

PARLODEL®

ТАБЛЕТКИ

2.5 mg

Кратка характеристика на продукта

Автор(и):	Д-р Ахим Мюлер, Фара Рамяне
Вид документ:	Кратка характеристика
Статус на документа:	Окончателен
Дата на последната редакция:	19.07.2005
Брой страници:	12



1. **ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PARLODEL® tabl. 2.5 mg x 30

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13564/22.06.06	
699/20.06.2006	<i>[Signature]</i>

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Лекарствено вещество: ergotaman-3',6',18-trione, 2-bromo-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'-(2-methylpropyl-), monomethanesulfonate (salt), (5'alpha).

Всяка таблетка с делителна черта съдържа 2.87 mg bromocriptine mesylate (съответстващ на 2,5 mg bromocriptine base).

За помощните вещества вж. раздел 6.1 Списък на помощните вещества.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки (с делителна линия).

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1. **Терапевтични показания**

Болест на Паркинсон

Всички стадии на идиопатична или постенцефалитна болест на Паркинсон, като монотерапия или в комбинация с други антипаркинсонови лекарства.

Пролактиноми

Консервативно лечение на пролактин-секретиращи хипофизни микро- и макроаденоми.

Преди операция, с цел намаляване размера на тумора и улесняване на отстраняването му.

Следоперативно, ако пролактиновите нива останат повишени.

Акромегалия

Като адювантна терапия или в отделни случаи, като алтернатива на хирургична или лъчетерапия.

Хиперпролактинемия при мъжа

Пролактин-индуциран хипогонадизъм (олигоспермия, загуба на либидото, импотентност).

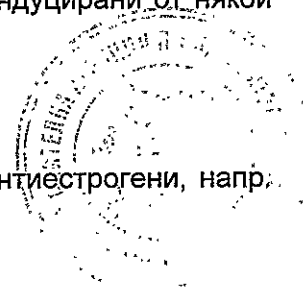
Нарушения в менструалния цикъл, инфертилитет у жената

Пролактин-зависими хиперпролактинемични или доказани нормопролактинемични състояния

- аменорея (с или без галакторея), олигоменорея
- недостатъчност на лутеалната фаза
- медикаментозни хиперпролактинемични състояния (например индуцирани от някои психотропни или антихипертензивни средства).

Пролактин-независим инфертилитет у жената

- синдром на овариална поликистоза
- ановулаторни цикли (допълнителна терапия при употреба на антиестрогени, напр. кломифен)



Потискане на лактацията с медицински цели

Предотвратяване или потискане на пуерпералната лактация.

Предотвратяване на лактация след аборт.

Пуерперално набъбване на гърдите.

Начеващ пуерперален мастит.

Не се препоръчва употребата на PARLODEL® за рутинна превенция и потискане на пуерперално набъбване на гърдите, което може да се лекува с обикновени аналгетици.

Други

Информацията за ефикасността на PARLODEL® при лечението на предменструални симптоми и доброкачествени заболявания на млечната жлеза е недостатъчна. Ето защо не се препоръчва употребата на PARLODEL® при тези симптоми.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

PARLODEL® трябва винаги да се приема по време на хранене.

Болест на Паркинсон

С цел осигуряване на оптимална поносимост, лечението трябва да започне с ниска дневна доза от 1,25 mg (1/2 таблетка) дневно за предпочитане вечер през първата седмица. Дозата на PARLODEL® трябва да бъде увеличавана бавно, за да се осигури минимална индивидуална ефективна доза за всеки пациент. Увеличаването на дневната доза трябва да става постепенно, с по 1,25 mg/ден всяка седмица. Дозата трябва да бъде разпределена в 2 или 3 приема. Оптимален терапевтичен ефект може да се постигне в рамките на 6 до 8 седмици; ако е необходимо, дозата може да бъде повишена допълнително с по 2,5 mg/ден всяка седмица.

Обичайните терапевтични граници при монотерапия или комбинирана терапия са 10 - 40 mg бромокриптин дневно, но при някои пациенти са необходими по-високи дози.

