

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARLODEL 2,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 2,87 mg di bromocriptina mesilato, pari a 2,5 mg di bromocriptina base.

Ciascuna compressa contiene 116,38 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresa di colore biancastro con linea di incisione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Galattorrea con o senza amenorrea: idiopatica (Argonz del Castillo); tumorale (Forbes Albright); da farmaci (psicotropi, contraccettivi).

Prevenzione o soppressione della lattazione fisiologica post-parto solo quando clinicamente indicato (come in caso di perdita intraparto, morte neonatale, infezione HIV della madre, etc.).

Bromocriptina non è raccomandata per la routinaria soppressione della lattazione o per il sollievo dei sintomi dolorosi e l'ingorgo post-parto che possono essere adeguatamente trattati con interventi non farmacologici (quali un supporto mammario stabile, applicazioni di ghiaccio) e/o comuni analgesici.

Acromegalia: il trattamento di prima istanza di questa affezione è quello chirurgico o radioterapico; Parlodel è un utile adiuvante di tali trattamenti oppure, in casi particolari, può essere usato indipendentemente da essi.

Ipogonadismo maschile prolattino-dipendente.

Amenorrea prolattino-dipendente senza galattorrea.

Disfunzioni del ciclo mestruale (fase luteinica breve).

Infertilità iperprolattinematica.

Morbo di Parkinson, idiopatico ed arteriosclerotico.

Parlodel è anche indicato in pazienti che mostrano una decrescente risposta terapeutica alla levodopa, e nei casi in cui la comparsa di fenomeni "on-off" limita il successo della terapia con levodopa.

Parlodel può essere somministrato da solo, in casi iniziali o lievi di Morbo di Parkinson, oppure in associazione ad anticolinergici e/o ad altri farmaci antiparkinsoniani. L'associazione con levodopa porta ad un incremento degli effetti antiparkinsoniani, il che permette una riduzione della dose di entrambi i farmaci.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Galattorrea e/o amenorrea prolattino-dipendente, infertilità iperprolattinamica: mezza compressa 3 volte al giorno; se questa posologia si dimostra insufficiente, aumentare gradualmente a 1 compressa 2-3 volte al giorno, ai pasti. Proseguire il trattamento fino alla completa scomparsa della secrezione mammaria e, se coesiste amenorrea, fino al ritorno alla normalità del ciclo mestruale. Se necessario, il trattamento può essere continuato per parecchi cicli mestruali onde evitare recidive.

Acromegalia: iniziare con 1 compressa al giorno; aumentare gradualmente il dosaggio entro 1-2 settimane, fino a 4-8 compresse, in relazione alla richiesta individuale, alla risposta clinica e alla tolleranza. Il dosaggio giornaliero dovrebbe essere ripartito in 4 dosi singole uguali.

Disfunzioni del ciclo mestruale (fase luteinica breve): mezza compressa 3 volte al giorno, aumentando poi gradualmente ad 1 compressa 2 volte al giorno, ai pasti, fino al ripristino di una fase luteinica normale.

Ipogonadismo maschile: mezza compressa 3 volte al giorno, aumentando gradualmente fino ad 1 compressa 3 volte al giorno, per 2-3 mesi.

Morbo di Parkinson: un effetto antiparkinsoniano si osserva già a dosi giornaliere di 10-15 mg al giorno. L'ambito di dose ottimale, quando Parlodel è dato da solo, è abitualmente superiore (20 mg/die o più). La dose massima giornaliera è di 30 mg/die. Se Parlodel viene dato in associazione con levodopa, con o senza inibitore della dopa-decarbossilasi, possono essere sufficienti anche dosi minori. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg due volte al giorno (ai pasti) per una settimana. Gli aumenti di dosaggio devono essere piccoli e regolari, normalmente non superiori a 5 mg ogni 2-3 giorni nella fase iniziale del trattamento; in seguito, aumenti ulteriori di dosaggio possono essere fatti con gradualità, di non oltre 10 mg per volta, in relazione alla risposta terapeutica ed alla tolleranza. Riduzioni della dose di levodopa devono essere praticate gradualmente fino ad ottenere l'effetto terapeutico ottimale; in certi casi il trattamento con levodopa può essere del tutto sospeso.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di PARLODEL nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Parlodel va sempre preso ai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri alcaloidi della segale cornuta.

Bromocriptina è controindicata in pazienti con ipertensione non controllata, patologie ipertensive della gravidanza (inclusi eclampsia, pre-eclampsia o ipertensione indotta dalla gravidanza), ipertensione post-parto e in puerperio.

Bromocriptina è controindicata per l'utilizzo nella soppressione della lattazione o in altre indicazioni che non pongono in pericolo di vita, in pazienti con storia di patologie delle arterie coronarie o altre condizioni cardiovascolari gravi, o sintomi/storia di disturbi psichiatrici gravi.

Per il trattamento a lungo termine: Parlodel è controindicato in casi di evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima del trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le dosi elevate di Parlodel necessarie per il trattamento del morbo di Parkinson non devono essere impiegate in altre indicazioni.

Il trattamento deve essere effettuato sotto controllo medico.

Se donne con affezioni non legate ad iperprolattinemia vengono trattate con Parlodel, il farmaco andrebbe somministrato alla più bassa dose efficace, necessaria per alleviare i sintomi, ciò allo scopo di evitare la possibilità di abbassare i tassi di prolattina sotto alla norma, con una conseguente alterazione della funzione luteinica. A tali pazienti andrebbero fatte, ad intervalli regolari, determinazioni della prolattina plasmatica e del progesterone post-ovulatorio, se il trattamento continua per più di 6 mesi.

Sono state riportate alcune segnalazioni di emorragie gastro-intestinali ed ulcera gastrica. In caso di comparsa, la somministrazione di Parlodel deve essere interrotta. Pazienti con anamnesi di ulcera peptica o di ulcera peptica in atto, dovrebbero preferibilmente ricevere un trattamento alternativo. Se Parlodel deve essere necessariamente impiegato in tali pazienti, essi vanno invitati a segnalare prontamente ogni reazione gastrointestinale.

Poiché, soprattutto durante i primi giorni di trattamento possono insorgere occasionalmente reazioni ipotensive che portano ad una riduzione dello stato di vigilanza, bisogna porre particolare attenzione quando si guidano autoveicoli o si utilizzano macchinari. Per lo stesso motivo, nei pazienti ambulatoriali è consigliabile controllare i valori pressori durante i primi giorni di trattamento. Se gli effetti indesiderati persistono, la dose va adeguatamente ridotta.

