARLODEL, laktasyonun rutin olarak baskılanması ve farmakolojik müdahale olmaksızın (memelerin sıkı bir şekilde desteklenmesi, buz uygulanması gibi) ve/veya basit analjeziklerle yeterli şekilde tedavi edilebilen post-partum ağrı ve konjesyon semptomlarının giderilmesinde önerilmez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Parkinson hastalığı:

Hastanın optimum toleransını sağlamak amacıyla, tedaviye ilk hafta boyunca tercihen akşamları alınacak 1,25 mg (1/2 tablet) gibi düşük bir dozla başlanır. PARLODEL`in minimum efektif dozu, hastanın tedavi cevabına göre yavaş yavaş titre edilerek saptanmalıdır. Günlük doz artışı her bir haftada, günlük 1,25 mg eklenecek şekilde kademeli olarak yapılmalıdır. Günlük doz 2 ya da 3 kerede verilmelidir. Yeterli terapötik yanıtı 6 ila 8 hafta içerisinde erişilebilir. Eğer buna ulaşılamaz ise, doz haftada 2,5 mg/gün`lük artışlarla daha fazla artırılabilir.

Tek başına ve kombine tedavilerde PARLODEL`in olağan doz aralığı, günde 10 ila 30 mg arasında değişmektedir. Günlük dozlar 30 mg`ı aşmamalıdır.

Titrasyon safhasında istenilmeyen belirtiler görülür ise, günlük doz azaltılmalı ve en azından bir hafta süreyle sabit tutulmalıdır. İstenilmeyen belirtiler ortadan kaybolduğunda, doz tekrar yükseltilebilir.

Levodopa tedavisi altında olup, motor bozukluklar gösteren hastalarda tedaviye PARLODEL ilave edilmeden önce levodopa dozunun azaltılması önerilir. PARLODEL ile memnun edici cevap alındığında, levodopa dozu giderek daha da düşürülebilir. Bazı hastalarda levodopa tedavisi tamamen kesilebilir.

Prolaktinomalar:

Tedaviye günde 2-3 defa 1,25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz, plazma prolaktin düzeyini yeterince kontrol altında tutabilmek için gereken miktarlara kademeli olarak yükseltilir. Günlük dozlar 30 mg'ı aşmamalıdır.

Akromegali:

Tedaviye günde 2 ya da 3 defa 1,25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz, klinik cevap ve yan etkilere bağlı olarak, kademeli olarak günde 10 ila 20 mg'a yükseltilir.

Erkeklerde hiperprolaktinemi:

Günde 2 ya da 3 defa 1,25 mg (1/2 tablet) ile tedaviye başlanır ve doz, giderek günde 5 ila 10 mg'a yükseltilir.

Menstrüel siklus bozuklukları ve kadın infertilitesi:

Günde 2-3 defa 1,25 mg (1/2 tablet); etki yetersiz kalırsa, doz, kademeli olarak günde 2-3 defa 2,5 mg'a (1 tablet) yükseltilir. Tedaviye menstrüel siklus normale dönüncüye ve/veya tekrar ovülasyon sağlanıncüye kadar devam edilir. Gerektiğinde semptomların yeniden ortaya çıkmasını önlemek için tedavi birkaç siklus boyunca sürdürülebilir.

Laktasyonun tıbbi nedenlerle inhibisyonu:

Medikal gereklilik olmadıkça kullanılmamalıdır. Tedavinin ilk günü sabah ve akşam yiyeceklerle birlikte alınacak 1,25 mg (1/2 tablet) ile tedaviye başlamalı, bunu takiben 14 gün süreyle günde 2 defa 2,5 mg (1 tablet) uygulanır. Laktasyonun başlamasını önlemek için, hayati belirtiler stabil olmadan önce verilmemek kaydıyla, doğum veya düşükten sonraki birkaç saat içinde uygulanmalıdır. Bazen tedavinin kesilmesinden 2-3 gün sonra hafif bir süt salgısı görülebilir. Tedavinin aynı dozla bir hafta daha uzatılması, bunun kaybolmasını sağlayabilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

