

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PARLODEL

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Bromocriptini mesilas 2,87 mg, odpovídá bromocriptinum 2,5 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku:

Kulaté, ploché bělavé tablety, s půlicí rýhou a vyraženým kódem 2,5 mg na vrchní straně.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Parkinsonova choroba:

Přípravek se užívá v kombinaci s levodopou nebo karbidopou k léčbě symptomů idiopatické nebo postencefalitické Parkinsonovy choroby.

Prolaktinomy:

Konzervativní léčba hypofyzárních mikroadenomů nebo makroadenomů vylučujících prolaktin

Před operací ke zmenšení velikosti nádoru a k usnadnění jeho odstranění operací

Po operaci, je-li hladina prolaktinu nadále zvýšena

Akromegalie:

Jako adjuvans nebo ve zvláštních případech jako alternativa operace nebo ozařování.

Hyperprolaktinemie u mužů:

Hypogonadismus způsobený prolaktinem (oligospermie, ztráta libida, impotence).

Poruchy menstruačního cyklu a infertilita žen:

Na prolaktinu závislé hyperprolaktinemické nebo zdánlivě normoprolaktinemické stavy:

- amenorea (s galaktoreou nebo bez ní), oligomenorea;
- nedostatečná luteální fáze;
- hyperprolaktinemické poruchy vyvolané léky (např. některými antipsychotiky nebo antihypertenzivy).

Infertilita žen nezávislá na prolaktinu:

- syndrom polycystických ovaríí;
- anovulační cykly (jako dodatkový lék k antiestrogenům, např. clomifenu).

Útlum laktace z medicínského důvodu:

Zábrana nebo potlačení puerperální laktace;

Zábrana laktace po potratu;

Počínající puerperální mastitis.

K zábraně nebo potlačení puerperálního překrvení prsů se Parlodel nedoporučuje jako běžný lék, odpovídající je léčba běžnými analgetiky a podpůrnou léčbou.

Jiné

Nedostatečná účinnost Parlodelu byla prokázána v léčbě premenstruačních symptomů a benigního onemocnění prsů. Užití Parlodelu u těchto pacientů se proto nedoporučuje.

4.2. Dávkování a způsob podání

Parlodel je nutné užívat vždy s jídlem. Nejvyšší dávka je 30 mg denně.

Parkinsonova choroba

K zajištění optimální snášenlivosti léku by léčba měla být zahájena dávkou 1,25 mg (půl tablety) denně, podávaná během prvního týdne přednostně s večerním jídlem. Podávání Parlodelu by mělo být titrováno pomalu, aby bylo dosaženo maximálního účinku s nejnižší dávkou. Denní dávku je možné zvyšovat postupně každý týden o 1,25 mg denně podávanou rozděleně do 2 až 3 dávek. Odpovídající léčebné dávky by mělo být dosaženo během 6 až 8 týdnů. Pokud tomu tak není, měla by být dávka dále zvýšena každý týden o 2,5 mg denně. Obvyklá terapeutická dávka monoterapie nebo kombinované léčby je 10 až 40 mg bromokriptinu denně, ale u některých pacientů může být nutná i vyšší dávka.

Pokud by se v průběhu titrační fáze vyskytly nežádoucí účinky, měla by být dávka snížena a udržována na nižší úrovni nejméně po dobu jednoho týdne. Po vymizení nežádoucích účinků je možné dávku opět zvýšit.

U pacientů s poruchou motility při léčbě levodopou se doporučuje, aby dávka levodopy byla snížena ještě před zahájením podávání Parlodelu. Po dosažení odpovídajícího léčebného účinku Parlodelu, je možné dávku levodopy dále postupně snižovat. U některých pacientů může být levodopa úplně vynechána.

Prolaktinomy

1,25 mg (půl tablety) 2 nebo 3krát denně; pak postupně zvyšujeme na několik tablet tak, abychom udrželi plazmatické hladiny prolaktinu na přiměřeně snížené úrovni.

Akromegalie

Zpočátku 1,25 mg (půl tablety) 2 nebo 3krát denně; podle klinické odpovědi a nežádoucích účinků zvyšujeme dávku postupně na 10-20 mg denně.