Bromocriptina è stata associata a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso, particolarmente nei pazienti con malattia di Parkinson.

Sono stati riportati vizio del gioco, incremento della libido e ipersessualità in pazienti trattati con dopamino agonisti per il morbo di Parkinson incluso il Parlodel.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con bromocriptina devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.7). Inoltre, può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Tra i pazienti trattati con bromocriptina, particolarmente a lungo termine e ad alte dosi sono stati riportati occasionalmente versamenti pleurici e pericardici, così come fibrosi pleurica e polmonare e pericardite costrittiva. Pazienti con disturbi pleuropolmonari di natura non accertata devono essere attentamente esaminati e deve essere considerata un'interruzione del trattamento con Parlodel.

In alcuni pazienti trattati a lungo termine e ad alte dosi con Parlodel è stata segnalata fibrosi retroperitoneale. Al fine di assicurare il riconoscimento della fibrosi retroperitoneale in uno stadio iniziale reversibile, in questa tipologia di pazienti si raccomanda di monitorare i sintomi tipici di questa patologia (ad es: dolore alla schiena, edema degli arti inferiori, alterazioni della funzionalità renale). L'uso di Parlodel deve essere interrotto se sono diagnosticate o sospettate alterazioni fibrotiche del retroperitoneo.

Nei soggetti con galattorrea, amenorrea prolattino-dipendente, disturbi mestruali o acromegalia, il trattamento con Parlodel può eliminare la sterilità preesistente. Le donne, quindi, che potrebbero così diventare feconde ma che non desiderano la gravidanza dovrebbero adottare un metodo di contraccezione meccanica. Prima di iniziare il trattamento con Parlodel, la causa della sterilità deve essere definita.

La gravidanza deve essere evitata se viene posta la diagnosi di adenoma ipofisario.

Un marcato allargamento della sella turcica o un difetto del campo visivo richiede in prima istanza il trattamento chirurgico e/o radioterapico. Parlodel è indicato solo se tali misure hanno fallito. In assenza di adenoma ipofisario e se la paziente fosse ansiosa di concepire, Parlodel andrebbe sospeso il più presto possibile dopo il concepimento (diagnosi precoce di gravidanza con test immunologico), poiché le conoscenze sui possibili effetti del farmaco sull'evoluzione della gravidanza e sul feto umano sono tuttora incomplete. In casi di gravidanza accertata, come misura precauzionale, i possibili effetti negativi di un fatto patologico ipofisario associato con la gravidanza andrebbero ricercati con regolarità, ad esempio investigando il campo visivo.

Il trattamento nelle donne deve essere effettuato sotto controllo medico comprendente il dosaggio

ormonale e la visita ginecologica.

Come detta la buona prassi medica, tutte le donne riceventi continuativamente Parlodel per più di 6 mesi dovrebbero avere regolari controlli ginecologici ad intervalli annuali se la donna è in pre-menopausa, ogni 6 mesi se è in menopausa (citologia cervicale e, se possibile, endometriale).

Uso in donne post-partum

In rari casi sono stati segnalati eventi avversi seri, tra cui ipertensione, infarto del miocardio, crisi epilettiche, ictus o disordini psichiatrici in donne post-parto trattate con bromocriptina per l'inibizione della lattazione. In alcune pazienti lo sviluppo di crisi epilettiche, vertigini, sincope o di ictus è stato preceduto da severa cefalea e/o disturbi della visione transitori. La pressione sanguigna deve essere attentamente monitorata, in particolare durante i primi giorni di terapia. In caso di comparsa di ipertensione, sospetto dolore toracico, cefalea severa, progressiva o incessante (con o senza disturbi visivi), o evidenza di tossicità del sistema nervoso centrale, la somministrazione di bromocriptina deve essere interrotta e la paziente deve essere prontamente visitata.

Particolare cautela è richiesta in pazienti che sono state recentemente trattate o sono in terapia concomitante con farmaci che possono alterare la pressione sanguigna, ad esempio vasocostrittori come simpaticomimetici o alcaloidi della segale cornuta, inclusi ergometrina o metilergometrina, e il loro utilizzo concomitante nel periodo del puerperio non è consigliato.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e gli accompagnatori devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi, inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spese eccessive, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, compreso Parlodel. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Uso in pazienti parkinsoniani

È richiesta cautela quando Parlodel viene somministrato ad alte dosi a pazienti parkinsoniani con anamnesi di disturbi psicotici, gravi affezioni cardiovascolari, ulcera peptica od emorragie gastroenteriche.

Quando è necessaria la riduzione della dose o l'interruzione di questo farmaco, la dose deve essere gradualmente ridotta. La rapida riduzione o l'interruzione della dose può causare una sindrome neurolettica maligna. Inoltre, una rapida riduzione della dose o l'interruzione degli agonisti del recettore della dopamina possono causare sindrome da astinenza da farmaci (caratterizzata da apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione, dolore, ecc.).

Uso in pazienti con alterata funzionalità epatica

In pazienti con alterata funzionalità epatica, la velocità di eliminazione può essere ritardata e i livelli plasmatici possono aumentare, richiedendo un aggiustamento del dosaggio.

Altri

Esiste scarsa evidenza di efficacia di Parlodel nel trattamento dei sintomi pre-mestruali e delle patologie benigne della mammella. L'uso di Parlodel in pazienti con queste patologie non è quindi raccomandato.

Informazioni su alcuni eccipienti di Parlodel

Parlodel contiene lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

Non si può escludere la possibilità di interazioni tra bromocriptina e farmaci psicoattivi o ipotensivi.

Particolare cautela deve essere adottata in pazienti in trattamento con alcaloidi della segale cornuta o farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa in relazione ad un possibile effetto potenziante.

La bromocriptina è contemporaneamente un substrato ed un inibitore del citocromo P3A4 (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Deve quindi essere adottata cautela quando si somministrano farmaci che sono forti inibitori e/o substrati di questo enzima (antimicotici azolinici, inibitori della proteasi HIV). L'uso concomitante di eritromicina, iosamicina, o altri antibiotici macrolidi, può aumentare i livelli plasmatici della bromocriptina. In pazienti acromegalici, il trattamento concomitante con bromocriptina ed octreotide ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di bromocriptina.