PARLODEL her zaman bir miktar yiyecek ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yavaşlayabilir ve plazma düzeyleri, doz ayarlanmasını gerektirecek kadar yükselebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon (7-17 yaş):

Prolaktinoma:

7 yaşından büyük çocuklarda tedaviye günde 2-3 defa 1,25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz, plazma prolaktin düzeyini yeterince kontrol altında tutabilmek için gereken miktarlara kademeli olarak yükseltilir. 7 ila 12 yaş çocuklarda önerilen günlük maksimum doz 5 mg'dır. Adölesanlarda (13-17 yaş) önerilen maksimum günlük doz 20 mg'dır.

Akromegali:

7 yaşından büyük çocuklarda tedaviye günde 2 ya da 3 defa 1,25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz, klinik cevap ve yan etkilere bağlı olarak kademeli olarak artırılır. 7 ila 12 yaş çocuklarda önerilen günlük maksimum doz 10 mg'dır. Adölesanlarda (13-17 yaş) önerilen maksimum günlük doz 20 mg'dır.

Geriyatrik popülasyon:

Genel olarak yaşlılarda karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarında azalma ya da eşlik eden hastalık veya diğer ilaçlarla tedavi sıklığı daha fazla olduğu için, yaşlı hastada doz seçimi dikkatle yapılmalıdır ve doz aralığının en alt düzeyinde başlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonları

Bromokriptine veya PARLODEL'in içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ya da diğer ergot alkaloidlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Bromokriptin, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, gebelikte hipertansif hastalıklar (eklampsi, pre-eklampsi veya gebeliğe bağlı hipertansiyon dahil), post-partum ve puerperal dönemdeki hipertansiyon hastalarında kontrendikedir.

Bromokriptin, laktasyonun baskılanması veya koroner arter hastalığı öyküsü ya da diğer şiddetli kardiyovasküler durumu olan hastaların hayatı tehdit etmeyen endikasyonlarında veya şiddetli psikiyatrik bozukluk semptomları/öyküsü olanlarda kontrendikedir.

Uzun dönem tedavi: Tedavi öncesinde ekokardiyografi ile saptanan kardiyak valvulopati bulgusu olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Premenstrüel semptomların ve memenin iyi huylu hastalıklarının tedavisinde PARLODEL'in etkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Dolayısıyla bu tür durumları olan hastalarda PARLODEL kullanımı önerilmemektedir.

Hiperprolaktinemi, idiyopatik, ilaca bağlı veya hipotalamik ya da hipofiz bezi hastalığına bağlı olabilir. Hiperprolaktinematik hastalarda hipofiz bezi tümörü bulunabileceği olasılığı akılda bulundurulmalı ve böyle hastaların özelleşmiş ünitelerde kapsamlı şekilde araştırılması önerilir. PARLODEL, hipofiz bezi tümürlü hastalarda prolaktin düzeylerini etkili bir şekilde düşürecektir ancak akromegalide uygun olduğu yerde radyoterapi veya cerrahi girişim için gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Bazı semptom ve bulgulara dikkat edilmelidir;

- Dispne, nefes darlığı, inatçı öksürük veya göğüs ağrısı gibi plöro-pulmoner hastalık
- Kardiyak yetmezlik (perikardiyal fibrozis gibi vakalar sıklıkla kardiyak yetmezlik şeklinde açığa çıkmaktadır). Eğer böyle semptomlar görülürse, konstrikatif perikardit dışlanmalıdır. Konstiktif perikardit durumunda PARLODEL kullanılmamalıdır.

Hiperprolaktinemi ile ilişkili olmayan durumlara sahip kadınlar PARLODEL ile tedavi edilirse, semptomları iyileştirmek için gereken en düşük etkili doz verilmelidir; bunun amacı luteal fonksiyonun bozulmasına neden olacak plazma prolaktin düzeyinin normal düzeylerin altına düşmesinden kaçınmaktır.

Uzun süreler boyunca PARLODEL kullanan kadınlarda tercihen servikal ve endometriyal sitolojiyi de içeren jinekolojik kontrol önerilir. Postmenopozal kadınlarda 6 ayda bir, normal düzenli menstruasyonu olan kadınlarda yıllık kontroller önerilir.

