

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bromocriptina Dorom 2,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: bromocriptina mesilato 2,87 mg (pari a bromocriptina base 2,5 mg).

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Galattorrea con o senza amenorrea: post partum (Chiari-Frommel), idiopatica (Argonz-Del Castillo), tumorale (Forbes-Albright), da farmaci (psicotropi, contraccettivi). Amenorrea prolattino-dipendente senza galattorrea. Infertilità iperprolattinemica. Disfunzioni del ciclo mestruale (sindrome premestruale, fase luteinica breve). Ipogonadismo maschile prolattino-dipendente. Acromegalia: il trattamento di prima istanza di questa affezione è quello chirurgico o radioterapico. Bromocriptina Dorom è un utile adiuvante di tali trattamenti oppure, in casi particolari, può essere usata indipendentemente da essi.

Morbo di Parkinson, idiopatico ed arteriosclerotico: Bromocriptina Dorom è particolarmente utile in pazienti che mostrano una decrescente risposta terapeutica alla L-DOPA ed in casi dove la levodopaterapia è inficiata dalla comparsa di fenomeni "on-off". L'associazione con L-DOPA ottiene un incremento degli effetti antiparkinsoniani, il che permette un ridotto dosaggio di entrambi i farmaci. Bromocriptina Dorom può essere data da sola in casi iniziali o lievi di morbo di Parkinson e può anche essere associata ad anticolinergici e/o ad altri farmaci antiparkinsoniani.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il farmaco va sempre preso al momento dei pasti.

Diverse patologie possono essere trattate con bromocriptina e per questo motivo gli schemi posologici raccomandati sono variabili. Nella maggior parte delle indicazioni, indipendentemente dalla dose finale, la risposta ottimale con il minimo di effetti collaterali è ottenuta con un'introduzione graduale di bromocriptina.

Ipogonadismo maschile: ½ compressa 3 volte al giorno, aumentando gradualmente fino ad 1 compressa 3 volte al giorno, per 2 - 3 mesi.

Galattorrea e/o amenorrea prolattino-dipendente, infertilità iperprolattinemica: ½ 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.

Disfunzioni del ciclo mestruale:

- **sindrome pre-mestruale:** iniziare il 14° giorno del ciclo con ½ compressa al giorno, aumentando poi gradualmente di ½ compressa al giorno raggiungendo la dose di 1 compressa 2 volte al giorno da mantenersi fino alla comparsa del flusso mestruale.
- **fase luteinica breve:** ½ 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.

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.

Morbo di Parkinson: gli effetti antiparkinsoniani si possono ottenere con dosi basse, da 10 a 15 mg al giorno. Comunque, la dose terapeuticamente efficace, quando Bromocriptina Dorom è data da sola, è abitualmente superiore. La dose massima giornaliera è di 30 mg/die.

Se Bromocriptina Dorom viene data in associazione con L-DOPA, con o senza inibitore della dopa-decarbossilasi, possono bastare dosi inferiori. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg 2 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. Ogni riduzione di dosaggio di L-DOPA dovrebbe essere graduale, fino ad ottenere l'effetto ottimale; in certi casi la L-DOPA può essere totalmente soppressa.

Dose massima: la dose massima giornaliera consentita è di 30 mg.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri alcaloidi della segale cornuta o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Gravidanza accertata o presunta. Per i criteri da seguire durante la gravidanza e in pazienti con acromegalia e/o adenoma ipofisario, vedi "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego";
- Per il trattamento a lungo termine: evidenza di valvulopatia cardiaca determinata all'ecocardiogramma eseguito prima del trattamento;
- 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 disordini psichiatrici gravi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 Bromocriptina Dorom 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 è possibile, endometriale).

Nei soggetti con galattorrea, amenorrea prolattino-dipendente, disturbi mestruali o acromegalia, il trattamento con Bromocriptina Dorom 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 Bromocriptina Dorom, la causa della sterilità deve essere definita.

L'iperprolattinemia può essere idiopatica, farmaco-indotta o essere causata da disturbi ipotalamici o

pituitari. Deve essere considerata la possibilità di un tumore pituitario in pazienti con iperprolattinemia e pertanto è consigliabile un esame completo in unità specializzate per identificare tali pazienti. La bromocriptina abbassa in maniera efficace i livelli di prolattina in pazienti con tumori pituitari, ma nei casi di acromegalia non preclude la possibilità di effettuare un trattamento radioterapico o interventi chirurgici quando necessario.