Hyperprolaktinémie u mužů

1,25 mg (půl tablety) 2 nebo 3krát denně, pak postupně zvyšujeme na 5-10 mg za den.

Poruchy menstruačního cyklu, infertilita žen

1,25 mg (půl tablety) 2 nebo 3krát denně; nestačí-li tato dávka, stoupá se pozvolna na 2,5 mg 2 nebo 3krát denně. V léčbě se pokračuje až do normalizace menstruačního cyklu a/nebo až do obnovy ovulace. Je-li třeba, lze pokračovat po několik cyklů, aby se předešlo recidivám.

Útlum laktace z medicínských důvodů

Počáteční dávka by měla činit 1,25 mg (půl tablety) při snídani a při večeři; potom po dobu 14 dní 1 tabletu (2,5 mg) dvakrát za den. K zábraně nástupu laktace se má léčba zahájit během několika hodin po porodu nebo po potratu, ne však před stabilizací vitálních funkcí. Po vynechání léku dojde někdy za 2-3 dny k mírné sekreci mléka, kterou lze zastavit opětovným nasazením týchž dávek po dobu dalšího týdne.

Počínající puerperální mastitis

Dávkování je stejné jako pro útlum laktace. K léčebnému režimu je vhodné přidat antibiotika.

4.3. Kontraindikace

Parlodel nesmí užívat pacienti, kteří jsou přecitlivělí na léčivou látku, na kteroukoliv z pomocných látek nebo na jiné námelové alkaloidy.

Přípravek je kontraindikován u pacientů s nevládnutou hypertenzí, u poruch krevního tlaku v těhotenství (včetně eklampsie, pre-eklampsie a hypertenze vzniklé během těhotenství), hypertenze po porodu a v šestinedělí.

Parlodel je kontraindikován při onemocnění srdečních cév či jiných závažných kardiovaskulárních poruchách. Dále nesmí být přípravek podáván pacientům s příznaky vážných psychických poruch nebo jejich výskytem v minulosti.

U dlouhodobé léčby: Znamky srdeční valvulopatie zjištěné echokardiografií před léčbou.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Léčí-li se Parlodelem ženy pro choroby nesouvisející s hyperprolaktinemií, je třeba podávat lék v nejnižší účinné dávce, postačující ke zmírnění příznaků, aby se zabránilo možnému snížení hladiny prolaktinu pod normální hladiny a následnému zhoršení luteální funkce.

V několika případech bylo popsáno krvácení do zažívacího traktu a výskyt žaludečního vředu. V těchto případech musí být léčba Parlodelem ukončena. Pacienti s výskytem peptického vředu v anamnéze musí být pečlivě sledováni.

Vzhledem k tomu, že především v prvních dnech léčby může někdy dojít k hypotenzní reakci, jejímž výsledkem může být snížení pozornosti, je nutná zvýšená opatrnost při řízení motorových vozidel nebo při obsluze strojů.

Podávání Parlodelu je dáváno do souvislosti s výskytem ospalosti a výskytu příhod náhlého spánku, především u pacientů s Parkinsonovou chorobou. Velmi vzácně byl hlášen v průběhu denních aktivit nástup náhlého spánku, v některých případech bez jakýchkoliv příznaků. Pacienti musí být na toto riziko upozorněni a poučeni o tom, aby během léčby Parlodelem při řízení a při obsluze strojů prováděli cvičení posilující pozornost. Pacienti s výskytem ospalosti nebo náhlého spánku nesmí řídit motorová vozidla nebo pracovat na strojích (viz bod 4.7). Navíc je nutné zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby.

U pacientů užívajících bromokriptin, zejména dlouhodobě a ve vysokých dávkách, byly příležitostně hlášeny případy pleurálního a perikardiálního výpotku stejně jako pleurální a plicní fibrózy a konstriktivní perikarditidy. Pacienti s nevysvětlitelnými pleuropulmonálními potížemi musí být podrobně vyšetřeni a musí být zváženo ukončení léčby bromokriptinem.

U několika pacientů léčených bromokriptinem, zejména dlouhodobě a vysokými dávkami, byl hlášen výskyt retroperitoneální fibrózy. Pro časně rozpoznání retroperitoneální fibrózy v reverzibilním stádiu se doporučuje u této skupiny pacientů pečlivé sledování výskytu projevů (např. bolest v zádech, otoky dolních končetin, zhoršení funkce ledvin). V případě podezření nebo zjištění fibrotických změn retroperitonea musí být léčba bromokriptinem ukončena.

Užití u žen po porodu

Ve vzácných případech byly u žen po porodu léčených Parlodelem popsány závažné komplikace, včetně hypertenze, akutního infarktu myokardu, záchvatů křečí, mozkové příhody a psychotických poruch. U

některých pacientek předcházely záchvatům křečí či mozkové cévní příhodě silné bolesti hlavy nebo přechodné poruchy zraku. Ačkoli příčinný vztah mezi těmito poruchami a lékem je stále nejasný, doporučuje se u žen po porodu léčených Parlodelem pro útlum laktace, periodické sledování krevního tlaku, stejně jako u pacientek léčených pro jakékoliv jiné zdravotní poruchy.

Vyskytne-li se hypertenze, silná neustupující bolest hlavy (s nebo bez poruch zraku) nebo známky toxického poškození CNS, musí být léčba ihned přerušena a pacientka okamžitě vyšetřena.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientkám, které jsou nebo byly v nedávné době léčeny přípravky ovlivňujícími krevní tlak např. vazokonstrikčními přípravky, jako jsou sympatomimetika nebo námelové alkaloidy, např. ergometrin a metylergometrin, a jejich souběžné užití se nedoporučuje v šestinedělí.

Užití u pacientů s adenomem secernujícím prolaktin

U pacientů s makroadenomem hypofýzy může být průvodním projevem hypopituitarismus vyvolaný útlakem nebo destrukcí hypofyzární tkáně, a proto musí být před zahájením léčby Parlodelem provedeno kompletní vyšetření funkce hypofýzy a zahájena odpovídající substituční léčba. U pacientů se sekundární insuficiencí nadledvinek je nebytná substituce kortikosteroidů.

U pacientů s makroadenomem musí být pečlivě sledován vývoj velikosti nádoru a v případě zjištění expanze nádoru je nutné zvážit chirurgické řešení.

Pokud dojde u pacientek s adenomem léčených Parlodelem k otěhotnění, je jejich pečlivé sledování povinností. Během těhotenství může dojít k expanzi prolaktin secernujícího adenomu. U těchto pacientek je často výsledkem léčby Parlodelem zmenšení nádoru a zlepšení defektu zorného pole. V závažných případech může být komprese očního nervu nebo jiných hlavových nervů indikací k nezbytnému chirurgickému řešení zdravotní situace.

Zhoršení zorného pole je známou komplikací makroprolaktinomu. Účinná léčba Parlodelem vede ke snížení hyperprolaktinémie a často ke zlepšení zraku. U některých pacientů se však následně může vyvinout sekundární deteriorace zorného pole, a to i navzdory normalizaci hladiny prolaktinu a zmenšení nádoru, což může být výsledkem tahu za chiasma opticum, které je taženo dolů do nyní částečně prázdné sella turcica. V těchto případech může být defekt zorného pole zlepšen snížením dávky bromokriptinu, i když dojde k částečnému zvýšení hladiny prolaktinu a částečně k nové expanzi nádoru. U pacientů s makroprolaktinomem se doporučuje monitorování zorného pole, aby byla včas rozpoznána sekundární porucha zorného pole vyvolaná hernií chiasma opticum a upraveno dávkování léku.

U některých pacientů s adenomem secernujícím prolaktin léčených Parlodelem byl pozorován výtok mozkomíšního moku z nosu. Dostupné údaje naznačují, že to může být výsledek zmenšení invazivních tumorů.