Birkaç gastrointestinal kanama ve gastrik ülser vakası bildirilmiştir. Eğer böyle bir durum ortaya çıkarsa, PARLODEL kesilmelidir. Peptik ülser öyküsü veya bulgusu olan hastalar, tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

Hipotansif reaksiyonlar, özellikle tedavinin ilk günlerinde, zaman zaman ortaya çıkabilir ve dikkatte azalmayla sonuçlanabilir, araç veya makine kullanırken özellikle dikkat edilmelidir.

PARLODEL, özellikle Parkinson hastalığı olan hastalarda somnolans (uyuklama), ve aniden uykuya dalma atakları ile ilişkilendirilmiştir. Çok seyrek olarak günlük aktiviteler sırasında, bazı vakalarda farkında olmaksızın veya uyarıcı belirtiler olmadan aniden uyku başlangıcı bildirilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve bromokriptin tedavisi sırasında araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir. Uyuklama ve/veya ani uykuya dalma atakları yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.7). Ayrıca, dozaj azaltılması veya tedavinin sonlandırılması da düşünülebilir.

PARLODEL tedavisindeki hastalar arasında, özellikle uzun dönem ve yüksek doz tedavisinde pleural ve perikardiyal effüzyonlar ile pleural ve pulmoner fibrozis ve konstriktif perikardit nadiren bildirilmiştir. Açıklanamayan plöropulmoner rahatsızlıkları olan hastalar ayrıntılı bir şekilde muayene edilmeli ve PARLODEL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

PARLODEL tedavisi alan birkaç hastada, özellikle uzun dönem ve yüksek doz tedavisinde retroperitoneal fibrozis bildirilmiştir. Retroperitoneal fibrozisin geri dönüşebilir erken safhasında teşhisi için, bu kategorideki hastalardaki bulguların (örneğin, sırt ağrısı, ayak ve bacaklarda ödem, böbrek fonksiyonlarında bozulma) izlenmesi önerilmektedir. Eğer retroperitonda fibrotik değişiklikler saptanırsa veya şüphe edilirse PARLODEL tedavisi kesilmelidir.

Fibrotik bozukluk teşhisini desteklemek üzere gerekirse eritrosit sedimantasyon hızı, göğüs röntgeni ve serum kreatinin ölçümü gibi uygun incelemeler yapılmalıdır. Ayrıca tedaviye başlamadan önce eritrosit sedimantasyon hızı veya diğer inflamatuvar belirteçlerin, akciğer fonksiyonları/göğüs röntgeni ve böbrek fonksiyonlarının referans değerlendirmesinin yapılması uygundur. Bu hastalıkların başlangıcı sinsi olabilir ve PARLODEL kullanan hastalar progresif fibrotik bozuklukların belirtileri için düzenli ve dikkatli izlenmelidir. Fibrotik veya serosal inflamatuvar değişimler teşhis veya şüphe edildiği takdirde PARLODEL tedavisi kesilmelidir.

Post-partum kadınlarda kullanımı

Nadir vakalarda, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, nöbetler, inme veya psişik bozukluklar gibi ciddi advers olaylar laktasyon inhibisyonu için PARLODEL ile tedavi edilen postpartum

kadınlarda bildirilmiştir. Bazı hastalarda, nöbetlerden veya inmeden önce ciddi baş ağrısı ve/veya geçici görme bozukluğu olmuştur. Özellikle terapinin ilk günlerinde kan basıncı itinayla izlenmelidir. Eğer hipertansiyon, anlamlı göğüs ağrısı, şiddetli, ilerleyen ya da sürekli devam eden baş ağrısı (görme bozukluğu ile veya görme bozukluğu olmaksızın), ya da santral sinir sistemi toksisitesi bulgusu gelişirse PARLODEL kesilmelidir ve hasta derhal değerlendirilmelidir.