Poiché Parlodel esercita il suo effetto terapeutico stimolando i recettori centrali della dopamina, gli antagonisti della dopamina come gli antipsicotici (fenotiazine, butirofenoni e tioxanteni), ma anche la metoclopramide ed il domperidone possono ridurre la sua attività. La tollerabilità al trattamento può essere ridotta dall'assunzione contemporanea di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In pazienti che desiderano concepire, Parlodel, come tutti gli altri farmaci, dovrebbe essere interrotto quando la gravidanza è stata confermata, a meno che ci sia una motivazione medica per la continuazione della terapia. Non è stato osservato un aumento di incidenza di aborti conseguentemente all'interruzione di terapia con Parlodel in questa fase. L'esperienza clinica indica che Parlodel, somministrato durante la gravidanza, non ne influenza negativamente l'andamento e l'esito.

Allattamento

Poiché Parlodel inibisce la lattazione, non deve essere assunto da madri che desiderano allattare al seno.

Fertilità

Il trattamento con Parlodel può ristabilire la fertilità. Donne in età fertile che non desiderano concepire devono quindi essere avvisate di praticare un fattibile metodo contraccettivo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Parlodel compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Poiché, soprattutto durante i primi giorni di trattamento possono insorgere occasionalmente reazioni ipotensive che portano ad una riduzione dello stato di vigilanza, bisogna porre particolare attenzione quando si guidano autoveicoli o si utilizzano macchinari.

Pazienti in trattamento con bromocriptina che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (p.es. l'uso di macchinari) fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza che seguono, costituiscono la base della classificazione degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi psichiatrici

Non comune:

Confusione, agitazione psicomotoria, allucinazioni

Raro:

Disturbi psicotici, insonnia

Molto raro: Incremento della libido, ipersessualità e vizio del gioco

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea, stato di torpore, vertigini

Non comune: Discinesia

Raro: Sonnolenza, parestesia

Molto raro: Sonnolenza eccessiva durante il giorno, sonno improvviso

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi della vista, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: Tinnito

Patologie cardiache

Raro: Effusione pericardica, pericardite costrittiva, tachicardia, bradicardia, aritmia

Molto raro: Valvulopatia cardiaca (incluso riflusso) e disturbi correlati (versamenti pleurici e pericardici)

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica (molto raramente fino a sincope)

Molto raro: Pallore reversibile delle dita delle mani e dei piedi determinato dal freddo (soprattutto in pazienti con storia di Fenomeno di Raynaud)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Congestione nasale

Raro: Effusioni pleuriche, fibrosi pleurica, pleurite, fibrosi polmonare, dispnea

Patologie gastrointestinali

Comuni: Nausea, stipsi, vomito

Non comuni: Secchezza delle fauci

Rari: Diarrea, dolore addominale, fibrosi retroperitoneale, ulcera gastrointestinale, emorragia gastrointestinale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni allergiche della pelle, perdita di capelli

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Crampi alle gambe

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Affaticabilità

Raro: Edema periferico

Molto raro: Sindrome tipo Sindrome Neurolettica Maligna per interruzione brusca di Parlodel

Altri effetti indesiderati

Non Nota: Sindrome da astinenza*: apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione, dolore, ecc.

* In caso di anomalie, si devono prendere le misure appropriate come riprendere la somministrazione o riportare la dose al livello precedente la riduzione.

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Parlodel (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per

l'uso).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/seganlazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

I sintomi da sovradosaggio possono includere nausea, vomito, vertigini, ipotensione, ipotensione posturale, tachicardia, stato di torpore, sonnolenza, letargia e allucinazioni.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, è raccomandata la somministrazione di carbone attivo e, in caso di assunzione orale molto recente, può essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Il trattamento dell'intossicazione acuta è sintomatico. Nel trattamento del vomito o delle allucinazioni si può utilizzare metoclopramide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Inibitori della prolattina. Codice ATC: G02C B01.

Parlodel inibisce la secrezione della prolattina, ormone della pre-ipofisi senza influenzare i livelli normali degli altri ormoni ipofisari. Comunque, Parlodel è in grado di ridurre i livelli elevati di GH nei pazienti con acromegalia: questi effetti sono dovuti alla stimolazione dei recettori dopaminergici.

Nel puerperio la prolattina è necessaria per dare inizio e mantenere la lattazione. In altre condizioni, un aumento della secrezione di prolattina porta ad una lattazione patologica (galattorrea) e/o a disordini dell'ovulazione e del ciclo mestruale.

Come inibitore specifico della secrezione di prolattina, la bromocriptina può essere utilizzata per prevenire o sopprimere la lattazione fisiologica, così come per trattare gli stati patologici indotti da prolattina. Nell'amenorrea e/o nell'assenza di ovulazione (con o senza galattorrea) Parlodel può essere utilizzato per ripristinare il ciclo mestruale e l'ovulazione.

Misure specifiche per la soppressione della lattazione, come la limitazione della somministrazione di liquidi, non sono necessarie in corso di terapia con bromocriptina. Inoltre, Parlodel non disturba l'involutione puerperale dell'utero e non aumenta il rischio di tromboembolismo.

È stato riscontrato che la bromocriptina arresta la crescita o riduce la massa dell'adenoma ipofisario prolattino-dipendente (prolattinoma).

La prolattina può anche avere un ruolo nella patogenesi di vari casi di ipogonadismo maschile: con Parlodel si ottiene allora, con la regolazione del tasso prolattinamico, un ripristino della normale funzione gonadica e potenza sessuale.

Nei pazienti acromegalici, oltre a ridurre i livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e di prolattina, Parlodel ha un effetto benefico sul quadro clinico e sulla tolleranza al glucosio.

La bromocriptina migliora i sintomi clinici della sindrome ovarica policistica recuperando i normali livelli della secrezione LH.

In pazienti con malattia benigna della mammella, la bromocriptina riduce la massa ed il numero di cisti

e/o noduli al seno ed allevia il dolore mammario spesso associato a questa condizione tanto da normalizzare lo squilibrio progesterone/estrogeno alle base della stessa. Allo stesso tempo la bromocriptina riduce la secrezione di prolattina in pazienti con livelli elevati.

Per la sua attività dopaminergica, Parlodel in dosi usualmente più elevate di quelle richieste nelle indicazioni endocrinologiche, è efficace nel trattamento del morbo di Parkinson, caratterizzato da una deficienza specifica di dopamina nigrostriatale. In queste condizioni, la stimolazione dei recettori della dopamina può ristabilire il bilancio neurochimico nello striato.