La crescita tumorale in pazienti con macro-adenomi ipofisari deve essere attentamente monitorata e nel caso fosse evidenziata un'espansione del tumore, devono essere prese in considerazione procedure chirurgiche.

Le pazienti con adenoma nelle quali si instaura una gravidanza in seguito alla somministrazione di bromocriptina devono essere tenuta sotto stretta osservazione. Gli adenomi secernenti prolattina possono ingrandirsi durante la gravidanza. In queste pazienti, il trattamento con bromocriptina spesso riduce il tumore e migliora rapidamente i difetti del campo visivo. In casi gravi, la compressione del nervo ottico o di altri nervi cranici, può richiedere un intervento chirurgico di emergenza all'ipofisi.

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. Bromocriptina Dorom è indicata solo se tali misure hanno fallito. In assenza di adenoma ipofisario e se la paziente è ansiosa di concepire, Bromocriptina Dorom andrebbe sospesa 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.

Sono state riportate alcune segnalazioni di emorragie gastrointestinali ed ulcera gastrica. In caso di comparsa, la somministrazione di bromocriptina deve essere interrotta. Pazienti con anamnesi di ulcera peptica o di ulcera peptica in atto, devono essere strettamente monitorati quando ricevono il trattamento oppure, preferibilmente ricevere un trattamento alternativo. Se Bromocriptina Dorom deve essere necessariamente impiegata in tali pazienti, essi vanno invitati a segnalare prontamente ogni reazione gastrointestinale.

Uso in pazienti parkinsoniani

È richiesta cautela quando Bromocriptina Dorom viene somministrata ad alte dosi a pazienti parkinsoniani con anamnesi di disturbi psicotici, gravi affezioni cardiovascolari, ulcera peptica od emorragie gastroenteriche. Tra i pazienti parkinsoniani in trattamento a lungo termine con dosi elevate di bromocriptina sono stati osservati alcuni casi di effusioni pleuriche. La correlazione causale tra Bromocriptina Dorom e tali reperti non è certa; è tuttavia consigliabile esaminare con attenzione quei pazienti che presentano segni o sintomi pleuro-polmonari non spiegabili e si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione della terapia con Bromocriptina Dorom.

Se donne con affezioni non legate ad iperprolattinemia vengono trattate con Bromocriptina Dorom, il farmaco andrebbe somministrato alla più bassa dose efficace, necessaria per alleviare i sintomi, 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bromocriptina Dorom non sono ancora state definite in bambini e adolescenti al di sotto dei 15 anni.

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.

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 in trattamento a lungo termine 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 bromocriptina.

In alcuni pazienti trattati con bromocriptina, particolarmente in trattamento a lungo termine ad alte dosi, 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 (per es. dolore alla schiena, edema degli arti inferiori, alterazioni della funzionalità renale).

L'uso di bromocriptina deve essere interrotto se sono diagnosticate o sospettate alterazioni fibrotiche del retroperitoneo.

Dovrebbe essere posta particolare attenzione ai segni e ai sintomi delle seguenti condizioni:

- malattie pleuro-polmonari come la dispnea, fiato corto, tosse persistente o dolore toracico;
- insufficienza cardiaca come casi di fibrosi del pericardio che si sono spesso manifestati come insufficienza cardiaca.

Nel caso comparissero tali sintomi, deve essere esclusa la presenza di pericardite costrittiva.

Se necessario, devono essere effettuati appropriati esami clinici (come misurazione della velocità di sedimentazione degli eritrociti, radiografia del torace e misurazione della creatinina sierica) al fine di diagnosticare una malattia fibrotica.

Prima di iniziare la terapia è opportuno effettuare una misurazione della velocità di sedimentazione eritrocitaria o valutare altri indicatori infiammatori, test per la valutazione della funzione polmonare/radiografia del torace e della funzione renale.

Queste malattie possono avere un inizio insidioso e i pazienti dovrebbero essere regolarmente e attentamente monitorati mentre assumono bromocriptina per manifestazioni di patologie fibrotiche progressive. Il trattamento con bromocriptina deve essere interrotto se sono diagnosticate o sospettate alterazioni infiammatorie di tipo fibrotico o sieroso.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso 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, incluso Bromocriptina Dorom.

Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

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 stati recentemente trattati 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.

Anche se non c'è evidenza conclusiva di un'interazione tra Bromocriptina Dorom e questi farmaci, il loro utilizzo concomitante nel periodo del puerperio non è consigliato.

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 Bromocriptina Dorom nel trattamento delle patologie benigne della mammella. L'uso di Bromocriptina Dorom in pazienti con queste patologie non è quindi raccomandata.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché Bromocriptina Dorom 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. 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. L'uso concomitante di eritromicina, iosamicina, o altri antibiotici macrolidi, può aumentare i tassi plasmatici di bromocriptina.

La tolleranza al trattamento può essere ridotta dall'assorbimento simultaneo di alcool.

La bromocriptina è contemporaneamente un substrato ed un inibitore del citocromo P3A4 (vedere paragrafo 5.2). 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).

La risposta al trattamento può risultare inibita dall'associazione con griseofulvina.

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

In pazienti acromegalici, il trattamento concomitante con bromocriptina ed octreotide ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di bromocriptina.

Anche se non c'è evidenza di un'interazione tra bromocriptina e alcaloidi della segale cornuta, l'uso concomitante di bromocriptina con questi farmaci nel periodo del puerperio non è consigliato (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Bromocriptina Dorom è controindicata in gravidanza accertata o presunta; vedi "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".

Gravidanza

Nelle pazienti che desiderano concepire, Bromocriptina Dorom, 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 la bromocriptina in questa fase.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Il trattamento con Bromocriptina Dorom 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

Bromocriptina Dorom può alterare 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 (per es. l'uso di macchinari) fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedi anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

4.8 Effetti indesiderati

Elenco degli effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono classificate come segue: 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

Comune: stato confusionale, iperattività psicomotoria, allucinazione.

Raro: disturbi psicotici, insonnia.

Molto raro: libido aumentata, ipersessualità e disturbo da gioco d'azzardo.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea, vertigine.

Comune: discinesia, torpore.

Raro: parestesia, sonnolenza.

Molto raro: sonnolenza diurna eccessiva, insorgenza improvvisa di sonno.

Non nota: capogiro.

Patologie cardiache

Raro: versamento pericardico, 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), pallore reversibile delle dita delle mani e dei piedi determinato dal freddo (specie in pazienti che presentavano precedentemente fenomeno di Raynaud).

Molto raro: ipertensione.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, vomito, stipsi.

Non comune: bocca secca.

Raro: emorragia gastrointestinale, diarrea, dolore addominale, fibrosi retroperitoneale, ulcera gastrointestinale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi delle gambe.

Patologie dell'occhio

Raro: disturbo visivo, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: tinnito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: congestione nasale.

Raro: versamento della pleura, fibrosi della pleura, pleurite, fibrosi del polmone, dispnea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazione cutanea allergica, perdita di capelli.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede del sito di somministrazione

Non comune: affaticabilità.

Raro: edema periferico.

Molto raro: sindrome tipo Sindrome Neurolettica Maligna per interruzione brusca di Bromocriptina Dorom.

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, libido aumentata, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, inclusa Bromocriptina Dorom (vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

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, capogiro, ipotensione, ipotensione posturale, tachicardia, stato di torpore, sonnolenza, letargia e allucinazioni.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, è raccomandata la somministrazione di carbone attivo ed, 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: inibitori della prolattina, codice ATC: G02CB01.

Bromocriptina Dorom inibisce la secrezione di prolattina, ormone della preipofisi, senza influenzare i livelli normali degli altri ormoni ipofisari (ormone somatotropo, gonadotropine, ormone tireotropo), salvo in pazienti con acromegalia o con tasso di ormone della crescita elevato, in cui essa abbassa gli elevati tassi ematici di ormone somatotropo. Questo effetto può essere spiegato con un meccanismo dopaminergico. Comunque, la bromocriptina è in grado di ridurre i livelli elevati di GH nei pazienti con acromegalia: questi effetti sono dovuti alla stimolazione dei recettori dopaminergici.