Ако по време на титриране на дозата настъпят нежелани реакции, дневната доза трябва да бъде намалена и да остане непроменена в продължение на поне една седмица. При отшумяване на нежеланите реакции, дозата може отново да бъде повишена.

При пациенти на терапия на леводопа, с двигателни нарушения, се препоръчва дозата на леводопа да се намали преди започване на лечението с PARLODEL®. При постигане на задоволителен терапевтичен отговор от лечението с PARLODEL®, дозата леводопа може допълнително да бъде понижавана постепенно. При някои пациенти приемът на леводопа може изцяло да се преустанови.

Пролактиноми

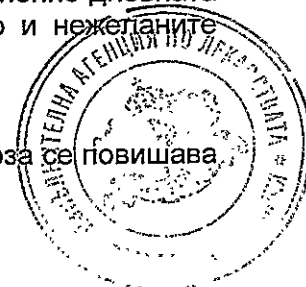
1,25 mg (1/2 таблетка) 2 или 3 пъти дневно, като дневната доза се повишава постепенно до няколко таблетки в зависимост от индивидуалните нужди за поддържане на адекватни плазмени нива на пролактина.

Акромегалия

Начална доза от 1,25 mg (1/2 таблетка) 2 или 3 пъти дневно, като постепенно дневната доза се повишава до 10 - 20 mg в зависимост от клиничния отговор и нежеланите реакции.

Хиперпролактинемия у мъжа

1,25 mg (1/2 таблетка) 2 или 3 пъти дневно, като постепенно дневната доза се повишава до 5 - 10 mg.



Нарушения в менструалния цикъл, инфертилитет у жената

1,25 mg (1/2 таблетка) 2 или 3 пъти дневно; ако е необходимо, дозата постепенно се увеличава до 2 или 3 пъти дневно по 2,5 mg. Лечението продължава до нормализиране на менструалния цикъл и/или възстановяване на овулацията. Ако е необходимо за профилактика на рецидиви, лечението може да бъде продължено в рамките на няколко цикъла.

Потискане на лактацията с медицински цели

През първия ден: 1/2 таблетка с храната сутрин и вечер, последвана от 1 таблетка два пъти дневно в продължение на следващите 14 дни. За предотвратяване на лактация, лечението трябва да бъде започнато няколко часа след раждане или аборт, но не преди стабилизиране на жизнените показатели. Два до три дни след прекратяване на лечението се наблюдава лека секреция на кърма. Тя може да бъде спряна, като се поднови лечението за още една седмица при същата доза.

Начален пуерперален мастит

Дозировката е същата, както при потискане на лактацията. Според необходимостта, може да се добави антибиотик.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към bromocriptine или към някое от помощните вещества на PARLODEL® (виж раздел 2. Количествен и качествен състав и раздел 6.1. Списък на помощните вещества) или към други ерготаминови алкалоиди.

Неконтролирана хипертония, хипертонични нарушения по време на бременност (включително еклампсия, преекламписия или хипертония, индуцирана от бременността), хипертония след раждане и в пуерпералния период.

Заболяване на коронарните артерии и други тежки сърдечносъдови състояния.

Симптоми и/или анамнеза за сериозни психични нарушения.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

ОБЩИ

При жени, в състояния, несвързани с хиперпролактинемия и лекувани с PARLODEL®, лекарството трябва да се прилага в най-ниската ефективна доза; с това се цели да се избегне намаляване на плазмените нива на пролактин под нормалните стойности, с последващо нарушение на лутеалната функция.

Има съобщения за няколко случая на гастроинтестинално кървене и язва на стомаха. Ако това се случи, приложението на PARLODEL® трябва да се преустанови. Пациентите с анамнеза за пептична язва или клинични данни за такава, трябва да се наблюдават внимателно, докато приемат лекарствения продукт.

Препоръчва се особено внимание при шофиране и работа с машини, тъй като, особено през първите дни на лечение, е възможна поява на хипотонични реакции, водещи до понижена острота на вниманието.

PARLODEL® се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване, особено при пациенти с болест на Паркинсон. Внезапно заспиване по време на ежедневните дейности, в някои случаи несъзнателно или без предшестващи признаци, е било докладвано много рядко. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини по време на терпийата с

бромокриптин. Пациентите, които изпитват сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване не бива да шофират и да работят с машини (виж раздел 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини). Освен това, може да се разгледа възможността за понижаване на дозировката или преустановяване на терапията.