Pacienti se vzácným dědičným problémem galaktosové intolerance, závažným nedostatkem laktózy nebo glukózo-galaktózové malabsorpce by tento lék neměli užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bromokriptin je substrát a inhibitor CYP3A4 (viz bod 5.2). Proto by měla být věnována pozornost současnému podávání léků, které jsou silnými inhibitory a nebo substráty tohoto enzymu (azolová antimykotika, inhibitor HIV proteázy). Současné použití makrolidových antibiotik jako erytromycinu nebo josamycinu ukázalo zvýšenou plazmatickou hladinu bromokriptinu. Souběžná léčba u pacientů s akromegalií léčených bromokriptinem a oktreotidem vedla ke zvýšené plazmatické hladině bromokriptinu. Léčebná účinnost Parlodelu je způsobena stimulací centrálních receptorů dopaminu, antagonisté dopaminu, jako jsou antipsychotika (fenothiaziny, butyrofenony a thioxanteny), ale metoklopramid a domperidon mohou jeho účinnost snižovat. Snášlivost Parlodelu může být snížena alkoholem.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

U pacientek, které si přejí otěhotnět, musí být při potvrzení těhotenství léčba Parlodelem, obdobně jako léčba jinými léky přerušena, pokud pokračování v léčbě nevyžaduje zdravotní stav pacientky. Po

vynechání léku za těchto okolností nebyl pozorován zvýšený výskyt potratů. Klinické zkušenosti ukazují, že Parlodel podávaný během těhotenství nemá nežádoucí účinky na průběh těhotenství ani jeho ukončení. Dojde-li k otěhotnění u pacientky se zjištěným hypofyzárním adenomem a léčba Parlodelem byla přerušena, je nutná pečlivá kontrola po celou dobu těhotenství. U nemocných s příznaky výrazného zvětšování prolaktinomu, například s bolestmi hlavy nebo zhoršováním zorného pole, lze znovu zahájit léčbu Parlodelem nebo zvolit chirurgický zákrok.

Kojení

Vzhledem k tomu, že Parlodel působí útlum laktace nemá být podáván matkám, které chtějí kojít.

Ženy ve fertilním věku

Parlodel může obnovit fertilitu. Ženám v plodném věku, které nechtějí otěhotnět, se proto doporučuje spolehlivý způsob antikoncepce.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož se může, zejména v prvních dnech léčby, vzácně vyskytnout hypotenzivní reakce, snižující pozornost, je třeba zvláštní opatrnosti při řízení motorových vozidel nebo při obsluze strojů. Pacientům, kteří jsou léčeni Parlodelem a vyskytuje se u nich ospalost nebo náhlé usínání, musí být sděleno, že nesmí řídit motorová vozidla nebo vykonávat práce (práce na strojích), kde zhoršení pozornosti může být příčinou poškození nebo zavinění úmrtí jich samých nebo jiných lidí, a to až do doby než se opakované příhody nebo ospalost upraví. (viz bod 4.4).

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou řazeny v sestupném pořadí četnosti výskytu dle následující konvence: velmi časté: ($\geq 1/10$); časté: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$) včetně jednotlivých hlášených případů.

Tabulka 1

Psychiatrické poruchy Méně časté	Zmatenost, psychomotorická podrážděnost, halucinace
Vzácné	Psychotické poruchy, insomnie
Poruchy nervového systému Časté	Bolesti hlavy, ospalost, závrať
Méně časté	Dyskinéze
Vzácné	Somnolence, parestézie
Velmi vzácné	Výrazná ospalost během dne, náhlý spánek
Oční poruchy Vzácné	Zrakové poruchy, rozmazané vidění
Ušní poruchy Vzácné	Tinnitus
Srdeční poruchy Vzácné	Perikardiální výpotek, konstriční perikarditida, tachykardie, bradykardie, arytmie
Velmi vzácné	Srdeční valvulopatie (včetně regurgitace) a přidružené potíže (perikarditida a perikardiální výpotek).
Cévní poruchy Méně časté	Hypotenze, ortostatická hypotenze (velmi zřídka vedoucí k synkopě)
Velmi vzácné	Reverzibilní bledost prstů na rukou i nohou

	způsobené zimou (zejména u pacientů, kteří měli Raynodův syndrom)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté Vzácné	Rýma Pleurální výpotek, pleurální fibróza, pleuritida, pulmonální fibróza, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy Časté Méně časté Vzácné	Nauzea, zácpa, zvracení Sucho v ústech Průjem, abdominální bolesti, retroperitoneální fibróza, gastrointestinální vředy, gastrointestinální krvácení
Poruchy kůže a podkoží Méně časté	Alergické kožní reakce, vypadávání vlasů
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně Méně časté	Křeče v dolních končetinách
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání Méně časté Vzácné Velmi vzácné	Únava Periferní otoky Příznaky podobné neuroleptickému malignímu syndromu po náhlém přerušení léčby Parlodelem