La prolattina è necessaria per la comparsa ed il mantenimento della lattazione puerperale. Al di fuori della gravidanza e del post partum, tuttavia, un'aumentata secrezione di prolattina dà origine ad una lattazione patologica (galattorrea), che spesso si accompagna a disordini dell'ovulazione e del ciclo mestruale (amenorrea secondaria, sterilità).

Nella galattorrea associata con amenorrea e/o mancanza di ovulazione, Bromocriptina Dorom può essere usata per ristabilire un normale ciclo ovulatorio mestruale e quindi per promuovere la fertilità.

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 Bromocriptina Dorom si ottiene allora, con la regolazione del tasso prolattinamico, un ripristino della normale funzione gonadica e potenza sessuale.

Nei pazienti acromegalici, a parte l'abbassamento dei livelli plasmatici di ormone somatotropo (ormone della crescita GH) e di prolattina, vengono favorevolmente influenzati il quadro clinico e la 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, Bromocriptina Dorom in dosi usualmente più elevate di quelle richieste nelle indicazioni endocrinologiche è pure efficace nel trattamento del morbo di Parkinson, che è caratterizzato da una specifica carenza di dopamina a livello nigro-striatale. In queste condizioni, la stimolazione dei recettori della dopamina può ristabilire il bilancio neurochimico nello striato.

La bromocriptina 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). La bromocriptina può essere somministrata da sola 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. La bromocriptina 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-atetoide e/o distonia dolorosa), deterioramenti da fine dose o fenomeni "on-off".

La bromocriptina 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 la bromocriptina viene assorbita rapidamente a livello duodenale (emivita di invasione: 25 min. ca., coefficiente di assorbimento: 95%). Si lega all'albumina serica in ragione dell'89 - 96%. 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.

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 è prevalentemente biliare e fecale e solo in minima parte urinaria; solo il 6% è eliminato attraverso il rene (non dà accumulo in presenza di insufficienza renale cronica). Le emivite di eliminazione sono state calcolate in base ai tassi plasmatici ($t_{1/2} = 6,2 \pm 0,5h$ (a); $50 \pm 6h$ (B)) e ai tassi urinari ($t_{1/2} = 4,2 \pm 0,3h$ (a); $48 \pm 4h$ (B)). Considerate le proprietà del farmaco e il suo particolare impiego è stata accertata la sua capacità di superare la barriera placentare.

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, e 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 di peso corporeo 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 globale 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 erano probabilmente correlati 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 studio di 100 settimane nel ratto, 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, ma i livelli di estradiolo erano invariati. Perciò, non era così inaspettato che le lesioni uterine iperplastiche e metaplastiche riscontrate alla settimana 53 potessero progredire 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 dopo stimolazione continua da parte della prolattina che a supporto della dominanza estrogenica risultante in una metaplasia squamosa del tratto genitale quando l'iperprolattinemia era soppressa dalla bromocriptina. Non c'è riscontro che questi effetti farmacodinamici specifici per il ratto siano di qualche significatività clinica per l'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 tumori uterini o variazioni pre-neoplastiche. L'assenza di potenziale carcinogenico è stata confermata nei topi che ricevevano bromocriptina nel mangime a dosi fino a 50 mg/kg di peso corporeo al giorno. Non si sono evidenziate differenze nell'incidenza di tumore di qualsiasi tipo tra gli animali trattati ed il gruppo di controllo.

Tossicità riproduttiva

Non è stato rilevato alcun potenziale embriotossico o teratogeno della bromocriptina in 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 hanno subito effetti avversi dopo trattamento orale con bromocriptina.

Una dose elevata di 30 mg/kg di peso corporeo, somministrata a ratti durante l'ultimo periodo di gravidanza e 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 compromesso indipendentemente dalla somministrazione durante le prime o le ultime fasi della gravidanza. Quando somministrate a femmine di scimmie "stumptailed" per uno o più cicli e per la successiva gravidanza, dosi di 0,15 mg/kg di bromocriptina due volte al giorno non hanno prodotto effetti né sulla fertilità, né sullo sviluppo fetale del neonato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosioanidro, amido di mais, povidone, acido maleico, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in AL/PVC/PVDC termosaldato inserito, unitamente al foglio illustrativo, in una scatola di cartone litografato.

Bromocriptina Dorom 30 compresse da 2,5 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

A.I.C. n.029068018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Giugno 1995

Data del rinnovo più recente: 22 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO