SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parlodel 2,5 mg , tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is bromocriptinemesilaat.
Elke 2,5 mg tablet bevat 2,87 mg bromocriptinemesilaat, overeenkomend met 2,5 mg bromocriptine.

Hulpstof met bekend effect:
De 2,5 mg tablet bevat 116,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
Parlodel 2,5 mg, tabletten: witte, ronde tabletten met de inscriptie ‘2.5 MG’ en een breukstreep.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Het toepassingsgebied van Parlodel is te verdelen in
- Endocrinologische indicaties
- Neurologische indicaties.

Endocrinologische indicaties

Voorkomen of onderdrukken van de fysiologische lactatie post partum uitsluitend wanneer dit medisch geïndiceerd is (zoals intrapartum verlies, neonatale dood, HIV-infectie van de moeder, enz.).

Bromocriptine wordt niet aanbevolen voor de routinematige onderdrukking van lactatie of voor de verlichting van de symptomen van pijn en stuwing post partum die adequaat kunnen worden behandeld met niet-farmacologische interventies (zoals stevige borstondersteuning, ijsapplicatie) en/of eenvoudige pijnstillers.

Hyperprolactinemie bij de vrouw
Prolactine gerelateerde amenorroe en/of galactorroe.
Hyperprolactinemie post partum na een graviditeit welke mogelijk werd gemaakt door een behandeling met bromocriptine.

Hyperprolactinemie bij de man
Prolactine gerelateerd hypogonadisme (impotentie, libidoverlies en oligospermie).

Prolactinomen:

- ter behandeling van inoperabele macroprolactinomen;
- bij macroprolactinomen indien na operatie en/of bestraling de hyperprolactinemie persisteert;
- bij macroprolactinomen als mogelijk alternatief voor operatie;
- preoperatief om de verwijdering van prolactinomen te vergemakkelijken;
- bij microprolactinomen, ten einde infertiliteit te behandelen dan wel een normale cyclus te herstellen.

***Acromegalie*:** de indicaties dienen beperkt te blijven tot:
- tijdelijke symptomatische behandeling van acromegalie in afwachting van de uitwerking van radiologische of neurochirurgische behandeling;
- na mislukking van of contra-indicaties voor een dergelijke behandeling.

Overigen
Er bestaat onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van Parlodel bij de behandeling van premenstruale symptomen en goedaardige borstaandoeningen. Het gebruik van Parlodel bij patiënten met deze aandoeningen wordt daarom niet aanbevolen.

Neurologische indicaties

Parkinsonisme, zowel idiopathisch (Ziekte van Parkinson) als post-encefalitisch.
Parlodel is aangewezen bij patiënten met een verminderde respons op levodopa en voor gevallen waar de bruikbaarheid van levodopa begrensd is, bijvoorbeeld door het optreden van "on-off"-reacties.
Parlodel is niet geïndiceerd bij parkinsonisme ten gevolge van het gebruik van antipsychotica.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering
Voorkomen of onderdrukken van de lactatie op medische gronden:
Gedurende 14 dagen 2 tabletten van 2,5 mg per dag (één 's morgens en één 's avonds, tijdens de maaltijd). Teneinde het optreden van de lactatie te voorkomen verdient het aanbeveling de behandeling zo spoedig mogelijk na de partus of abortus te beginnen, doch niet alvorens de vitale kenmerken zich hebben gestabiliseerd. Soms kan 2-3 dagen na de behandeling een, over het algemeen lichte, secretie uit de mammae optreden; deze verdwijnt door gedurende 1 week nogmaals met dezelfde dosering te behandelen.

Hyperprolactinemie bij de vrouw:
2-3 maal daags ½ tablet van 2,5 mg; bij onvoldoende werking geleidelijk verhogen tot 2-3 maal daags 1 tablet van 2,5 mg. De behandeling dient te worden voortgezet tot de lactatie volledig opgehouden is en bij amenorroe, totdat de cyclus weer normaal geworden is. Zo nodig kan een behandeling gedurende meerdere cycli worden voortgezet teneinde een recidief te voorkomen.

Hyperprolactinemie bij de man:
Initieel 2-3 maal per dag ½ tablet van 2,5 mg. Daarna te verhogen tot 2-4 tabletten van 2,5 mg per dag.