Sempatomimetikler ya da ergometrin ve metilergometrin dahil ergot arkaloidleri gibi vazokonstriktörler vb kan basıncını değiştirebilen ilaçlarla eş zamanlı tedavi gören veya yakın zamanda tedavi edilen hastalarda özel dikkat gereklidir ve doğum sonrası dönemde birlikte kullanılmaları önerilmez.

Prolaktin salgılayan adenomlu hastalarda kullanımı

Makroadenom endikasyonu için PARLODEL kullanan ciddi kardiyovasküler hastalıkları veya psikiyatrik hastalıkları bulunan hastaların ilacı, beklenen faydaları potansiyel risklerinden daha fazlaysa kullanmaları gerekmektedir.

Hipofizde makro-adenomu olan hastalar, hipofiz dokusunun baskı altında kalması veya hasarına bağlı bir hipopituitarizm eşlik edebileceğinden hipofiz fonksiyonlarına ait tam bir değerlendirme yapılmalı ve PARLODEL uygulamasından önce uygun ikame tedavisi başlatılmalıdır. Sekonder adrenal yetmezliği olan hastalarda kortikosteroid ikamesi gereklidir.

Hipofizer makro-adenomu olan hastalarda tümör boyutunun gelişimi dikkatle izlenmeli ve eğer tümör büyümesi gelişirse cerrahi prosedürler düşünülmelidir.

Eğer adenom hastalarında PARLODEL uygulamasından sonra hamilelik meydana gelirse dikkatli gözlem gerekir. Prolaktin salgılayan adenomlar, gebelik sırasında genişleyebilir. Bu hastalarda PARLODEL ile tedavi sıklıkla tümörün küçülmesi ve görme alanı kayıplarının hızla düzelmesiyle sonuçlanır. Ciddi vakalarda optik sinirin veya diğer kraniyal sinirlerin kompresyonu acil hipofiz cerrahisi gerektirebilir.

Görme alanı bozukluğu, makroprolaktinomanın bilinen bir komplikasyonudur. PARLODEL ile etkili tedavi hiperprolaktinemide bir azalmaya ve sıklıkla görme bozukluğunun iyileşmesine yol açar. Ancak bazı hastalarda prolaktin düzeylerinin normale dönmesine ve tümörün küçülmesine rağmen, tümörün kısmen boş olan sella içine aşağı doğru optik kiazma üzerine çekilmesinden kaynaklanan görme alanında sekonder bir kötüleme gelişmektedir. Böyle vakalarda görme alanı kaybı bromokriptin dozajının azaltılmasıyla düzelebilirken, prolaktin biraz yükselir ve tümör bir miktar tekrar-genişler. Bu nedenle makroprolaktinomalı hastalarda kiazma herniasyonuna bağlı sekonder görme alanı kaybının erken farkına varılması ve ilaç dozajının ayarlanması için görme alanının izlenmesi önerilmektedir.

PARLODEL ile tedavi edilen prolaktin salgılayan adenomlu bazı hastalarda beyin omurilik sıvısı rinoresi gözlenmiştir. Mevcut veriler, bunun invazif tümörün büzülmesinin sonucu olabileceğini öne sürmektedir.

Dürtü Kontrol Bozuklukları

Hastalar dürtü kontrol bozukluğu gelişimi yönünden düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve bakıcıları, PARLODEL dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama hastalığı, libido artışı, hiperseksüalite, alışveriş hastalığı, aşırı yeme ve kompulsif yemek yeme gibi dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının ortaya çıkabileceği konusunda dikkatli olmalıdırlar. Eğer böyle semptomlar gelişirse doz azaltılması veya kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Parkinson hastalarında kullanımı

PARLODEL dozunun azaltılması veya kesilmesi gereken durumlarda, doz kademeli olarak azaltılmalıdır. Dozun hızlı azaltılması veya kesilmesi nöroleptik malign sendromuna neden olabilir. İlave olarak, dopamin reseptör agonistlerinin dozunun hızlı azaltılması veya kesilmesi yoksunluk sendromlarına (apati, anksiyete, depresyon, yorgunluk/bitkinlik, terleme, ağrı vb. ile karakterize) neden olabilir.