Parlodel migliora la sintomatologia clinica legata a tremori, rigidità, bradicinesia ed altri sintomi parkinsoniani in tutte le fasi della malattia. Normalmente l'efficacia terapeutica dura per vari anni (a questo proposito sono stati riportati buoni risultati in pazienti trattati fino ad 8 anni). Parlodel può essere somministrato da solo o - nelle fasi iniziali nonché avanzate della malattia - in associazione con altri farmaci antiparkinsoniani. L'associazione con levodopa produce un incremento degli effetti antiparkinsoniani rendendo spesso possibile la riduzione del dosaggio di levodopa. Parlodel produce particolare beneficio a pazienti in trattamento con levodopa per i quali la risposta terapeutica risulta essere in progressiva riduzione o che evidenziano complicazioni quali movimenti involontari anormali (discinesia coreo-atetoidi e/o distonia dolorosa), deterioramenti da fine dose o fenomeni "on-off".

Parlodel migliora la sintomatologia depressiva osservata spesso nei parkinsoniani. Questo è dovuto alle sue intrinseche proprietà antidepressive come dimostrato in studi controllati in pazienti non parkinsoniani con depressione endogena o psicogena.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, Parlodel è ben assorbito. In volontari sani l'emivita di assorbimento è di 0,2-0,5 ore e i livelli plasmatici di bromocriptina raggiungono il picco entro 1-3 ore. Una dose orale di 5 mg di bromocriptina produce una C_{max} di 0,465 ng/ml. Gli effetti di riduzione della prolattina si manifestano entro 1-2 ore dall'assunzione, raggiungono il massimo (es. riduzione della prolattina nel plasma di più dell'80%) entro 5-10 ore e restano vicine al massimo per 8-12 ore.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 96%.

Biotrasformazione

La bromocriptina è sottoposta ad un'ampia biotrasformazione di primo passaggio nel fegato, rispecchiata da un complesso profilo di metaboliti e dalla quasi completa assenza del farmaco immodificato nelle urine e nelle feci. Essa mostra un'affinità alta per il citocromo P3A e le idrossilazioni all'anello di prolina della molecola ciclopeptide rappresentano la maggiore via metabolica. Gli inibitori e/o i potenti substrati del citocromo P3A4 possono quindi inibire la clearance di bromocriptina e causare un incremento dei suoi livelli. La bromocriptina è anche un potente inibitore del citocromo P3A4 con un valore calcolato di IC₅₀ di 1,69 µM. In ogni caso, date le basse concentrazioni terapeutiche di bromocriptina libera nei pazienti, non è da attendersi un'alterazione significativa del metabolismo di un secondo farmaco la cui clearance sia mediata dal citocromo P3A4.

Eliminazione

L'eliminazione del farmaco dal plasma è bifasica con un'emivita terminale di circa 15 ore (range di 8-20 ore). L'eliminazione del farmaco immodificato e dei suoi metaboliti avviene quasi completamente attraverso il fegato, con solo il 6% eliminato attraverso il rene.

Pazienti particolari

In pazienti con alterata funzionalità epatica, la velocità di eliminazione può essere ritardata e i livelli plasmatici possono aumentare, richiedendo un aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Studi di tossicità acuta utilizzando bromocriptina micronizzata hanno rilevato valori di DL₅₀ per via orale

uguali a 2620 mg/kg nei topi, superiori ai 1000 mg/kg nei conigli e superiori ai 2000 mg/kg nei ratti. I valori di DL₅₀ dopo somministrazione e.v. sono stati: topo 190 mg/kg, ratto 72 mg/kg e coniglio 12,5 mg/kg. Segnali di tossicità sono stati eccitazione motoria, a volte crampi, dispnea e coma. L'elevata sensibilità nei conigli è caratteristica dei derivati della secale cornuta in generale.

Mutagenesi

La bromocriptina è risultata priva di potenziale attività genotossica negli studi sugli effetti mutageni nella *Salmonella typhimurium* con e senza attivazione metabolica, di potenziale clastogeno nel midollo osseo in vitro (test del micronucleo nel topo, dei cromosomi metafasici nel criceto cinese).

Carcinogenesi

In uno studio di 100 settimane nei ratti, la bromocriptina è stata somministrata nel mangime a dosi di 1,8, 9,9, o 44,5 mg/kg al giorno, equivalenti a 25-100 volte la dose terapeutica umana per l'inibizione della prolattina. Il trattamento ha causato una diminuzione dose-dipendente nell'incidenza di tumori in tutti i gruppi trattati. Ciò ha trovato riscontro in una generale diminuzione dell'incidenza di tumori mammari nelle femmine e di tumori della ghiandola surrenale nei maschi. Entrambi gli effetti sono stati correlati probabilmente all'azione inibitoria della prolattina da parte della bromocriptina. Al contrario, la bromocriptina a dosi medio\alte ha aumentato l'incidenza di tumori uterini.

In uno studio di un anno nel ratto è stato riscontrato che gli effetti sull'utero sono il risultato di un effetto estrogenico prolungato causato dall'effetto di inibizione della prolattina dato dalla bromocriptina, particolarmente accentuato nel sistema endocrino ipofunzionante delle femmine anziane di ratto. Nello stesso studio, infatti, è stato dimostrato che la bromocriptina aveva inibito l'aumento dei livelli di progesterone nel plasma, associato con uno stato di pseudo-gravidanza, normalmente riscontrata nelle femmine anziane di ratto; i livelli di estradiolo erano invariati. Infatti, dopo 53 settimane, non sono state riscontrate lesioni uterine iperplastiche e metaplastiche inattese, progredibili a neoplasie quando la durata del trattamento veniva prolungata fino a 100 settimane.

Questo riscontro non è rilevante per le donne date le fondamentali differenze nel processo di invecchiamento delle funzioni riproduttive. Nelle femmine anziane di ratto, a differenza delle donne, la risposta ovarica veniva mantenuta, sia a supporto della pseudo-gravidanza su stimolazione continua della prolattina, se l'iperprolattinemia era soppressa dalla bromocriptina, sia a supporto della dominanza estrogenica risultante in una metaplasia squamosa del tratto genitale. Non c'è riscontro che questi effetti farmacodinamici specifici del ratto siano di qualche significatività clinica nell'essere umano.

La perdita dell'effetto stimolante diretto sull'utero da parte della bromocriptina è stata ulteriormente evidenziata in uno studio di 104 settimane in ratti femmina ovariectomizzate. Una dose di 10 mg/kg al giorno somministrata nel mangime non ha indotto variazioni dei tumori uterini o pre-neoplastici. L'assenza di potenziale carcinogenico è stata confermata nei topi che ricevevano bromocriptina nel mangime a dosi fino a 50 mg/kg al giorno. Questo non ha rilevato differenze nell'incidenza di tumore di qualsiasi tipo tra gli animali trattati ed il gruppo di controllo.