В някои случаи при пациенти, приемащи PARLODEL[®], особено при продължително лечение с високи дози, може да настъпи плеврален и перикардиален излив, има отделни доклади и за плеврална и белодробна фиброза и констриктивен перикардит. Пациенти с необясними плевро-пулмонарни нарушения трябва да бъдат прегледани обстойно; необходимо е да се разгледа възможността за прекратяване на терапията.

При някои пациенти приемащи PARLODEL[®], особено при продължително лечение с високи дози, може да се наблюдава ретроперитонеална фиброза. За да се осигури ранното диагностициране, в обратим етап на ретроперитонеалната фиброза, се препоръчва наблюдение на тази група пациенти за симптомите на заболяването (напр. болки в гърба, оток на долните крайници, нарушена бъбречна функция). Терапията с PARLODEL трябва да бъде прекратена ако се диагностицират или заподозрат фиброзни промени в ретроперитонеума.

УПОТРЕБА ПРИ ЖЕНИ В ПЕРИОДА СЛЕД РАЖДАНЕТО

В редки случаи при жени, лекувани в постпарталния период с PARLODEL[®] за потискане на лактацията, се съобщава за сериозни нежелани реакции, включително хипертония, миокарден инфаркт, гърчове, инсулт или психични нарушения. При някои болни появата на припадъци или инсулт е предшествана от силно главоболие и/или преходни зрителни нарушения. Въпреки, че причинно-следствена връзка на тези прояви с продукта не е установена, при родилки, получаващи PARLODEL[®] за потискане на лактацията, както и при останалите болни, трябва периодично да се проследява кръвното налягане. Ако се развие хипертония, силно, прогресиращо или постоянно главоболие (с или без зрителни нарушения) или признаци от страна на ЦНС, употребата на PARLODEL[®] трябва да се преустанови и пациентът да бъде прегледан обстойно.

Специално внимание се изисква при болни, които неотдавна са били лекувани или са на съпътстваща терапия с лекарства, които повлияват кръвното налягане, напр. вазоконстриктори, като симпатикомиметици или ерготаминови алкалоиди, в т.ч. ергометрин или метилергометрин; едновременната им употреба не се препоръчва в следродовия период.

УПОТРЕБА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРАЩ АДЕНОМ

Тъй като при пациентите с макроаденоми на хипофизата може да имат и съпътстващ хипопитуитаризъм поради компресия или деструкция на тъканта на жлезата, трябва да се направи цялостна оценка на хипофизните функции и преди започване на терапия с PARLODEL[®] да се назначи подходяща субституираща терапия. При пациенти с вторична надбъбречна недостатъчност е важно заместителното лечение с кортикостероиди.

При пациенти с макроаденоми на хипофизата трябва да се проследява внимателно еволюцията на тумора и ако се установи нарастване, да се предвиди хирургична намеса.

Ако пациентки с аденом забременеят след приложението на PARLODEL[®], те трябва да се наблюдават внимателно. По време на бременността пролактин-секретиращият аденом може да нарастне. При тях, лечението с PARLODEL[®] често води до намаляване размера на тумора и бързо подобрене на нарушенията в периферното зрение. При тежки случаи компресията на оптичния нерв или други черепно-мозъчни нерви може да наложи оперативна интервенция на хипофизата по спешност.

Нарушенията в зрителното поле са познати като усложнение на макропролактиномите. Ефективното лечение с PARLODEL® води до понижение на хиперпролактинемията и често до отстраняване на зрителното нарушение. При някои пациенти все пак, може да се развие вторично влошаване на зрителното поле, въпреки нормализираните нива на пролактин и свиване на тумора, което може да е резултат от тракцията на оптичната хиазма, която е изтласкана в частично празната sella turcica. При тези случаи, нарушението в зрителното поле може да се подобри при понижение на дозата на бромокриптин, докато има някакво повишение на пролактин и увеличаване на тумора. Поради тази причина се препоръчва мониториране на зрителните полета при пациенти с макропролактином, с цел ранно разпознаване на вторична загуба на периферното зрение, поради хиазмална херния и адаптиране на дозата на лекарството.