Pediyatrik popülasyon (7-17 yaş)

Pediyatrik hastalarda bromokriptinin güvenliliği ve etkililiği sadece 7 yaş ve üzerindeki prolaktinomali ve akromegalisi olan hastalarda belirlenmiştir. 7 yaş altındaki pediyatrik hastalarda bromokriptin kullanımına ait sadece çok az veri mevcuttur. Özellikle uzun süreli kullanımda güvenlik bilgileri sınırlıdır.

Pazarlama sonrası advers olay bildirimleri dahil rapor edilen diğer klinik deneyimlerde yetişkinler ve adölesanlar veya çocuklar arasında tolerabilite açısından bir fark tanımlanmamıştır. PARLODEL kullanan pediyatrik hastalarda advers reaksiyon profiline hiçbir değişiklik gözlenmemiş olsa da, bazı genç hastaların daha duyarlı olması kesin bir şekilde dışlanamaz. Pediyatrik hastalarda doz titrasyonunun dikkatli yapılması önerilmektedir.

Geriyatrik popülasyon

PARLODEL'in klinik çalışmalarında, yaşlılarda genç hastalardan daha farklı yanıtlar verip vermediğini saptayacak kadar 65 yaş ve üzerindeki hasta grubuna ait yeterli katılım olmamıştır. Ancak, pazarlama sonrası advers olay bildirimleri dahil bildirilen diğer klinik deneyimler, yaşlı ve genç hastalar arasında tedavi cevabı veya tolerabilite açısından bir fark tanımlanamamaktadır.

PARLODEL kullanan yaşlı hastalarda etkililik ve advers reaksiyon profilinde hiçbir farklılık görülmemiş olsa da bazı yaşlı hastaların daha fazla duyarlı olması kesin bir şekilde dışlanamaz. Genel olarak yaşlı hastalarda karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonlarında azalma veya birlikte seyreden hastalık veya diğer ilaçlarla tedavi sıklığı fazla olduğu için doz seçimi dikkatli yapılmalı ve doz aralığının en alt seviyesinden başlanmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bromokriptin, CYP3A4'ün hem bir substratı, hem de inhibitörüdür (bkz. Bölüm 5.2). Dolayısıyla bu enzimin güçlü inhibitörü ve/veya substratı olan (azol grubu antimikotikler, HIV proteaz inhibitörleri) ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Eritromisin veya josamisin gibi makrolid sınıfı antibiyotiklerin PARLODEL ile birlikte kullanılmasının, bromokriptin plazma düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Akromegali vakalarının aynı zamanda hem bromokriptin hem oktreotid kullanılarak tedavi edilmesi, bromokriptin plazma düzeylerinin yükselmesine yol açmıştır.

Kan basıncını değiştirebilen ilaçlarla birlikte tedavi görmekte olan veya yakın zamanda bu ilaçlarla tedavi görmüş hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Bromokriptin ile diğer ergot alkaloidleri arasında etkileşime dair kesin bir kanıt olmamasına rağmen, puerperal dönemde bu ilaçlarla birlikte PARLODEL kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Bromokriptin terapötik etkisini merkez sinir sistemindeki dopamin reseptörlerini uyararak gösterdiğinden; antipsikotik ilaçlar (fenotiyazinler, butirofenonlar ve tiyoksantenler) gibi dopamin antagonistleri ve ayrıca metoklopramid ve domperidon PARLODEL'in aktivitesini azaltabilir.

Alkol, PARLODEL'e olan tolerabiliteyi azaltabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PARLODEL tedavisiyle fertilité yeniden sağlanabilir. Dolayısıyla hamile kalmak istemeyen çocuk doğurma çağındaki kadınlara güvenli bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, bromokriptinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Bütün ilaçlar gibi, gebe kalmak isteyen hastalarda, tedavinin devamını gerektiren tıbbi bir neden olmadığı takdirde gebelik saptanınca PARLODEL tedavisi kesilmelidir. Bu gibi durumlarda, PARLODEL tedavisinin kesilmesini takiben düşük oranında hiçbir artış gözlenmemiştir. Klinik deneyimler gebelik boyunca uygulanan PARLODEL'in gebelik sürecini ve sonucunu olumsuz yönde etkilemediğini göstermiştir.