Užívání Parlodelu k útlumu fyziologické laktace po porodu bylo dáváno do souvislosti se vzácným výskytem hypertenze, infarktu myokardu, křečí, mozkové cévní příhody nebo psychických poruch (viz bod 4.4).

4.9. Předávkování

Příznaky a projevy

Všichni pacienti, kteří užili vyšší dávky Parlodelu, přežili. Nejvyšší jednorázová dávka perorálního Parlodelu dosud požitá dospělým byla 325 mg. Pozorovány byly nevolnost, zvracení, závratě, hypotenze, posturální hypotenze, tachykardie, ospalost, somnolence, letargie a halucinace.

Léčba předávkování

V případě předávkování se doporučuje podat aktivní uhlí a v případě bezprostředního perorálního užití je možné zvážit výplach žaludku.

Léčba akutní intoxikace je symptomatická. K léčbě zvracení nebo halucinací je možné užít metoclopramid

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Stimulátor dopaminových receptorů (dopaminergní atomisté), (ATC kód: N04B C01); Inhibitory prolaktinu (ATC kód: G02CB01).

Parlodel tlumí sekreci prolaktinu, hormonu přední části hypofýzy, aniž by ovlivňoval normální hladiny ostatních pituitárních hormonů. U pacientů s akromegalií může snížit zvýšené hladiny růstového hormonu (GH). Tyto účinky jsou způsobeny stimulací dopaminových receptorů.

V šestinedělí je prolaktin nezbytný pro zahájení a pro udržení laktace. Za jiných okolností vyvolává zvýšená sekrece prolaktinu patologickou laktaci (galaktoreu) a/nebo poruchy ovulace a menstruace. Parlodel, specifický inhibitor sekrece prolaktinu, se používá k prevenci a potlačení fyziologické laktace i k léčbě patologických stavů způsobených prolaktinem. Při amenorei a/nebo anovulačních stavech (s galaktoreou nebo bez ní) lze Parlodelu použít k obnovení menstruačního cyklu a ovulace. Opatření obvyklá při potlačování laktace, jako např. omezení tekutin, nejsou při léčbě Parlodelem nutná. Parlodel neruší puerperální involuci dělohy a nezvyšuje riziko tromboembolie. Parlodel prokazatelně zastavuje růst hypofyzárních adenomů (prolaktinomů), vylučujících prolaktin, nebo zmenšuje jejich velikost. U pacientů s akromegalií Parlodel snižuje plazmatické hladiny růstového hormonu a prolaktinu, ovlivňuje příznivě klinické příznaky a zlepšuje toleranci glukózy. Obnovením normální sekrece luteinizačního hormonu (LH) zlepšuje Parlodel klinické příznaky syndromu polycystických ovarií. Vzhledem k dopaminergnímu působení je Parlodel v dávkách vyšších, než jsou obvyklé k léčbě endokrinních případů, účinný v léčbě Parkinsonovy choroby, která je charakterizována specifickou deficiencí dopaminu v nigrostriatu. Za těchto podmínek stimulace dopaminergních receptorů Parlodelem může obnovit neurochemickou rovnováhu ve striatu. Klinicky Parlodel zlepšuje třes, rigiditu, bradykinézi a jiné parkinsonské příznaky ve všech stádiích onemocnění. Terapeutická účinnost trvá obvykle roky (dobré výsledky byly hlášeny u pacientů léčených až po dobu 8 let). Parlodel může být podáván buď ve formě monoterapie a to v obou, časném i pokročilém stadiu onemocnění, nebo v kombinaci s jinými antiparkinsoniky. V kombinaci s levodopou dochází ke zvýšení antiparkinsonické účinnosti a často je možné snížit dávkování levodopy. Parlodel přináší prospěch především pacientům léčeným levodopou, u kterých je již patrný deteriorační účinek léčby levodopou nebo u kterých dochází ke zvýšení výskytu mimovolních pohybů (choreo-athetoidní dyskineza nebo bolestivá dystonie), kdy na konci dávkovacího intervalu již není dostatečný účinek nebo „on – off“ fenomén. Parlodel zlepšuje příznaky deprese, které se často vyskytují u pacientů trpících parkinsonismem. To je způsobeno jeho vlastním antidepressivním působením, jak bylo zjištěno v klinických studiích u pacientů s endogenní nebo psychogenní depresí, kteří netrpěli parkinsonismem.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po orálním podání se Parlodel dobře vstřebává. Při použití tablet u zdravých dobrovolníků je poločas vstřebávání 0,2 až 0,5 hodiny; nejvyšších plazmatických koncentrací dosahuje během 1 až 3 hodin. Perorální dávka 5 mg bromokriptinu má za následek C_{max} 0,465 ng/ml. Účinek Parlodelu, ve smyslu snížení hladiny prolaktinu, nastupuje za 1 až 2 hodiny, za 5 až 10 hodin dosahuje maxima, tj. kdy dochází ke snížení hladin prolaktinu o více než 80%, a poblíž maxima zůstává po dobu 8 až 12 hodin.

Distribuce

Biologická dostupnost po jednorázovém podání je více než 90 % a v rovnovážném stavu, kdy je biologická dostupnost asi 80 % nedochází ke ztrátě terapeutické účinnosti. Vazba na bílkoviny krevní plazmy dosahuje 96 %.

Biotransformace

Bromokriptin podléhá při prvním průchodu játry intenzivní biotransformaci, která se projevuje komplexním profilem metabolitů a téměř úplným chyběním mateřské látky v moči a ve stolici. Vykazuje vysokou afinitu k CYP3A4 a hlavní cestou metabolizace je hydroxylace prolinové skupiny cyklopeptidové jednotky.

Inhibitory a/nebo silné substráty cytochromu P4503A4 mohou inhibovat metabolizaci bromokriptinu a zvyšovat jeho hladiny. Bromokriptin je také silný inhibitor cytochromu CYP3A4 s vypočtenou inhibiční koncentrací 1,69 μ M. Avšak vzhledem k nízkým koncentracím volného bromokriptinu nelze u léčených

osob očekávat významné ovlivnění metabolismu jiných látek, metabolizovaných CYP3A4.

Vylučování

Vylučování původního léku z plazmy je dvoufázové, s konečným poločasem asi 15 hodin (v rozmezí 8-20 hodin). Původní lék a jeho metabolity se vylučují téměř úplně játry, pouze 6 % se vylučuje ledvinami.

Charakteristika pacientů

U nemocných se zhoršenou funkcí jater však může být rychlost vylučování zpomalena a plazmatické hladiny se mohou zvýšit, což vyžaduje úpravu dávkování.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita

Akutní perorální toxicita LD₅₀ provedená pomocí mikronizovaného bromokriptinu byla u myši 2620 mg/kg, vyšší než 1000 mg/kg u králíků a vyšší než 2000 mg/kg u potkanů. Hodnoty LD₅₀ po intravenózní aplikaci byly 190 mg/kg, pro potkany 72 mg/kg a pro králíky 12,5 mg/kg. Příznaky toxicity spočívaly v motorické excitaci, případně křečích, poruchách dýchání a komatu. Vysoká citlivost králíků k ergotaminovým sloučeninám je obecně známa.

Mutagenita

U bromokriptinu nebyl prokázán genotoxický účinek v testech na mutagenitu u Salmonella thyphimurium prokázán s nebo bez metabolické aktivace ani klastogenní potenciál v kostní dřeni in vitro (mikronukleolární test u myši, metafáze chromozomů u čínských křečků).

Kancerogenita

Při studiu kancerogenity trvajících 100 týdnů byl bromokriptin přidáván do potravy v rozmezí dávek 1,8 mg; 9,9 mg nebo 44,5 mg/kg hmotnosti a den, tj. 25 až 100násobek lidské terapeutické dávky inhibující prolaktin. Léčba způsobila, v závislosti na dávce, všeobecné snížení frekvence výskytu nádorů u všech léčených skupin. Toto odráželo obecný pokles incidence mamárních nádorů u samic a adrenálních nádorů u samců. Oba účinky pravděpodobně souvisely s prolaktin-inhibičním účinkem bromokriptinu. Léčba bromokriptinem naopak zvyšovala při středních a vyšších dávkách incidenci nádorů dělohy. V jednorocní studii u potkanů bylo zjištěno, že účinky na uterus byly vyvolány prodlouženým vlivem estrogenů v důsledku prolaktin-inhibičního účinku bromokriptinu, který byl nadřazen endokrinnímu systému stárnoucích samic potkanů. Ve 100týdenní studii bylo u potkanů demonstrováno, že bromokriptin inhibuje zvýšení hladin progesteronu související se stavem pseudobřezosti pozorované normálně u starých potkaních samic, ale hladiny estradiolu nebyly ovlivněny. Nebylo proto neočekávané, že hyperplastické a metaplastické léze pozorované v 53. týdnu se mohly při léčbě 100 týdnů změnit až v neoplázie. Tyto nálezy nejsou relevantní k ženám z důvodu základního rozdílu v procesu stárnutí reprodukčních funkcí. U stárnoucích potkaních samic, na rozdíl od žen, ovaria zůstávají citlivá, aby podporovala buď pseudograviditu při kontinuální stimulaci prolaktinem nebo, pokud je hyperprolaktinemie potlačena bromokriptinem, aby podporovala převahu estrogenů vyúsťující do skvamózní metaplázie genitálního traktu. Nebylo prokázáno, že specifické farmakodynamické účinky u potkaních samic mají jakýkoliv klinický význam u žen.

Nedostatek přímého stimulačního účinku bromokriptinu na dělohu byl dále sledován u ovariectomizovaných potkanů po dobu 104 týdnů. Dávka 10 mg/kg den podávaná v krmení nevyvolala výskyt nádorů dělohy ani prekancerózní stavy. Chybění kancerogenního potenciálu bylo potvrzeno u myši, které dostávaly bromokriptin v krmení v dávce až 50 mg/kg hmotnosti a den. Nebyl nalezen žádný rozdíl mezi kontrolní a léčenou skupinou.

Reprodukční studie

U potkanů, králíků ani opic nebyl zjištěn žádný embryotoxický ani teratogenní účinek bromokriptinu. U zvířecích samců nebyl pozorován žádný účinek na spermie, fertilitu ani vývoj mláďat. Po perorálním podávání bromokriptinu nebyl u zvířecích samic pozorován nežádoucí účinek na fertilitu nebo prenatální

vývoj mláďat.

Vysoká dávka 30 mg/kg tělesné hmotnosti a den byla podávána samicím potkanů v poslední třetině březosti, aniž by došlo ke snížení přežití a hmotnosti mláďat. Toto přispělo ke snížení laktace, jako výsledek inhibice prolaktinu bromokriptinem. Postnatální vývoj F1 zvířat nebyl zhoršen bez ohledu na to, zda léčba byla na začátku, nebo konci březosti. Pokud byl bromokriptin podáván po dobu jednoho nebo více cyklů samicím opic a dále pak po dobu březosti, dvakrát denně v dávkách 0,15 mg/kg, nebyl zjištěn negativní účinek na fertilitu ani na fetální vývoj potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Dihydrát edetanu disodného, magnesium-stearát, kyselina maleinová, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, monohydrát laktosy.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat při teplotě do 25 °C v původním obalu a v krabičce, aby byly tablety chráněny před světlem.

Uchovávat mimo dosah a dohled dětí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Skleněná lahvička s PE uzávěrem, krabička.

Velikost balení

30 tablet.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

K perorálnímu podání.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDA Pharma s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

54/172/77-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19.7.1995/ 5.5.1999

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.3.2009