Prolactinomen:
2-3 maal daags ½ tablet van 2,5 mg; de dosering eventueel verhogen op geleide van de plasmaprolactinespiegel.

Acromegalie:
Beginnen met ½ tablet van 2,5 mg 2-3 maal per dag, geleidelijk binnen 1 tot 2 weken verhogen tot 4-8 tabletten van 2,5 mg per dag, aangepast aan de individuele behoefte en afhankelijk van de klinische respons en verdraagbaarheid.

Ziekte van Parkinson:
Om een optimale verdraagbaarheid te waarborgen, dient de behandeling te beginnen met gedurende de eerste week een ½ tablet à 2,5 mg, éénmaal daags, bij voorkeur 's avonds.
De dosering dient daarna langzaam te worden verhoogd om iedere patiënt in te stellen op de laagst effectieve dosis. De verhoging is geleidelijk: elke week met telkens 1,25 mg op geleide van de therapeutische respons en verdraagbaarheid. De dagelijkse dosering wordt verdeeld over 2-3 giften. Een adequate therapeutische respons wordt gewoonlijk binnen 6-8 weken verkregen. In andere gevallen mag daarna de dosering verder worden verhoogd in stappen van 2,5 mg per week. Maximale dosis is 30 mg/dag.

Wanneer tijdens het instellen hinderlijke bijwerkingen optreden, moet de dosering worden verlaagd en gedurende minstens een week laag worden gehouden. Na het verdwijnen van de bijwerking kan de dosering weer worden verhoogd.

In een aantal gevallen blijken dagdoseringen van 10-15 mg reeds effectief te zijn. De gemiddelde therapeutische dosering bedraagt, zowel bij monotherapie als in combinatie met andere antiparkinsonmiddelen, 10-30 mg per dag, verdeeld over meerdere doses.

Bij patiënten met stoornissen van de motoriek tijdens gebruik van levodopa, wordt voorgesteld de dosering van levodopa te verlagen alvorens met Parlodel wordt begonnen. Na het optreden van het gewenste therapeutische effect van Parlodel kan de dosering van levodopa verder worden verlaagd. Iedere reductie van de levodopadosering moet geleidelijk geschieden, totdat een optimaal therapeutisch effect is bereikt; in bepaalde gevallen kan levodopa geheel achterwege worden gelaten. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan dosisaanpassing noodzakelijk zijn doordat de plasmaspiegel kan toenemen ten gevolge van een afname van de uitscheidingssnelheid.

Pediatrische populatie
Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)
De veiligheid en effectiviteit van bromocriptine in pediatrische patiënten is alleen vastgesteld voor prolactinoma's en acromegalie-indicaties bij patiënten ouder dan 7 jaar (zie rubriek 4.4. en 5.1.).

Wijze van toediening
Parlodel tabletten dienen steeds tijdens de maaltijd te worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere ergotalkaloïden.
- Ongecontroleerde hypertensie, hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (waaronder eclampsie, pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie), hypertensie post partum en in het puerperium.
- Coronaire aandoeningen en andere ernstige cardiovasculaire afwijkingen.
- Symptomen en/of een anamnese van ernstige psychische stoornissen.
- Voor langdurige behandeling: bewijs van cardiale valvulopathie als vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling.
- Voor gebruik ter onderdrukking van de lactatie of andere niet levensbedreigende indicaties bij patiënten met coronaire aandoeningen of andere ernstige cardiovasculaire afwijkingen in de anamnese, of symptomen/een anamnese van ernstige psychische stoornissen.

Bij patiënten met hypofysetumoren moeten de onder rubriek 4.4 beschreven voorzorgen in acht genomen worden.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:
De hoge doses Parlodel welke voor de behandeling van parkinsonisme nodig zijn, namelijk 10 tot 20 mg of meer per dag, dienen bij andere indicaties met uitzondering van acromegalie, niet te worden toegepast.

Het gebruik van bromocriptine wordt in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Zeer zelden werden plotselinge slaapaanvallen gedurende dagelijkse activiteiten gemeld, in enkele gevallen zonder dat men zich bewust was van waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines tijdens de behandeling met bromocriptine. Patiënten waarbij slaperigheid is opgetreden moeten afzien van rijden of het bedienen van machines (zie rubriek 4.7). Tevens dient een reductie van de dosis of beëindiging van de behandeling overwogen te worden.

Wanneer vrouwen bij wie geen hyperprolactinemie bestaat worden behandeld met Parlodel, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt om de klachten te bestrijden. Hierdoor wordt de kans op het ontstaan van te lage prolactinespiegels, met daardoor verstoring van de luteale functie, verkleind. Hyperprolactinemie bij de man hangt dikwijls samen met een prolactine producerend micro-adenoom in de hypofyse. Controle (sella turcica, gezichtsvelden) is derhalve noodzakelijk. Indien een langdurige behandeling van hyperprolactinemie wordt overwogen, is het raadzaam de therapie iedere 1-2 jaar gedurende twee maanden te staken en na te gaan of er al dan niet sprake is van een blijvende normalisering van de prolactineconcentratie in het plasma.

Incidenteel zijn gevallen van gastro-intestinale bloedingen en maagzweren gemeld. Als dergelijke verschijnselen optreden, dient de behandeling met Parlodel te worden gestopt. Patiënten met een actieve ulcus pepticum, of een ulcus pepticum in de anamnese, dienen nauwgezet te worden gevolgd tijdens behandeling met Parlodel.

Bij patiënten, in het bijzonder wanneer Parlodel gedurende langere tijd in hoge doseringen werd gebruikt, zijn in enkele gevallen pleura- en pericard effusie en pleurale en pulmonale fibrose en constrictieve pericarditis waargenomen. Patiënten met onverklaarbare pleuro-pulmonaire symptomen dienen grondig onderzocht te worden en overwogen dient te worden bij hen de behandeling met Parlodel af te breken.

Bij enkele patiënten, in het bijzonder wanneer Parlodel gedurende langere tijd in hoge doseringen werd gebruikt, is retroperitoneale fibrose waargenomen. Om retroperitoneale fibrose in een vroeg stadium te herkennen wordt aanbevolen bij deze patiënten speciaal te letten op symptomen hiervan (bijvoorbeeld rugpijn, oedeem in de onderste extremiteiten, verminderde nierfunctie). Indien de aanwezigheid van fibrotische veranderingen in het retroperitoneum wordt vermoed of bevestigd moet de behandeling met Parlodel worden stopgezet.

De ziekte van Raynaud is een relatieve contra-indicatie.

Postpartaal gebruik ter preventie van de lactatie:
In zeldzame gevallen zijn ernstige bijwerkingen, waaronder hypertensie, myocardinfarct, insulten, cerebrovasculair accident (CVA) of psychische stoornissen gemeld bij vrouwen die post partum ter remming van de lactatie werden behandeld met bromocriptine. Bij sommige patiënten werd het ontstaan van insulten of een CVA voorafgegaan door hevige hoofdpijn en/of voorbijgaande visusstoornissen. De bloeddruk moet zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling. Indien hypertensie, verdachte pijn op de borst, ernstige, progressieve of continue hoofdpijn (met of zonder visusstoornissen) of enig bewijs van CZS-intoxicatie ontstaat, dient de toediening van bromocriptine gestaakt te worden en de patiënt onmiddellijk nagekeken te worden.

Met name is voorzichtigheid geboden bij patiënten die tijdens de postpartum periode recent behandeld zijn, of gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen, omdat

de bloeddruk verder kan toenemen. Voorbeelden hiervan zijn vasoconstrictors zoals sympaticomimetica of ergotalkaloïden waaronder ergometrine of methylergometrine.

Gebruik bij patiënten met prolactine producerende adenomen:
Omdat bij patiënten met een macro-adenoom een hypofysaire insufficiëntie kan bestaan door compressie of destructie van hypofysair weefsel, behoort vóór toediening van Parlodel de hypofysaire functie te worden geëvalueerd en adequate substitutietherapie te worden gegeven.

Bij patiënten met secundaire bijnierinsufficiëntie is substitutie met corticosteroïden van groot belang. De ontwikkeling van de tumorgrootte dient bij patiënten met een hypofysair macro-adenoom nauwgezet te worden gecontroleerd. Indien er aanwijzingen zijn dat de tumor in grootte toeneemt, moet een chirurgische ingreep worden overwogen.

Indien patiënten met een adenoom na toediening van Parlodel zwanger worden, is zorgvuldige observatie vereist. Prolactine producerende adenomen kunnen tijdens de zwangerschap groeien. Behandeling met Parlodel leidt bij deze patiënten veelal tot afname van de tumorgrootte en verbetering van gezichtsvelddefecten. In ernstige gevallen van compressie van de nervus opticus of andere hersenzenuwen kan acute hypofysaire chirurgie vereist zijn.

Gezichtsveldstoornis is een bekende complicatie van macroprolactinomen. Een effectieve behandeling met bromocriptine leidt tot een reductie van hyperprolactinemie en vaak tot een verdwijning van de gezichtsveldstoornis. Bij sommige patiënten kan zich echter vervolgens een secundaire verslechtering van het gezichtsveld ontwikkelen, ondanks de genormaliseerde prolactinespiegels en verkleining van de tumor, mogelijk ten gevolge van het uitrekken en het terugtrekken van het chiasma opticum in de nu gedeeltelijk lege sella. In dergelijke gevallen kan de gezichtsveldstoornis verbeteren door het verlagen van de bromocriptine dosering, waarbij enige verhoging van de prolactinespiegel en groei van de tumor optreedt. Om tijdig secundair gezichtsveldverlies ten gevolge van een herniatie van het chiasma te herkennen en daarop de dosering aan te kunnen passen wordt daarom aanbevolen om het gezichtsveld voortdurend te controleren bij patiënten met macroprolactinomen.

In enkele patiënten met prolactine producerende adenomen, die met Parlodel werden behandeld, is rhinorrhoea cerebrospinalis waargenomen. De beschikbare gegevens wijzen erop dat dit het resultaat kan zijn van het inkrimpen van invasieve tumoren.

Bij patiënten, in het bijzonder wanneer bromocriptine gedurende langere tijd in hoge doseringen werd gebruikt, zijn in enkele gevallen pleurale en pulmonale fibrose en constrictieve pericarditis waargenomen. Patiënten met onverklaarbare pleuro-pulmonaire aandoeningen dienen grondig onderzocht te worden en overwogen dient te worden de behandeling met bromocriptine af te breken. Bij enkele patiënten, in het bijzonder wanneer bromocriptine gedurende langere tijd in hoge doseringen werd gebruikt, is retroperitoneale fibrose waargenomen. Om te garanderen dat retroperitoneale fibrose in een vroeg reversibel stadium wordt herkend, wordt aanbevolen bij deze groep patiënten speciaal te letten op symptomen hiervan (bijvoorbeeld rugpijn, oedeem in de onderste extremiteiten, verminderde nierfunctie). Indien de aanwezigheid van fibrotische veranderingen in het retroperitoneum wordt gediagnostiseerd of vermoed, moet de bromocriptine medicatie worden stopgezet.

Stoornissen in de impulsbeheersing
Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Parlodel, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

Gebruik bij de ziekte van Parkinson
Wanneer dosisverlaging of stopzetting van dit geneesmiddel noodzakelijk is, moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd. Snelle dosisreductie of stopzetting kan een maligne neurolepticasyndroom veroorzaken (o.a. gekenmerkt door verhoogde lichaamstemperatuur, spierstijfheid, veranderd bewustzijn, autonome dysregulatie). Bovendien kan een snelle dosisreductie of stopzetting van dopaminereceptoragonisten het geneesmiddelontwenningsverschijnselen-syndroom veroorzaken (gekenmerkt door apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten, pijn, enz.). Wanneer symptomen worden geconstateerd, moeten passende maatregelen worden genomen, zoals het hervatten van de toediening of het terugbrengen van de dosis naar het niveau voorafgaand aan reductie.

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)
De veiligheid en effectiviteit van bromocriptine in pediatrische patiënten is alleen vastgesteld voor prolactinoma's en acromegalie-indicaties bij patiënten ouder dan 7 jaar. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van bromocriptine bij pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar. Hoewel er geen verschillen zijn gezien in het bijwerkingenprofiel bij pediatrische patiënten die Parlodel gebruikten, kan een hogere gevoeligheid bij sommige jongere individuen niet categorisch uitgesloten worden. Het wordt aanbevolen de om de dosistitratie bij kinderen voorzichtig in te zetten.(Zie tevens rubriek 5.1).

Ouderen
Bij klinische studies met Parlodel zijn onvoldoende patiënten van 65 jaar en ouder geïncludeerd om te bepalen of ouderen anders reageren dan jongere patiënten. Een hogere gevoeligheid bij oudere patiënten kan echter niet worden uitgesloten. Het wordt daarom aanbevolen de dosistitratie bij ouderen voorzichtig in te zetten. '

Parlodel bevat lactosemonohydraat.
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Parlodel 2,5 mg tabletten bevat ook natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bromocriptine is zowel een substraat als remmer van het CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is daarom geboden, wanneer geneesmiddelen, die sterke remmers en/of substraten zijn van dit enzym, gelijktijdig met bromocriptine worden toegediend (bijvoorbeeld azoolantimycotica en proteaseremmers). Het gelijktijdig gebruik van macroliden, zoals erytromycine of josamycine veroorzaakte een toename van de plasmaspiegel van bromocriptine. Behandeling van acromegalie patiënten met bromocriptine en octreotide tegelijkertijd, leidde tot een toename van de plasmaspiegel van bromocriptine.

Aangezien Parlodel zijn therapeutisch effect uitoefent door stimulatie van centrale dopaminereceptoren, kunnen dopamineagonisten zoals antipsychotica (fenothiazinen, butyrofenonderivaten, thioxantheenderivaten), maar ook metoclopramide en domperidon de activiteit van Parlodel verminderen.

Alcoholgebruik kan de verdraagbaarheid van Parlodel verslechteren.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Gegevens van een groot aantal (>1000) blootgestelde zwangerschappen tonen geen nadelige effecten van bromocriptine op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Dierstudies

met hoge doseringen bromocriptine laten geen aangeboren afwijkingen zien (zie sectie 5.3). Parlodel mag alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien medisch noodzakelijk.

Wanneer een zwangerschap optreedt bij een patiënt met een micro-adenoom, is, nadat de behandeling met Parlodel is gestopt, zorgvuldige observatie gewenst gedurende het verloop van de zwangerschap. Aan patiënten die symptomen vertonen van toenemende grootte van een prolactinoom (zoals hoofdpijn of toenemende gezichtsvelddefecten), kan opnieuw Parlodel worden voorgeschreven of kan een chirurgische ingreep worden overwogen.

Borstvoeding
Omdat bromocriptine de lactatie remt, dient het niet te worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding willen geven.

Vruchtbaarheid
Bij patiënten die met Parlodel worden behandeld kan een tot dan bestaande infertiliteit worden opgeheven. Indien geen zwangerschap gewenst is, dient aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd geadviseerd te worden een betrouwbare methode van anticonceptie toe te passen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gezien het bijwerkingenprofiel (o.a. hypotensieve reacties) bij sommige patiënten met name in het begin van de behandeling, is een nadelige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen mogelijk. Hiermee dient rekening te worden gehouden.
Patiënten die met bromocriptine worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten geadviseerd worden af te zien van rijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

4.8. Bijwerkingen

Frequentieschatting: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000); onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare data).

Psychische stoornissen

Soms:	verwardheid; psychomotore onrust; hallucinaties
Zelden:	psychische stoornissen; slapeloosheid
Zeer zelden:	pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:	hoofdpijn; sufheid; duizeligheid
Soms:	dyskinesie
Zelden:	slaperigheid; paresthesie
Zeer zelden:	uitzonderlijke slaperigheid overdag; periodes van plotselinge slaapaanvallen

Oogaandoeningen

Zelden:	visusstoornis; wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden:	tinnitus

Hartaandoeningen

Zelden:	tachycardie; bradycardie; aritmie

Zeer zelden:	cardiale valvulopathie (inclusief regurgitatie) en verwante aandoeningen (pericarditis en pericardiale effusie).