Hipofizer bir adenom varlığında gebelik meydana gelmiş ve PARLODEL tedavisi kesilmişse, hastanın gebelik süresince dikkatli takibi gerekmektedir. Prolaktinoma da büyüme belirtileri gösteren hastalarda (baş ağrısı ve görme alanında bozulma gibi) PARLODEL tedavisi yeniden başlatılabilir veya cerrahi girişim düşünülebilir.

Laktasyon dönemi

Bromokriptin laktasyonu inhibe ettiğinden, emziren anneler PARLODEL kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Bromokriptin ile yürütülen hayvan çalışmaları, üreme yeteneği/ fertilite üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

PARLODEL tedavisi ile fertilite yeniden kazanılabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Özellikle tedavinin ilk günlerinde bazen hipotansif reaksiyonlar oluşabileceğinden ve sonucunda dikkat azalabileceğinden araç veya makine kullanırken özel bir özen gösterilmelidir.

PARLODEL ile tedavi edilen ve uyku hali ve/veya aniden uykuya dalma atakları gösteren hastalara bu durumları iyileşinceye kadar, araç kullanmamaları ya da kendileri veya başkaları için ciddi yaralanma ya da ölüm riski taşıyan faaliyetlerden (örn. makine kullanımı) kaçınmaları konusunda uyarı yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Dozun kademeli olarak başlatılması veya daha kademeli bir titrasyonu takiben doz azaltılması ile yan etkilerin ortaya çıkması en aza indirilebilir. Gerekli ise, başlangıçtaki bulantı ve/veya kusma, PARLODEL'in yemeklerle birlikte alınmasıyla ve birkaç gün süreyle PARLODEL uygulanmasından en az bir saat önce domperidon gibi bir periferik dopamin antagonistinin alınmasıyla azaltılabilir.

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Konfüzyon, psikomotor ajitasyon, halüsinasyonlar

Seyrek: Psikotik bozukluklar, uykusuzluk

Çok seyrek: Libido artışı, hiperseksüalite, patolojik kumar oynama hastalığı, alışveriş bağımlılığı, aşırı yeme, kompulsif yeme sendromu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik

Yaygın olmayan: Diskinezi

Seyrek: Somnolans, parestezi

Çok Seyrek: Gündüz saatlerinde aşırı somnolans, aniden uyku başlangıcı

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardial efüzyon, konstriktif perikardit, taşikardi, bradikardi, aritmi.

Çok seyrek: Kalp kapak bozuklukları (regürjitasyon dahil) ve ilintili bozukluklar (perikardit ve perikardial efüzyon), kalp kapağı fibrozu.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon (çok ender olarak senkopa yol açan)

Çok seyrek: El ve ayak parmaklarında soğuğa bağlı olarak gelişen, geriye dönüşlü renk solması (özellikle, Raynaud fenomeni hikayesi olan hastalarda)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nazal konjesyon

Seyrek: Plevra efüzyonu, plevra fibrozu, plörezi, akciğer fibrozu, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kabızlık, kusma

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Diyare, karın ağrısı, retroperitoneal fibroz, gastrointestinal ülser, gastrointestinal kanama.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları, saç kaybı.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Bacak krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Bitkinlik

Seyrek: Periferik ödem

Çok seyrek: Kullanımına birdenbire son verildiğinde, Nöroleptik Malign Sendromu taklit eden bir sendrom.

Diğer istenmeyen etkiler

Yoksunluk sendromu* (apati, anksiyete, depresyon, yorgunluk/bitkinlik, terleme, ağrı vb.)

* Herhangi bir olağandışı/anormal durum gözleendiğinde, uygulamaya devam edilmesi veya doz azaltılmasından önceki doza geri dönülmesi gibi uygun önlemler alınmalıdır.