Tossicità riproduttiva

Non è stata rilevato alcun potenziale embriotossico o teratogeno della bromocriptina nei ratti, conigli o scimmie.

Negli animali maschi, la bromocriptina non ha prodotto effetti sulle cellule germinali, sulla fertilità e sullo sviluppo della prole. Negli animali femmina la fertilità, lo sviluppo prenatale e della prole non ha subito effetti avversi dopo trattamento orale con bromocriptina.

Una dose elevata di 30 mg/kg somministrata a ratti durante l'ultimo periodo di gravidanza fino al parto ha ridotto la sopravvivenza e l'aumento di peso dei neonati. Quest'ultimo è stato attribuito alla riduzione della lattazione quale risultato dell'inibizione della prolattina da parte della bromocriptina. D'altronde, lo sviluppo post-natale degli animali F1 è stato danneggiato indipendentemente dalla somministrazione durante le prime o le ultime fasi della gravidanza. Quando somministrato a femmine di scimmie "stumptailed" per uno o più cicli e per gravidanza consecutive, dosi di 0,15 mg/kg di bromocriptina due volte al giorno non hanno prodotto effetti sulla fertilità, né sullo sviluppo fetale del neonato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, magnesio stearato, acido maleico, sodio edetato (diidrato), amido di mais, lattosio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco PVC/PVDC/ALU. Astuccio contenente 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A., Via Felice Casati, 20 – 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 023781014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 novembre 1978
Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PARLODEL 5 mg capsule rigide
PARLODEL 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg: ciascuna capsula rigida contiene 5,735 mg di bromocriptina mesilato, pari a 5 mg di bromocriptina base.

10 mg: ciascuna capsula rigida contiene 11,470 mg di bromocriptina mesilato, pari a 10 mg di bromocriptina base.

Eccipienti ad effetto noto:

5 mg: ciascuna capsula rigida contiene 80,015 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

10 mg: ciascuna capsula rigida contiene 160,030 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

5 mg: Capsule di gelatina dura, di colore bianco-azzurro e oblunghe.

10 mg: Capsule di gelatina dura, di colore bianco e oblunghe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Morbo di Parkinson: idiopatico, arteriosclerotico, post-encefalitico.

Parlodel è anche indicato in pazienti che mostrano una decrescente risposta terapeutica alla levodopa, e nei casi in cui la comparsa di fenomeni "on-off" limita il successo della terapia con levodopa.

Parlodel può essere somministrato da solo oppure in associazione con anticolinergici o ad altri farmaci antiparkinsoniani. L'associazione di Parlodel con levodopa porta ad un potenziamento dell'azione antiparkinsoniana, il che permette una riduzione della dose di entrambi i farmaci.

Per la sua azione inibitoria sulla secrezione di prolattina, Parlodel è utile anche in campo endocrinologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento del morbo di Parkinson richiede dosi medie di Parlodel relativamente elevate (10-20 mg/die o più). La dose massima giornaliera è di 30 mg/die.

I seguenti criteri posologici valgono solo per il trattamento del morbo di Parkinson: un effetto antiparkinsoniano si osserva già a dosi giornaliere di 10-15 mg. L'ambito di dose ottimale, quando Parlodel è dato da solo, è abitualmente superiore (20 mg/die o più). La dose massima giornaliera è di 30 mg/die. Se Parlodel viene somministrato in associazione con levodopa, con o senza inibitore della dopa-decarbossilasi, possono essere sufficienti anche dosi minori. La dose ottimale deve essere raggiunta con un lento e graduale incremento posologico.

Uno schema posologico orientativo può essere il seguente: somministrare 2,5 mg 2 volte al giorno (ai pasti), per una settimana. In seguito l'incremento di dose non deve superare i 5 mg ogni 2-3 giorni. Riduzioni della dose di levodopa devono essere praticate gradualmente fino ad ottenere l'effetto terapeutico ottimale; in certi casi il trattamento con levodopa può essere del tutto sospeso. Per il graduale aumento posologico è disponibile anche Parlodel 2,5 mg compresse.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di PARLODEL nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Parlodel deve essere sempre preso ai pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri alcaloidi della segale cornuta.

Bromocriptina è controindicata in pazienti con ipertensione non controllata, patologie ipertensive della gravidanza (inclusi eclampsia, pre-eclampsia o ipertensione indotta dalla gravidanza), ipertensione post-parto e in puerperio.

Bromocriptina è controindicata per l'utilizzo nella soppressione della lattazione, o in altre indicazioni che non pongono in pericolo di vita, in pazienti con storia di patologie delle arterie coronarie o altre condizioni cardiovascolari gravi, o sintomi/storia di disturbi psichiatrici gravi.

Per il trattamento a lungo termine: PARLODEL è controindicato in casi di evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima del trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le dosi elevate di Parlodel necessarie per il trattamento del morbo di Parkinson non devono essere impiegate in altre indicazioni.

Il trattamento deve essere effettuato sotto controllo medico.

Se donne con affezioni non legate ad iperprolattinemia vengono trattate con Parlodel il farmaco andrebbe somministrato alla più bassa dose efficace, necessaria per alleviare i sintomi, ciò allo scopo di evitare la possibilità di abbassare i tassi di prolattina sotto alla norma, con una conseguente alterazione della funzione luteinica. Se il trattamento continua per più di 6 mesi, a tali pazienti andrebbero fatte, ad intervalli regolari, determinazioni della prolattina plasmatica e del progesterone post-ovulatorio.

Sono state riportate alcune segnalazioni di emorragie gastro-intestinali ed ulcera gastrica. In caso di comparsa, la somministrazione di Parlodel deve essere interrotta. Pazienti con anamnesi di ulcera peptica o di ulcera peptica in atto, dovrebbero preferibilmente ricevere un trattamento alternativo. Se Parlodel deve essere necessariamente impiegato in tali pazienti, essi vanno invitati a segnalare prontamente ogni reazione gastrointestinale.

Poiché, soprattutto durante i primi giorni di trattamento possono insorgere occasionalmente reazioni ipotensive che portano ad una riduzione dello stato di vigilanza, bisogna porre particolare attenzione quando si guidano autoveicoli o si utilizzano macchinari. Per lo stesso motivo, nei pazienti ambulatoriali è consigliabile controllare i valori pressori durante i primi giorni di trattamento. Se gli effetti indesiderati persistono, la dose va adeguatamente ridotta.

Bromocriptina è stata associata a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno improvviso, particolarmente nei pazienti con malattia di Parkinson.