При някои пациенти с пролактин-секретиращ аденом, лекувани с PARLODEL®, се наблюдава изтичане на ликвор. Според наличната информация това може да е резултат от свиването на инвазивните тумори.

Пациенти с редки наследствени заболявания, като галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Бромокриптин е едновременно и субстрат, и инхибитор на CYP3A4 (виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства). Ето защо е необходимо внимание при едновременното приложение на лекарства, които са силни инхибитори и/или субстрати на този ензим (азолови антимиотици, HIV протеазни инхибитори). Съпътстващата употреба на макролидни антибиотици, като erythromycin или josamycin, показва повишение на плазмените нива на бромокриптин. Съпътстващото лечение с bromocriptin и octreotide на пациенти болни от акромегалия води до повишение на плазмените нива на бромокриптин.

Тъй като PARLODEL проявява терапевтичния си ефект като стимулира централните допаминови рецептори, то допаминови антагонисти като антипсихотици (производни на фенотиазин, бутирофенон и тиоксантен), но също и метоклопрамид и домперидон, може да понижат неговата активност.

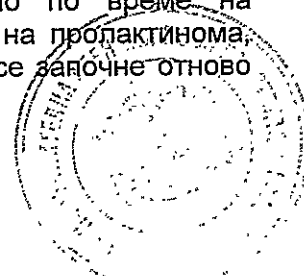
Алкохолът може да намали поносимостта към PARLODEL®.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Бременност

При жени, които желаят да забременеят, трябва да се преустанови употребата на PARLODEL®, както и на всички други лекарства при потвърждаване на бременността, освен ако има медицински показания за продължаване на терапията. От тази гледна точка не е наблюдавано повишаване на честотата на абортите след спиране на PARLODEL®. Клиничният опит показва, че PARLODEL®, прилаган по време на бременност, няма нежелани действия върху протичането и изхода на бременността.

Ако настъпи бременност при наличие на аденом на хипофизата и се спре лечението с PARLODEL®, пациентката трябва да се проследява внимателно по време на бременността. При пациенти със симптоми на значимо нарастване на пролактинома, напр. главоболие или нарушение в периферното зрение, трябва да се започне отново лечение с PARLODEL® или да се осъществи хирургична намеса.



Кърмене

Тъй като PARLODEL® потиска лактацията, той не трябва да се назначава на майки, които предпочитат да кърмят.

Жени с детероден потенциал

Лечението с PARLODEL® може да възстанови възможността за забременяване. Затова жените във фертилна възраст, които не желаят да забременяват, трябва да бъдат посъветвани да употребяват надеждни методи на контрацепция (нехормонални).

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Поради възможни хипотонични реакции, особено през първите дни от лечението, се изисква повишено внимание при шофиране или работа с машини.

Пациентите, които се лекуват с PARLODEL® и изпитват сънливост и/или епизоди на внезапно заспиване, следва да бъдат посъветвани да не шофират и да не извършват дейности, при които липсата на внимание може да изложи тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато тези повтарящи се епизоди и сънливостта не отшумят (вж. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, използвайки следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); необичайни ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); включително изолираните случаи.

Психиатрични нарушения

Необичайни: обърканост, психомоторна възбуда, халюцинации.

Редки: психози, безсъние.

Нарушения в нервната система

Чести: главоболие, сънливост, замаяност.

Необичайни: дискинезия.

Редки: somnolence, парестезия.

Много редки: прекомерна сънливост през деня, внезапно заспиване.

Очни нарушения

Редки: Зрителни промени, замъглено зрение.

Нарушения в ухото и лабиринта

Редки: тинитус.

Сърдечни нарушения

Редки: перикардиален излив, констриктивен перикардит, тахикардия, брадикардия, аритмия.

Съдови нарушения

Необичайни: хипотония, постурална хипотония (в редки случаи води до синкоп).

Много редки: обратимо преbledняване на пръстите на ръцете и краката при излагане на студ (особено при пациенти с анамнеза за феномен на Raynaud).

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Чести: назална конгестия.

Редки: плеврален излив, плеврална фиброза, плеврит, белодробна фиброза, диспнея.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, констипация, повръщане.

Необичайни: сухота в устата.

Редки: диария, болки в корема, ретроперитонеална фиброза, пептична язва, стомашно-чревни кръвоизливи.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Необичайни: алергични кожни реакции, косопад.

Скелетно-мускулни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

Необичайни: крампи на долните крайници.

Общи нарушения и състояние в мястото на приложение

Необичайни: умора.

Редки: периферен оток.

Много редки: при внезапното преустановяване на лечението с PARLODEL® се наблюдава синдром наподобяващ невролептичен малигнен синдром.

В редки случаи употребата на PARLODEL® за прекратяване на физиологичното кърмене, непосредствено след раждането, се свързва с появата на хипертония, инфаркт на миокарда, припадъци, удар или психични нарушения (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Знаци и симптоми

Всички пациенти, които са предозирали PARLODEL® самостоятелно са оцелели; максималната еднократно погълната доза, до момента е 325 mg. Наблюдаваните симптоми са били гадене, повръщане, световъртеж, хипотония, постурална хипотония, тахикардия, сънливост, летаргия и халюцинации.

Поведение при предозирание

В случай на предозирание се препоръчва приложението на активен въглен, а в случай на скоросен перорален прием може да се пристъпи към промивка на стомаха.

Лечението на остра интоксикация е симптоматично. За лечение на повръщането и халюцинациите е показан метоклопрамид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминови агонисти (АТС код: N04B C01), пролактинови инхибитори (АТС код: G02C B01).



PARLODEL® инхибира секрецията на аденохипофизния хормон пролактин, без да повлиява нормалните нива на другите хипофизни хормони. Той обаче, е способен да редуцира повишените нива на растежния хормон (GH) при болни с акромегалия. Тези ефекти се дължат на стимулиращото му действие върху допаминовите рецептори.

В пуерпериума, пролактинът е необходим за започване и поддържане на лактацията. В останалите случаи, повишената секреция на пролактин води до патологична лактация (галакторея) и/или до нарушения на овулацията и менструацията.

Като специфичен инхибитор на пролактиновата секреция, PARLODEL® може да бъде прилаган за предотвратяване или потискане на физиологичната лактация, както и за лечение на пролактин-индуцирани патологични състояния. При случаи на аменорея и/или ановулация (с или без галакторея), PARLODEL® може да бъде използван за възстановяване на менструалния цикъл и овулацията.

Обичайно прилаганите мерки за потискане на лактацията, като ограничаване приема на течности, не са необходими при лечение с PARLODEL®. Освен това PARLODEL® не влошава пуерпералната инволюция на матката и не повишава риска от тромбоемболизъм.

Установено е, че PARLODEL® спира растежа или намалява големината на пролактин-секретиращи хипофизни аденоми (пролактиноми).

При болни с акромегалия, освен понижаването на плазмените нива на растежния хормон и пролактина, PARLODEL® има благоприятен ефект върху клиничната симптоматика и глюкозния толеранс.

PARLODEL® подобрява клиничната симптоматика при овариална поликистоза чрез възстановяване на нормалния цикъл на секреция на лутеинизиращия хормон (LH).

В резултат на допаминергичната си активност, в дози обикновено по-високи от тези за ендокринологичните му показания, PARLODEL® е ефикасен при лечението на болестта на Паркинсон, характеризираща се със специфичен допаминов дефицит в нигростриалната област. При това състояние, стимулирането на допаминовите рецептори от PARLODEL® може да възстанови невротимичния баланс в стриатума.

Клинично, PARLODEL® подобрява тремора, ригидността, брадикинезията и други паркинсонови симптоми във всички стадии на заболяването. Терапевтичният ефект обикновено е продължителен (до момента са съобщени добри резултати при пациенти, лекувани до 8 години). PARLODEL® може да бъде прилаган или самостоятелно, както в ранните, така и в напредналите стадии, или в комбинация с други антипаркинсонови лекарства. Комбинацията с леводопа води до потенциране на антипаркинсоновия ефект на PARLODEL®, като често позволява понижаване на дозата на леводопа. При пациенти на терапия с леводопа прилагането на PARLODEL® дава възможност да се избегнат някои терапевтични проблеми и усложнения като абнормни неволеви движения (хореоатетозна дискинезия и/или болезнена дистония), влошаване на терапевтичния ефект след спиране на леводопа и "on-off" феномен.

PARLODEL® подобрява депресивната симптоматика, наблюдавана често при болни с Паркинсонов синдром. Това се дължи на присъщите му антидепресивни свойства, потвърдени от контролирани проучвания при пациенти с ендогенна или психогенна депресия, несвързана с Паркинсонов синдром.

5.2. Фармакокинетични свойства



Абсорбция

Приложен перорално, PARLODEL® се абсорбира добре. Абсорбционният полуживот е 0.2 - 0.5 часа, а максималните плазмени концентрации на бромокриптин се достигат в рамките на 1 до 3 часа, когато таблетките се прилагат на здрави доброволци. Перорална доза от 5 mg бромокриптин води до $C_{max}=0,465$ ng/mL. Ефект на понижаване на плазмените нива на пролактина се наблюдава 1 до 2 часа след приемане на таблетката и достига своя максимум, т.е. намаляването на пролактина в плазмата е повече от 80% в рамките на 5 - 10 часа и се запазва в продължение на още 8 до 12 часа.

Разпределение

Свързането с плазмените протеини е 96%.

Биотрансформация

Бромокриптин претърпява значителна "first-pass" биотрансформация в черния дроб, което води до формирането на сложни метаболитни профили и до пълната липса на непроменено лекарство в урината и фецеса. Бромокриптин показва висок афинитет към CYP3A, като основен метаболитен път е хидроксилирането на пролиновия пръстен от циклопептидната част. Ето защо, инхибитори и/или потенциални субстрати на CYP3A4 може да доведат до понижаване в клирънса на бромокриптин и съответно до повишени нива. Бромокриптин е и potentен инхибитор на CYP3A4 с изчислена IC_{50} стойност от 1,69 μ M. Прилаган, обаче, в ниски терапевтични концентрации като свободен бромокриптин, не трябва да предизвика значително изменение в метаболизма на второ лекарство, чиито клирънс се медира от CYP3A4.

Елиминиране

Елиминирането на изходното лекарство от плазмата протича в две фази, с краен полуживот от около 15 часа (между 8 и 20 часа). Изходното лекарство и метаболитите се екскретират почти изцяло през черния дроб, като само 6% се елиминират през бъбреците.

Характеристики при специални групи пациенти

При пациенти с влошена чернодробна функция скоростта на елиминиране може да бъде забавена и плазмените концентрации да се повишат, което налага адаптиране на дозата.

5.3. ПРЁДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

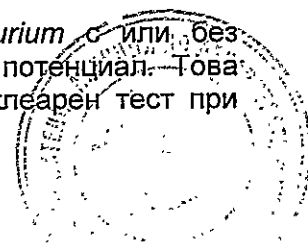
Остра токсичност

Изследванията за остра токсичност, в които е използван микронизиран бромокриптин, показват перорални стойности LD_{50} от 2620 mg/kg при мишки, по-високи от 1000 mg/kg при зайци и по-високи от 2000mg/kg при плъхове. LD_{50} стойностите получени след венозно приложение са били: мишки 190 mg/kg, плъхове 72 mg/kg и зайци 12.5 mg/kg. Признаците на интоксикация са двигателна възбуда, евентуално крампи, диспнея и кома. Повишената чувствителност на зайците е типична по правило, за ерготаминовите производни.

Мутагенност

При изследванията за мутагенно действие със *Salmonella typhimurium* с или, без метаболитно активиране, бромокриптин не е показал генотоксичен потенциал. Това важи и за кластогенния потенциал в костен мозък *in vivo* (микронуклеарен тест при мишки, метафазни хромозоми при китайски хамстери).