Post-partum fizyolojik laktasyonun inhibisyonu için PARLODEL kullanımı seyrek olarak ortaya çıkan hipertansiyon, miyokard infarktüsü, nöbetler, inme veya psikişik bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bulgu ve belirtiler

Tek başına aşırı doz PARLODEL alan tüm hastalar sağ kalmıştır; bugüne kadar oral yoldan alınan maksimum tek doz, 325 mg'dır. Gözlenen belirtiler, bulantı, kusma, baş dönmesi, hipotansiyon, postural hipotansiyon, taşikardi, sersemlik, somnolans, letarji ve halüsinasyonlardır.

Kazaen PARLODEL yutan çocuk bildirimleri olmuştur. Advers olaylar olarak, kusma, somnolans ve ateş bildirilmiştir. Hastalar ya birkaç saat içerisinde kendiliğinden ya da uygun tedavi sonrası iyileşmiştir.

Önerilen tedavi

Doz aşımında, aktif tıbbi kömür verilmesi önerilir ve çok yakın zamanda oral olarak PARLODEL almış olan vakalarda midenin yıkanması düşünülebilir.

Akut zehirlenmenin tedavisi semptomatiktir. Kusma ve halüsinasyon için metoklopramid kullanılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dopamin agonistleri, Prolaktin inhibitörleri

ATC Kodu: G02CB01

Bromokriptin, bir ön hipofiz hormonu olan prolaktinin salgılanmasını inhibe ederken, diğer hipofiz hormonlarının normal düzeylerine bir etki göstermez. Buna karşılık, bromokriptin, akromegalisi olan hastalarda yüksek olan büyüme hormonu seviyesini düşürür. Bu etkileri, dopamin reseptörlerinin uyarılmasından kaynaklanmaktadır.

Prolaktin, lohusalık dönemindeki laktasyonun başlaması ve devam etmesi için gereklidir. Prolaktin salgısının diğer zamanlarda artması, patolojik laktasyona (galaktore) ve/veya ovülasyon ve menstruasyon sorunlarına neden olur.

Prolaktin salgılanmasının spesifik bir inhibitörü olan bromokriptin, prolaktin nedeniyle gelişen patolojik durumların tedavisinde olduğu gibi, fizyolojik laktasyonun önlenmesinde veya baskı altına alınmasında da kullanılabilir. Amenore ve/veya anovülasyonda (galaktoreyle birlikte veya galaktore olmaksızın) PARLODEL, adet sikluslarının ve ovülasyonun yeniden başlamasını sağlamak amacıyla kullanılabilir.

Laktasyonun baskı altına alınması sırasında başvuru geleneksel önlemlere, örneğin alınan sıvı miktarının kısıtlanmasına, PARLODEL tedavisi sırasında ihtiyaç yoktur. Ayrıca bromokriptin, uterusun lohusalık sırasındaki involüsyonunu olumsuz yönde etkilemez ve tromboembolizm riskini artırmaz.

PARLODEL'in, prolaktin salgılayan adenomaların (prolaktinoma) büyümesini durdurduğu veya boyutlarını küçülttüğü gösterilmiştir.

Akromegalisi olan hastalarda – büyüme hormonu ve prolaktin plazma düzeylerini düşürmeye ek olarak – klinik semptomlar ve glukoz toleransı üzerine yararlı etkilere sahiptir.

Bromokriptin, normal LH sekresyonu ritminin yeniden kazanılmasını sağlayarak polikistik over sendromunun klinik semptomlarını iyileştirir.

Dopaminerjik aktivitesi nedeniyle bromokriptin, endokrinolojik endikasyonlarında kullanılan dozlardan genellikle daha yüksek dozlarda, spesifik bir nigrostriatal dopamin eksikliğiyle karakterize bir hastalık olan Parkinson hastalığının tedavisinde de etkilidir. Bu hastalıkta dopamin reseptörlerinin bromokriptin tarafından uyarılması, striatumdaki nörokimyasal dengenin yeniden kurulmasını sağlayabilir.