Sono stati riportati vizio del gioco, incremento della libido e ipersessualità in pazienti trattati con dopamino agonisti per il morbo di Parkinson incluso il Parlodel.

Molto raramente sono stati segnalati attacchi di sonno improvviso durante l'attività quotidiana, in qualche caso senza consapevolezza e senza segni premonitori. I pazienti in trattamento con

bromocriptina devono essere informati di queste eventualità e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti che hanno manifestato episodi di sonnolenza e/o un episodio di sonno improvviso devono astenersi dalla guida e dall'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.7). Inoltre, può essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Tra i pazienti trattati con bromocriptina, particolarmente a lungo termine e ad alte dosi sono stati riportati occasionalmente versamenti pleurici e pericardici, così come fibrosi pleurica e polmonare e pericardite costrittiva. Pazienti con disturbi pleuropolmonari di natura non accertata devono essere attentamente esaminati e deve essere considerata un'interruzione del trattamento con Parlodel.

In alcuni pazienti trattati a lungo termine e ad alte dosi con Parlodel è stata segnalata fibrosi retroperitoneale. Al fine di assicurare il riconoscimento della fibrosi retroperitoneale in uno stadio iniziale reversibile, in questa tipologia di pazienti si raccomanda di monitorare i sintomi tipici di questa patologia (ad es: dolore alla schiena, edema degli arti inferiori, alterazioni della funzionalità renale). L'uso di Parlodel deve essere interrotto se sono diagnosticate o sospettate alterazioni fibrotiche del retroperitoneo.

Nei soggetti con galattorrea, amenorrea prolattino-dipendente, disturbi mestruali o acromegalia, il trattamento con Parlodel può eliminare la sterilità preesistente. Le donne, quindi, che potrebbero così diventare feconde ma che non desiderano la gravidanza dovrebbero adottare un metodo di contraccezione meccanica. Prima di iniziare il trattamento con Parlodel, la causa della sterilità deve essere definita.

La gravidanza deve essere evitata se viene posta la diagnosi di adenoma ipofisario.

Un marcato allargamento della sella turcica o un difetto del campo visivo richiede in prima istanza il trattamento chirurgico e/o radioterapico. Parlodel è indicato solo se tali misure hanno fallito. In assenza di adenoma ipofisario e se la paziente fosse ansiosa di concepire, Parlodel andrebbe sospeso il più presto possibile dopo il concepimento (diagnosi precoce di gravidanza con test immunologico), poiché le conoscenze sui possibili effetti del farmaco sull'evoluzione della gravidanza e sul feto umano sono tuttora incomplete. In casi di gravidanza accertata, come misura precauzionale, i possibili effetti negativi di un fatto patologico ipofisario associato con la gravidanza andrebbero ricercati con regolarità, ad esempio investigando il campo visivo.

Il trattamento nelle donne deve essere effettuato sotto controllo medico comprendente il dosaggio ormonale e la visita ginecologica.

Come detta la buona prassi medica, tutte le donne riceventi continuativamente Parlodel per più di sei mesi, dovrebbero avere regolari controlli ginecologici ad intervalli annuali se la donna è in premenopausa, ogni 6 mesi se è in menopausa (citologia cervicale e, se possibile, endometriale).

È richiesta cautela quando Parlodel viene somministrato ad alte dosi a pazienti parkinsoniani con anamnesi di disturbi psicotici, gravi affezioni cardiovascolari, ulcera peptica od emorragie gastroenteriche.

Uso in donne post-partum

Il monitoraggio periodico della pressione arteriosa è consigliabile in donne post-partum trattate con Parlodel per qualsiasi condizione. Nel caso si evidenzino ipertensione, cefalea severa, progressiva o incessante (con o senza disturbi della visione) o tossicità a carico del sistema nervoso centrale, la somministrazione di Parlodel dovrebbe essere interrotta e la paziente dovrebbe essere prontamente esaminata.

Particolare cautela è richiesta in pazienti che sono state recentemente trattate o sono in terapia concomitante con farmaci che possono alterare la pressione sanguigna, ad esempio vasocostrittori come simpaticomimetici o alcaloidi della segale cornuta inclusi ergometrina o metilergometrina, e il loro utilizzo concomitante nel periodo del puerperio non è consigliato.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e gli accompagnatori devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi, inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spese eccessive, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, compreso Parlodel. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si

sviluppano.

Quando è necessaria la riduzione della dose o l'interruzione di questo farmaco, la dose deve essere gradualmente ridotta. La rapida riduzione o l'interruzione della dose può causare una sindrome neurolettica maligna. Inoltre, una rapida riduzione della dose o l'interruzione degli agonisti del recettore della dopamina possono causare sindrome da astinenza da farmaci (caratterizzata da apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione, dolore, ecc.).

Uso in pazienti con alterata funzionalità epatica

In pazienti con alterata funzionalità epatica, la velocità di eliminazione può essere ritardata e i livelli plasmatici possono aumentare, richiedendo un aggiustamento del dosaggio.

Informazioni su alcuni eccipienti di Parlodel

Parlodel contiene lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non si può escludere la possibilità di interazione tra bromocriptina e farmaci psico-attivi o ipotensivi. Particolare cautela deve essere adottata in pazienti in trattamento con alcaloidi della segale cornuta o farmaci che agiscono sulla pressione arteriosa in relazione ad un possibile effetto potenziante.

La bromocriptina è contemporaneamente un substrato ed un inibitore del citocromo P3A4 (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Deve quindi essere adottata cautela quando si somministrano farmaci che sono forti inibitori e/o substrati di questo enzima (antimicotici azolinici, inibitori della proteasi HIV). L'uso concomitante di eritromicina, iosamicina o altri antibiotici macrolidi, può aumentare i livelli plasmatici della bromocriptina.

Poiché Parlodel esercita il suo effetto terapeutico stimolando i recettori centrali della dopamina, gli antagonisti della dopamina come gli antipsicotici (fenotiazine, butirofenoni e tioxanteni), ma anche la metoclopramide ed il domperidone possono ridurre la sua attività. La tollerabilità al trattamento può essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In pazienti che desiderano concepire, Parlodel, come tutti gli altri farmaci, dovrebbe essere interrotto quando la gravidanza è stata confermata, a meno che ci sia una motivazione medica per la continuazione della terapia. Non è stato osservato un aumento di incidenza di aborti conseguentemente all'interruzione di terapia con Parlodel in questa fase. L'esperienza clinica indica che Parlodel, somministrato durante la gravidanza, non ne influenza negativamente l'andamento e l'esito.

