

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parlodel 5 mg kapseli, kova
Parlodel 10 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää bromokriptiinimesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa bromokriptiinia.
Yksi kapseli sisältää bromokriptiinimesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa bromokriptiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi Parlodel 5mg kapseli sisältää 80 mg laktoosia.

Yksi Parlodel 10 mg kapseli sisältää 160 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valmisteen kuvaus

5 mg: Kova liivatekapseli, pituus n. 16 mm, jonka yläosa on vaaleansininen ja läpinäkymätön ja alaosa valkoinen ja läpinäkymätön. Painatus 5 mg.

10 mg: Kova liivatekapseli, pituus n. 19 mm, valkoinen, läpinäkymätön. Painatus 10 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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 tukihoitona 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

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

Prolaktinoomat

½ Parlodel 2,5 mg 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 Parlodel 2,5 mg tablettia (1,25 mg) 2–3 kertaa vuorokaudessa. Annosta suurennetaan asteittain 10–20 mg:aan vuorokaudessa kliinisen vasteen ja haittavaikutusten perusteella.

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 Parlodel 2,5 mg 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 osa-annoksena. 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 määrittämisvaiheen 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 levodopalaäkitys 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 Parlodel 2,5 mg 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 Parlodel 2,5 mg 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 ehkäisymenetelmää.

Antotapa

Parlodel-annos on otettava aina aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Yliherkkyys muille torajyväalkaloideille.

Bromokriptiini on vasta-aiheista potilaille, joilla on hoitamaton verenpainetauti, raskauden aiheuttama verenpaineen nousu (eklampsia, pre-eklampsia tai raskaushypertensio) tai synnytyksen jälkeinen tai lapsivuoteen aikainen hypertensio.

Bromokriptiinia ei saa käyttää 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.

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 perikardiaalien 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 sairaus on diagnosoitu tai sellaista epäillään.

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).

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.

Parlodel sisältää **laktoosia**. Potilaiden, joilla on perinnöllinen galaktoosin imeytymishäiriö, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä valmistetta

Bromokriptiinihoidon lopetus

Kun dopamiiniagonistia on annettu samanaikaisesti levodopan kanssa, hoidon äkillinen keskeyttäminen on voinut aiheuttaa sekavuutta ja hallusinaatioita, joita voi ilmetä usean päivän aikana. Bromokriptiinihoito pitääkin mahdollisuuksien mukaan lopettaa asteittain, vaikka potilas jatkaa edelleen levodopahoitoa.

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 kehittyvät 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. Joillekin potilaille saattaa kuitenkin myöhemmin kehittyä toissijainen näkökenttien huononeminen, huolimatta prolaktiinipitoisuuden pienentymisestä normaalkiksi ja kasvaimen pienentymisestä. Tämä saattaa olla seurausta näköhermoristiin kohdistuvasta vedosta, koska näköhermoristi painuu alas nyt osittain tyhjentyneeseen sellaan. 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.

Käyttö Parkinson-potilaille

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.

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä seksuaalista halukkuutta ja yliseksuaalisuutta on raportoitu potilailla, joiden Parkinsonin tautia on hoidettu dopamiiniagonisteilla/dopaminergeillä, joihin Parlodel kuuluu. 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.

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu dopamiiniagonisteilla, on ilmoitettu sairaalloista pelihimoa, sukupuolivietin voimistumista ja korostuneen voimakasta seksuaalisuutta.

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 herkkyttä 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 herkkyttä 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.

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. atsoliantimykootit, 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 hyötyosuuden kasvuun ja 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 fenylylpropanoliamiinin) tai ergotalkaloidien samanaikaiseen käyttöön on liittynyt liialliseen verisuonien supistumiseen, sydämen tai aivojen toimintaan liittyviä vakavia haittavaikutuksia, erityisesti synnytyksen jälkeisenä ajanjaksona. *Ks. myös kohta 4.4 Käyttö naisille synnytyksen jälkeen.*

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Alkoholi saattaa heikentää Parlodelin siedettävyyttä.

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. myös 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, jalkakrampit, 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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

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

Psykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset:	Sekavuustila, psykomotorinen kiihtymys, aistiharhat
Harvinaiset:	Psykoottiset häiriöt, unettomuus
Hermosto	
Yleiset:	Päänsärky, väsymys, huimaus

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

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).

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntyntä 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuotteen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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: Dopamiiniagonistit, ATC-koodi N04BC01, Prolaktiiniestäjät, ATC koodi G02C B01

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

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

Spesifisenä prolaktiinerityksen estäjänä bromokriptiinia voidaan käyttää prolaktiinin aiheuttamien patologisten tilojen hoitoon. Amenorrean ja/tai anovulaation (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 tromboembolian 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 vajuus. Dopamiinireseptorien stimuloiminen bromokriptiinilla voi tässä tilassa palauttaa striatumin neurokemiallisen tasapainon.

Kliinisesti bromokriptiini lieventää vapinaa, jäykkyyttä, hidasliikkeisyyttä ja muita parkinsonismin oireita taudin kaikissa vaiheissa. Tavallisesti terapeuttinen 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 terapeuttinen vaste levodopaan tai komplikaatioita, kuten epänormaaleja pakkoliikkeitä (koreoatetoottinen dyskinesia ja/tai kivulias dystonia), vaikutusajan lyhenemistä ja kliinisen tilan vaihteluja.

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 systeemivierenkiertoon 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 syklopeptidosan 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_{50} -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 % erittyä munuaisten kautta virtsaan.

Erityiset potilasryhmät

Potilailla, 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. Endometriumien karsinomia todettiin prekliinisissä tutkimuksissa rotilla vain suurilla annoksilla. Niiden oletetaan johtuvan koe-eläinten lajispesifisestä herkkyydestä bromokriptiinin farmakologisille vaikutuksille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

5 mg:

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Maleiinihappo

Kuivattu maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti.

Kapselikuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Indigokarmiini (E 132).

Painatus:

Sellakka

Musta rautaoksidi

Propyleeniglykoli.

10 mg:

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Maleiinihappo

Kuivattu maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti.

Kapselikuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E 171).

Painatus:

Sellakka

Musta rautaoksidi

Propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus, 100 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy

Vaisalantie 4

02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5 mg: 8680

10 mg: 7905

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5 mg: 14.3.1984 / 10 mg: 6.2.1980

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5 mg: 12.8.2008 / 10 mg: 12.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2016