PARLODEL klinik olarak tremorun, rijiditenin, bradikinezinin ve diğer bütün Parkinson semptomlarının, hastalığın bütün evrelerinde düzelmesini sağlar. Bu terapötik etkinlik, yıllarca devam eder (bugüne kadar, 8 yıla varabilen süreler boyunca tedavi edilen hastalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir). PARLODEL, tek başına ya da –hastalığın gerek erken, gerekse ileri evrelerinde– diğer antiparkinson ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Bromokriptinin levodopayla birlikte kullanılması, antiparkinson etkileri güçlendirerek çoğu zaman levodopa dozunun azaltılmasına olanak sağlar. PARLODEL, levodopa tedavisi altında olan, ancak terapötik cevabın azalmaya başladığı ya da anormal, istem-dışı hareketlerin (koreo-atetoid diskinezi ve/veya ağır distoni), doz sonu veya aç-kapa fenomeninin geliştiği hastalarda özellikle faydalıdır.

Bromokriptin, parkinson benzeri durumlarda sıklıkla gözlenen depresif semptomatolojiyi düzeltir. Bu etki, endojen veya psikojen depresyonu olan, parkinson-dışı hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarla doğrulandığı gibi bromokriptinin antidepresif doğası nedeniyledir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Bromokriptin oral uygulamadan sonra iyi absorbe edilir. Sağlıklı gönüllülere tablet verildiğinde absorpsiyon yarı-ömrü 0,2-0,5 saattir ve bromokriptinin doruk plazma düzeylerine 1-3 saatte erişilir. 5 mg'lık oral bromokriptin dozuyla elde edilen maksimum plazma konsantrasyonu C_{maks} 0,465 ng/mL'dir. Prolaktin-düşürücü etkisi ilaç alındıktan 1-2 saat sonra başlar, 5-10 saatte maksimum düzeye ulaşır (örneğin plazmada prolaktinde azalma %80'den fazladır) ve 8-12 saat devam eder.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 27 L, plazma klerensi 132 L/saat'tir.

Biyotransformasyon:

Bromokriptin, kompleks metabolit profilinin ve ana ilacın idrarda ve dışkıda hemen hiç mevcut olmamasının da yansıttığı gibi, karaciğerde yoğun bir şekilde ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. CYP3A'ya yüksek afinite gösterir ve siklopeptid parçasının prolin halkasındaki hidroksilasyonlar temel metabolik yolağı oluşturur. CYP3A4 inhibitörlerinin ve/veya güçlü substratlarının bu nedenle, bromokriptin klerensini inhibe ederek plazma düzeylerinin yükselmesine yol açması beklenebilir. Bromokriptin ayrıca, CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür (hesaplanan IC_{50} değeri 1,69 mikromol). Ancak hastalardaki serbest bromokriptin konsantrasyonlarının düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda, klerensi CYP3A4 aracılığıyla gerçekleşen herhangi bir diğer ilacın metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelmesi beklenmez.

Eliminasyon:

Ana ilacın plazmadan eliminasyonu bifaziktir ve terminal eliminasyon yarı-ömrü, 8-20 saat arasında değişmek üzere yaklaşık 15 saattir. Ana ilaç ve metabolitleri vücuttan neredeyse tamamen karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve dozun yalnızca %6'sı böbrekler yoluyla vücuttan atılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Doz yanıt ilişkisi doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon hızı yavaşlayabilir ve plazma düzeyleri, doz ayarlanmasını gerektirecek kadar yükselebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bromokriptinle klinik öncesi veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tek doz ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, mutajenisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel zarar verici etki göstermemektedir.

Klinik öncesi çalışmalardaki etkiler, sadece insanlarda maruz kalınan maksimum miktarların önemli ölçüde üzerindeki (25 kat yüksek) dozlarda gözlenmiştir. Bu da klinik kullanımdaki öneminin çok az olduğunu göstermektedir.

Klinik öncesi sıçanlardaki çalışmalarda endometriyal karsinomlar sadece yüksek dozlarda gözlenmiştir. Bunların, bromokriptinin farmakolojik aktivitesine test hayvanlarının türe-özü duyarlılığı nedeniyle oluştukları düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silika anhidrat

Disodyum edetat

Magnezyum stearat

Maleik asit

Mısır nişastası

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PARLODEL, 30 tablet içeren PVC/Al blister ambalajlardadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

221/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.10.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