Bloedvataandoeningen

Soms:	hypotensie; orthostatische hypotensie (zeer zelden leidend tot syncope)
Zeer zelden	fenomeen van Raynaud (in het bijzonder in patiënten met de ziekte van Raynaud in de anamnese)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:	neuscongestie
Zelden:	pleurale effusie; pleurale fibrose; pulmonaire fibrose; pleuritis; dyspnoe

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak:	misselijkheid; obstipatie; braken
Soms:	droge mond
Zelden:	diarree; abdominale pijn; retroperitonale fibrose; gastro-intestinaal ulcer; gastro-intestinale bloedingen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:	allergische huidreacties; haaruitval

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms:	beenkrampen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden:	toegenomen libido en hypersexualiteit

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms:	vermoeidheid
Zelden:	perifeer oedeem
Zeer zelden:	syndroom gelijkend op maligne neurolepticasyndroom bij abrupt staken van de Parlodel behandeling

Andere bijwerkingen

Niet bekend:	geneesmiddelontwenningsverschijnselen-syndroom* * Symptomen van geneesmiddelontwenningsverschijnselen-syndroom kunnen zijn: apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten, en pijn (zie sectie 4.4).

Het gebruik van Parlodel ter voorkoming van de lactatie post partum is in zeldzame gevallen geassocieerd met de ontwikkeling van hypertensie, myocardinfarct, convulsies, cerebrovasculair accident of psychische stoornissen (zie rubriek 4.4).

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Parlodel (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen
Tot dusver zijn geen levensbedreigende reacties gemeld na acute overdosering. De grootste enkelvoudige orale dosis die tot dusver door een volwassene is ingenomen, is 325 mg.
Eventueel te verwachten symptomen na overdosering zijn misselijkheid, braken, duizeligheid, zweten, sufheid, mydriasis, hallucinaties, hypotensie, orthostatische hypotensie, tachycardie, slaperigheid en lethargie.

Behandeling
Na ingestie kan men de absorptie beperken door toedienen van geactiveerde kool en een laxans. Bij grotere hoeveelheden kan men kort na ingestie braken opwekken of maagspoelen. Bij (dreigend) verminderd bewustzijn moet maagspoelen gebeuren na endotracheale intubatie. Vervolgens worden geactiveerde kool en een laxans toegediend.
Indien grote hoeveelheden zijn ingenomen dient de patiënt geobserveerd te worden in verband met de kans op het optreden van hypotensie. Verder symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Endocrinologische indicaties
Farmacotherapeutische groep: prolactineremmer (ATC code: G02C B01)

De voornaamste eigenschap van bromocriptine, een moederkoornderivaat, is dat het de secretie remt van prolactine, het hypofysehormoon dat verantwoordelijk is voor de lactatie. Bromocriptine beïnvloedt de secretie van andere hypofysehormonen (met name GH, FSH en LH) niet, behalve bij sommige patiënten met acromegalie bij wie verhoogde groeihormoonspiegels verlaagd worden. Deze effecten zijn toe te schrijven aan stimulering van dopaminerge receptoren.

Het prolactineverlagend effect begint 1-2 uur na inname, bereikt een maximum (d.w.z. een afname van de plasmaspiegel van prolactine met minstens 80%) binnen 5-10 uur en blijft gedurende 8-12 uur bijna gelijk. Tijdens het puerperium is prolactine noodzakelijk voor het op gang brengen en het in stand houden van de lactatie post partum; een verhoogde prolactinesecretie op andere tijdstippen kan een pathologische melkafscheiding veroorzaken, die vaak samengaat met een verstoring van de ovulatie en menstruatie (secundaire amenorroe, steriliteit).

Bromocriptine is een specifieke remmer van de prolactinesecretie en kan gebruikt worden voor het onderdrukken van zowel de fysiologische lactatie als van door prolactine veroorzaakte pathologische beelden. Bij galactorroe, die gepaard gaat met amenorroe en het uitblijven van de ovulatie, kan met behulp van bromocriptine de normale ovulatie- en menstruatiecyclus weer hersteld worden.
De bij voorkoming of onderdrukking van de lactatie gebruikelijke maatregelen, zoals een beperking van de vochtopname, zijn niet noodzakelijk. De involutio uteri wordt door bromocriptine niet beïnvloed.

Bromocriptine blijkt de groei van prolactine afscheidende hypofyse-adenomen (prolactinomen) tot stilstand te kunnen brengen of de omvang daarvan te verkleinen.
Bij sommige patiënten die lijden aan acromegalie worden – naast verlaging van de groeihormoon- en prolactine-plasmaspiegels – de klinische symptomen en de glucosetolerantie gunstig beïnvloed.

Neurologische indicaties
Farmacotherapeutische groep: dopamine-agonisten (ATC code: N04B C01)

Vanwege zijn dopaminerge werking is bromocriptine, in doseringen die meestal hoger zijn dan bij gynaecologische indicaties, effectief bij parkinsonisme, dat wordt gekarakteriseerd door een specifiek nigrostriataal dopaminetekort. Bromocriptine kan als monotherapie worden gegeven maar kan ook, in alle stadia van de ziekte, worden gecombineerd met andere parkinsonmiddelen.

Combinatie met levodopa verhoogt het antiparkinson-effect, zodat een reductie van de dosering van levodopa veelal mogelijk wordt.

Kinderen en adolescenten (7-17 jaar)
Het gebruik van bromocriptine bij de behandeling van prolactinomen en acromegalie in kinderen wordt beschreven in gepubliceerde case studies en retrospectieve cohort studies. Onder de 7 jaar zijn echter alleen enkele geïsoleerde case reports beschikbaar. Bromocriptine wordt beschreven als een effectieve niet-invasieve behandeling van prolactinomen en acromegalie bij kinderen en adolescenten. Bij acromegalie resulteerde bromocriptine behandeling in een remming van de groeihormoon (IGF-1 concentratie) afgifte. Bij hyperprolactinemie was bromocriptine effectief in de remming van de serum prolactine spiegels, waardoor een normale groei en puberteit kon worden bereikt. De gebruikte dosering bromocriptine in kinderen en adolescenten varieerde van 1,25 tot 20 mg per dag. Het wordt aanbevolen de dosistitratie bij kinderen voorzichtig in te zetten. De veiligheid in de groep adolescenten lijkt vergelijkbaar met de volwassen populatie in deze indicaties. In jongere patiënten, met name in de groep onder de 7 jaar, zijn de gegevens echter onvoldoende om de veiligheid en effectiviteit vast te stellen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt bromocriptine snel en goed geabsorbeerd. Bij toediening van tabletten of capsules aan gezonde vrijwilligers bedraagt de absorptiehalfwaardetijd 0,2-0,5 uur; maximale plasmaspiegels van bromocriptine worden binnen 1-3 uur bereikt. Na een orale dosering van 5 mg bromocriptine wordt een C_{max} van 0,465 ng/ml bereikt.

Distributie
De plasma-eiwitbinding bedraagt 96%.

Metabolisme
Bromocriptine ondergaat extensieve first-pass metabolisatie in de lever, wat zich uitdrukt in een complex metabolietenprofiel en door een bijna complete afwezigheid van het oorspronkelijke geneesmiddel in de urine en feces. Bromocriptine vertoont hoge affiniteit voor CYP3A en hydroxylering aan de proline-ring van het cyclopeptide-deel vormt een belangrijke metabolisatieroute. Naar verwachting, zullen sterke remmers van CYP3A4 de klaring van bromocriptine verminderen en leiden tot een toename van de plasmaspiegel. Bromocriptine is ook een sterke remmer van CYP3A4 met een IC_{50} waarde van 1,69 µM of 1100 ng/ml. In verband met de lage therapeutische concentratie van bromocriptine in patiënten, wordt een significante verandering van de metabolisatie van een ander geneesmiddel, waarvan de klaring wordt gemedieerd door CYP3A4, niet verwacht.

Eliminatie
De plasma-eliminatie van het bromocriptine verloopt bifasisch, met een terminale halfwaardetijd van

ongeveer 15 uur (8-20 uur). Bromocriptine en de metabolieten worden bijna volledig via de lever uitgescheiden en slechts voor 6% via de nieren.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen aangeboren afwijkingen zijn aangetoond in het nageslacht van ratten en konijnen die werden blootgesteld aan bromocriptine in doses die 5 tot >100 maal (ratten) en 200 tot 2000 maal (konijnen) zo hoog waren als de humane dosis geïndiceerd voor hyperprolactinemie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) (E551), dinatriumedetaat, magnesiumstearaat (E470b), maleïnezuur, maïszetmeel, lactosemonohydraat.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Bewaren beneden 25°C

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

30 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVDC/Al)

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 08202

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Parlodel 2,5 mg, tabletten	Datum eerste verlening: 10 november 1976 Datum laatste verlenging: 10 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 oktober 2024.