Allattamento

Poiché Parlodel inibisce la lattazione, non deve essere assunto da madri che desiderano allattare al seno.

Fertilità

Il trattamento con Parlodel può ristabilire la fertilità. Donne in età fertile che non desiderano concepire devono quindi essere avvisate di praticare un fattibile metodo contraccettivo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Parlodel compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Poiché, soprattutto durante i primi giorni di trattamento possono insorgere occasionalmente reazioni ipotensive che portano ad una riduzione dello stato di vigilanza, bisogna porre particolare attenzione quando si guidano autoveicoli o si utilizzano macchinari.

Pazienti in trattamento con bromocriptina che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o altri al rischio di grave danno o di morte (p.es. l'uso di macchinari) fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Le categorie di frequenza che seguono, costituiscono la base della classificazione degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi psichiatrici

Non comune: Confusione, agitazione psicomotoria, allucinazioni
Raro: Disturbi psicotici, insonnia
Molto raro: Incremento della libido, ipersessualità, vizio del gioco

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea, stato di torpore, vertigini
Non comune: Discinesia
Raro: Sonnolenza, parestesia
Molto raro: Sonnolenza eccessiva durante il giorno, sonno improvviso

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi della vista, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: Tinnito

Patologie cardiache

Raro: Effusione pericardica, pericardite costrittiva, tachicardia, bradicardia, aritmia
Molto raro: Valvulopatia cardiaca (incluso reflusso) e disturbi correlati (versamenti pleurici e pericardici)

Patologie vascolari:

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica (molto raramente fino a sincope)
Molto raro: Pallore reversibile delle dita delle mani e dei piedi determinato dal freddo (soprattutto in pazienti con storia di Fenomeno di Raynaud)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Congestione nasale
Raro: Effusioni pleuriche, fibrosi pleurica, pleurite, fibrosi polmonare, dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea, stipsi, vomito
Non comune: Secchezza delle fauci
Raro: Diarrea, dolore addominale, fibrosi retroperitoneale, ulcera gastrointestinale, emorragia gastrointestinale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni allergiche della pelle, perdita di capelli

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Crampi alle gambe

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Affaticabilità

Raro: Edema periferico

Molto raro: Sindrome tipo Sindrome Neurolettica Maligna per interruzione brusca di Parlodel

Altri effetti indesiderati

Non Nota: Sindrome da astinenza*: apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione, dolore, ecc.

* In caso di anomalie, si devono prendere le misure appropriate come riprendere la somministrazione o riportare la dose al livello precedente la riduzione.

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Parlodel (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

I sintomi da sovradosaggio possono includere nausea, vomito, vertigini, ipotensione, ipotensione posturale, tachicardia, stato di torpore, sonnolenza, letargia ed allucinazioni.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, è raccomandata la somministrazione di carbone attivo e, in caso di assunzione orale molto recente, può essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Il trattamento dell'intossicazione acuta è sintomatico. Metoclopramide può essere utilizzata nel trattamento del vomito o delle allucinazioni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina. Codice ATC: N04B C01.

Sperimentalmente è stato evidenziato che Parlodel inibisce a basse dosi la secrezione della prolattina, ormone del lobo anteriore dell'ipofisi: questa sua azione dipende probabilmente da un meccanismo dopaminergico.

Il farmaco, però, non ha alcuna influenza su altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi (ormone della crescita, gonadotropine, tireotropina), tranne che in pazienti acromegalici, la cui aumentata concentrazione di ormone somatotropo viene abbassata da Parlodel.

A dosi più elevate bromocriptina mesilato mostra uno spiccato effetto dopamino-stimolante a livello post-sinaptico; per queste sue proprietà Parlodel è impiegato nel trattamento del morbo di Parkinson, caratterizzato appunto da un deficit dopaminergico specifico a livello nigrostriatale.

Parlodel migliora la sintomatologia clinica legata a tremori, rigidità, bradicinesia ed altri sintomi parkinsoniani in tutte le fasi della malattia. Normalmente l'efficacia terapeutica dura per vari anni (a questo proposito sono stati riportati buoni risultati in pazienti trattati fino ad 8 anni). Parlodel può essere somministrato da solo o - nelle fasi iniziali nonché avanzate della malattia - in associazione con altri farmaci antiparkinsoniani. L'associazione con levodopa produce un incremento degli effetti antiparkinsoniani rendendo spesso possibile la riduzione del dosaggio di levodopa. Parlodel produce particolare beneficio a pazienti in trattamento con levodopa per i quali la risposta terapeutica risulta essere in progressiva riduzione o che evidenziano complicazioni quali movimenti involontari anormali (discinesia coreo-atetoidi e/o distonia dolorosa), deterioramenti da fine dose o fenomeni "on-off".

Parlodel migliora la sintomatologia depressiva osservata spesso nei parkinsoniani. Questo è dovuto alle sue intrinseche proprietà antidepressive come dimostrato in studi controllati in pazienti non parkinsoniani con depressione endogena o psicogena.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, Parlodel è ben assorbito. In volontari sani l'emivita di assorbimento è di 0,2-0,5 ore e i livelli plasmatici di bromocriptina raggiungono il picco entro 1-3 h. Una dose orale di 5 mg di bromocriptina produce una C_{max} di 0,465 ng/ml. Gli effetti di riduzione della prolattina si manifestano entro 1-2 ore dall'assunzione, raggiungono il massimo (es. riduzione della prolattina nel plasma di più dell'80%) entro 5-10 ore e restano vicine al massimo per 8-12 ore.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è circa dell'96%.

Biotrasformazione

La bromocriptina è sottoposta ad un'ampia biotrasformazione di primo passaggio nel fegato, rispecchiata da un complesso profilo di metaboliti e dalla quasi completa assenza del farmaco immodificato nelle urine e nelle feci. Essa mostra un'affinità alta per il citocromo P3A e le idrossilazioni all'anello di prolina della molecola ciclopeptide rappresentano la maggiore via metabolica. Gli inibitori e/o i potenti substrati del citocromo P3A4 possono quindi inibire la clearance di bromocriptina e causare un incremento dei suoi livelli. La bromocriptina è anche un potente inibitore del citocromo P3A4 con un valore calcolato di IC₅₀ di 1,69 µM. In ogni caso, date le basse concentrazioni terapeutiche di bromocriptina libera nei pazienti, non è da attendersi un'alterazione significativa del metabolismo di un secondo farmaco la cui clearance sia mediata dal citocromo P3A4.

Eliminazione

L'eliminazione del farmaco dal plasma è bifasica con un'emivita terminale di circa 15 ore (range di 8-20 ore). L'eliminazione del farmaco immodificato e dei suoi metaboliti avviene quasi completamente attraverso il fegato, con solo il 6% eliminato attraverso il rene.

Pazienti particolari

In pazienti con alterata funzionalità epatica, la velocità di eliminazione può essere ritardata e i livelli plasmatici possono aumentare, richiedendo un aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Studi di tossicità acuta utilizzando bromocriptina micronizzata hanno rilevato valori di DL₅₀ per via orale uguali a 2620 mg/kg nei topi, superiori ai 1000 mg/kg nei conigli e superiori ai 2000 mg/kg nei ratti. I valori di DL₅₀ dopo somministrazione e.v. sono stati: topo 190 mg/kg, ratto 72 mg/kg e coniglio 12,5 mg/kg. Segnali di tossicità sono stati eccitazione motoria, a volte crampi, dispnea e coma. L'elevata sensibilità nei conigli è caratteristica dei derivati della segale cornuta in generale.

Mutagenesi

La bromocriptina è risultata priva di potenziale attività genotossica negli studi sugli effetti mutageni nella Salmonella typhimurium con e senza attivazione metabolica, di potenziale clastogeno nel midollo osseo in vitro (test del micronucleo nel topo, dei cromosomi metafasici nel criceto cinese).

Carcinogenesi

In uno studio di 100 settimane nei ratti, la bromocriptina è stata somministrata nel mangime a dosi di 1,8, 9,9, o 44,5 mg/kg al giorno, equivalenti a 25-100 volte la dose terapeutica umana per l'inibizione della prolattina. Il trattamento ha causato una diminuzione dose-dipendente nell'incidenza di tumori in tutti i gruppi trattati. Ciò ha trovato riscontro in una generale diminuzione dell'incidenza di tumori mammari nelle femmine e di tumori della ghiandola surrenale nei maschi. Entrambi gli effetti sono stati correlati probabilmente all'azione inibitoria della prolattina da parte della bromocriptina. Al contrario, la bromocriptina a dosi medio\alte ha aumentato l'incidenza di tumori uterini.

In uno studio di un anno nel ratto è stato riscontrato che gli effetti sull'utero sono il risultato di un effetto estrogenico prolungato causato dall'effetto di inibizione della prolattina dato dalla bromocriptina, particolarmente accentuato nel sistema endocrino ipofunzionante delle femmine anziane di ratto. Nello stesso studio, infatti, è stato dimostrato che la bromocriptina aveva inibito l'aumento dei livelli di progesterone nel plasma, associato con uno stato di pseudo-gravidanza, normalmente riscontrata nelle femmine di ratto anziane; i livelli di estradiolo erano invariati. Infatti, dopo 53 settimane, non sono state riscontrate lesioni uterine iperplastiche e metaplastiche inattese, progredibili a neoplasie quando la durata del trattamento veniva prolungata fino 100 settimane.

Questo riscontro non è rilevante per le donne date le fondamentali differenze nel processo di invecchiamento delle funzioni riproduttive. Nelle femmine anziane di ratto, a differenza delle donne, la risposta ovarica veniva mantenuta, sia a supporto della pseudo-gravidanza su stimolazione continua della prolattina, se l'iperprolattinemia era soppressa dalla bromocriptina, sia a supporto della dominanza estrogenica risultante in una metaplasia squamosa del tratto genitale. Non c'è riscontro che questi effetti farmacodinamici specifici del ratto siano di qualche significatività clinica nell'essere umano.

La perdita dell'effetto stimolante diretto sull'utero da parte della bromocriptina è stata ulteriormente evidenziata in uno studio di 104 settimane in ratti femmina ovariectomizzate. Una dose di 10 mg/kg al giorno somministrata nel mangime non ha indotto variazioni dei tumori uterini o pre-neoplastici.

L'assenza di potenziale carcinogenico è stata confermata nei topi che ricevevano bromocriptina nel mangime a dosi fino a 50 mg/kg al giorno. Questo non ha rilevato differenze nell'incidenza di tumore di qualsiasi tipo tra gli animali trattati ed il gruppo di controllo.

Tossicità riproduttiva

Non è stata rilevato alcun potenziale embriotossico o teratogeno della bromocriptina nei ratti, conigli o scimmie.

Negli animali maschi, la bromocriptina non ha prodotto effetti sulle cellule germinali, sulla fertilità e sullo sviluppo della prole. Negli animali femmina la fertilità, lo sviluppo prenatale e della prole non ha subito effetti avversi dopo trattamento orale con bromocriptina.

Una dose elevata di 30 mg/kg somministrata a ratti durante l'ultimo periodo di gravidanza fino al parto ha ridotto la sopravvivenza e l'aumento di peso dei neonati. Quest'ultimo è stato attribuito alla riduzione della lattazione quale risultato dell'inibizione della prolattina da parte della bromocriptina. D'altronde, lo sviluppo post-natale degli animali F1 è stato danneggiato indipendentemente dalla somministrazione durante le prime o le ultime fasi della gravidanza. Quando somministrato a femmine di scimmie "stumptailed" per uno o più cicli e per gravidanza consecutive, dosi di 0,15 mg/kg di bromocriptina due volte al giorno non hanno prodotto effetti sulla fertilità, né sullo sviluppo fetale del neonato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

PARLODEL 5 mg capsule rigide

Eccipienti:

Silice colloidale anidra, magnesio stearato, acido maleico, amido di mais essiccato, lattosio.

Componenti dell'involucro:

Titanio diossido, indigotina, gelatina.

PARLODEL 10 mg capsule rigide

Eccipienti:

Silice colloidale anidra, magnesio stearato, acido maleico, amido di mais, lattosio.

Componenti dell'involucro:

Titanio diossido, gelatina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di Validità

"5 mg capsule rigide" – Validità 2 anni

"10 mg capsule rigide" - Validità 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

"5 mg capsule rigide" - Blister opaco PVC/PVDC/ALU- Astuccio da 30 capsule

"10 mg capsule rigide" - Blister opaco PVC/PVDC/ALU- Astuccio da 20 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. Via Felice Casati, 20 – 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PARLODEL 5 mg capsule rigide

A.I.C. n. 023781038

PARLODEL 10 mg capsule rigide

A.I.C. n. 023781026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

PARLODEL 5 mg capsule rigide

Data della prima autorizzazione: 06 ottobre 1984

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2005

PARLODEL 10 mg capsule rigide

Data della prima autorizzazione: 16 marzo 1983

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2021