Канцерогенност



В хода на 100-седмично проучване на плъхове бромокриптин е прилаган с храната в дози от 1.8, 9.9 или 44.5 mg/kg телесно тегло дневно, което представлява 22-100 пъти терапевтичната доза за инхибиране на пролактина при хора. Лечението е довело до дозо-зависимо намаляване на общата заболеваемост от тумори при всички лекувани групи. Това се отразява на общото намаляване честотата на туморите на млечната жлеза при женските и на адреналните тумори при мъжките. И двата вида ефекти се свързват по всяка вероятност с пролактин-инхибиращото действие на бромокриптин. Обратно, лечението с бромокриптин увеличава заболеваемостта от тумори на матката при употреба на средни или високи дози. В едногодишно проучване при плъхове е доказано, че ефектите върху матката са резултат на продължително естрогенно доминиране, причинено от инхибиторния ефект на пролактин, насложено върху снижената активност на ендокринната система при напредване на възрастта. В 100-седмично изследване при плъхове бромокриптинът е инхибирал повишаването на плазмените нива на прогестерон, свързано със състояние на псевдобременност, нормално наблюдавано при възрастни женски, но нивата на естрадиола не са били променени. Затова не се очаква, хиперпластичните и метапластични лезии на матката, наблюдавани през 53 седмица да прогресират до неоплазма, когато продължителността на лечението се удължава до 100 седмици.

Тези резултати не се отнасят за хора поради фундаменталните разлики в репродуктивните функции с напредване на възрастта. При възрастни плъхове, за разлика от жените, яйчниците поддържат състояние на псевдобременност върху пролактиновата стимулация или, ако хиперпролактинемията е потисната от бромокриптин, се поддържа естрогенно доминиране, което води до сквамозна метаплазия на гениталния тракт. Няма данни, че тези фармакодинамичните ефекти, специфични за плъхове, имат клинично значение при хора.

Липсата на директен ефект на бромокриптин, стимулиращ матката, е потвърден допълнително в хода на 104-седмично проучване при плъхове, на които е направена овариектомия. Доза от 10 mg/kg дневно, давана с храната, не е предизвикала поява на тумори на матката или преканцерозни промени. Липсата на канцерогенен потенциал е потвърдена при мишки, които са получавали бромокриптин с храната в дози до 50 mg/kg телесно тегло дневно. Между третираниите животни и контролите не е наблюдавана разлика в разпространението на туморите независимо от областта.

Репродуктивна токсичност

При плъхове, зайци и маймуни не е наблюдаван ембриотоксичен или тератогенен потенциал на бромокриптин.

При мъжките животни бромокриптин не е действал на герминативните клетки, фертилитета и развитието на потомството. При женски животни фертилитета и пренаталното развитие на потомството не се засягат от пероралното приложение на бромокриптин.

При приемане на висока доза 30 mg/kg телесно тегло от плъхове в последния триместър от бременността, се наблюдава намаляване на преживяемостта на поколението и нарастване на тегло. Това се приписва на намаляване на лактацията в резултат на инхибирането на пролактин от бромокриптин. Постнаталното развитие на F1-животните обаче, не е нарушено, независимо дали лечението е провеждано през ранните или късните фази на бременността. При приложение на бромокриптин в дози от 0.15 mg/kg два пъти дневно на женски безопашати маймуни в продължение на един или повече цикъла и по време на последваща бременност, не се повлиява фертилитета, както и феталното развитие на потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

PARLODEL таблетки 2.5 mg:

2,5 mg bromocriptine (като 2.9 mg mesylate);

Всяка таблетка съдържа като помощни вещества: silica colloidal anhydrous; disodium edetate; magnesium stearate; maleic acid; maize starch; lactose.

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Няма.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ПРИ СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C; да се пази от светлина.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

PARLODEL таблетки се продават в стъклени флакони и PVC, PVC/PVDC или двустранни алуминиеви блистери x 30 броя.

6.6. ИНСТРУКЦИИ ПРИ УПОТРЕБА

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ:

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH 4056, Basel, Switzerland

Представителна притежателя на разрешението за употреба в България:

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София
Сграда 11А, ет. 1, Младост 4
София 1715
Тел: 02/976 98 28
Фекс: 02/ 976 98 29

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ: 20010486

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ: 23.10.1978 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДКАЦИЯ НА ТЕКСТА: 19.07.2005 г.

