

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parlodel 2,5 mg, tabletten
Parlodel 5 mg, harde capsules
Parlodel 10 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een deelbare tablet bevat 2,87 mg bromocriptinemesilaat (overeenkomend met 2,5 mg bromocriptine base).

Een harde capsule bevat 5,74 mg of 11,47 mg bromocriptinemesilaat (overeenkomend met 5,0 mg of 10,0 mg bromocriptine base).

Hulpstof met bekend effect:

Parlodel 2,5 mg, tabletten: 116,38 mg lactose monohydraat

Parlodel 5 mg, harde capsules: 80,015 mg lactose monohydraat

Parlodel 10 mg, harde capsules: 160,030 mg lactose monohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten (deelbaar) en harde capsules

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Neurologische indicatie

Ziekte van Parkinson, zowel idiopatisch als postencefalitisch.

Parlodel kan in monotherapie of in combinatie met andere anti-Parkinsonmiddelen toegediend worden. De combinatie met levodopa verhoogt het anti-Parkinsoneffect en laat meestal toe de levodopadosis te verlagen. Parlodel is vooral gunstig bij patiënten behandeld met levodopa die een verminderd therapeutisch effect vertonen of verwickelingen zoals abnormale onwillekeurige bewegingen (dyskinesieën en/of pijnlijke dystonie), "end-of-dose failure" of "on-off"-fenomenen.

Parlodel is niet aangewezen bij parkinsonisme veroorzaakt door geneesmiddelen.

2. Endocrinologische indicaties

Prolactinomen:

Parlodel kan aangewend worden om macro-adenomen te behandelen die niet heelkundig kunnen worden weggehaald alsook voor een chirurgische ingreep om de exeresis te vergemakkelijken. In geval van micro-adenoom kan Parlodel een chirurgische ingreep vervangen.

Acromegalie:

De indicaties dienen beperkt te blijven tot:

- Tijdelijke symptomatische behandeling van acromegalie in afwachting van de uitwerking van radiotherapeutische of neurochirurgische behandeling
- Na mislukking van of contra-indicaties voor een dergelijke behandeling

Hyperprolactinemie bij de man:

Prolactine-afhankelijk hypogonadisme, impotentie en oligospermie die steriliteit tot gevolg hebben.

Prolactine-afhankelijke stoornissen van de menstruatiecyclus en vrouwelijke onvruchtbaarheid (hyperprolactinemie of schijnbare normoprolactinemie)

- Galactorrhoe, met of zonder amenorrhoe:
 - postpartaal (syndroom van Chiari-Frommel)
 - idiopatisch (syndroom van Argonz-del Castillo)
 - tumoraal (syndroom van Forbes-Albright)
- "Post-pill"-amenorrhoe vergezeld van galactorrhoe
- Secundaire amenorrhoe met hyperprolactinemie al dan niet ten gevolge van een prolactine producerende hypofysetumor
- Luteale insufficiëntie
- Hyperprolactinemische stoornissen van medicamenteuze oorsprong (b.v. sommige psychotropen of sommige antihypertensiva)

Parlodel, 2,5 mg, tabletten

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

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.

Andere:

Er zijn onvoldoende bewijzen voor de effectiviteit van Parlodel bij de behandeling van premenstruele symptomen en van goedaardige borstaandoeningen. Het gebruik van Parlodel wordt bij die patiënten dus niet aanbevolen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1. In neurologie

De dagelijkse dosering moet verdeeld worden in 2 of 3 innamen.

De dosis Parlodel moet altijd geleidelijk worden opgedreven zodat alle patiënten met de minimale doeltreffende dosis worden behandeld en dit in functie van het therapeutisch effect.

De gebruikelijke therapeutische dosis in monotherapie of in combinatie bedraagt 10 tot 30 mg bromocriptine per dag. De dagelijkse dosis zal niet hoger zijn dan 30 mg.

Aanbevolen dosering:

- Tijdens de 1ste week: dagelijkse dosis van 1,25 mg (1/2 tablet) liefst 's avonds
- Tijdens de 2de week: dagelijkse dosis van 2,5 mg (2 x 1/2 tablet)
- Daarna met minstens 1 week interval de dagelijkse dosis met maximaal 2,5 mg langzaam en progressief verhogen
- Boven de 20 mg/dag: volgens het therapeutisch effect en de tolerantie maximum 1 maal per week verder de dosis opdrijven met maximum 5 mg per keer

Wanneer er ongewenste effecten optreden in de periode dat de dosis wordt opgebouwd, moet de dagelijkse dosis verlaagd worden en op dit lagere niveau gehouden worden gedurende minstens een week. De dosis kan opnieuw opgedreven worden indien de ongewenste effecten verdwijnen.

Bij patiënten met motorische stoornissen onder levodopa, is het aangeraden de levodopadosis te verminderen vooraleer Parlodel te starten. Wanneer de patiënt goed reageert op Parlodel, kan men de levodopadosis verder geleidelijk verlagen. In sommige gevallen, is het mogelijk het gebruik van levodopa volledig stop te zetten.

2. In endocrinologie**- Prolactinomen:**

1/2 tablet van 2,5 mg, 2 of 3 maal per dag en progressief verhogen tot meerdere tabletten (of harde capsules) per dag zodat een adequate onderdrukking van de prolactinemie behouden blijft.

- Acromegalie:

Beginnen met 1/2 tablet van 2,5 mg 2 maal per dag, geleidelijk in 1 tot 2 weken verhogen tot 4-8 tabletten (of 4 harde capsules van 5 mg) per dag, aangepast aan de individuele behoefte en afhankelijk van de klinische respons en tolerantie. De dagdosis toedienen met voedsel gespreid over vier gelijke innamen.

- Prolactine-afhankelijk hypogonadisme bij de man:

1/2 tablet van 2,5 mg, 2 tot 3 maal per dag en progressief verhogen tot 2-4 tabletten per dag.

- Stoornissen van de menstruatiecyclus, vrouwelijke onvruchtbaarheid (onder andere galactorrhoe met of zonder amenorrhoe, secundaire amenorrhoe):

2-3 maal daags 1/2 tablet van 2,5 mg. Bij onvoldoende werking geleidelijk verhogen tot 2-3 maal daags 1 tablet. De behandeling verderzetten tot de lactatie volledig opgehouden is en bij amenorrhoe totdat de cyclus weer normaal is. Zo nodig kan een behandeling gedurende meerdere cycli worden voortgezet teneinde een recidief te voorkomen.

- Voorkomen of onderdrukken van de lactatie voor medische redenen:

ofwel, gedurende 14 dagen, 2 tabletten van 2,5 mg per dag (1 's morgens en 1 's avonds); ofwel, gedurende de eerste week, 2 tabletten van 2,5 mg per dag (1 's morgens en 1 's avonds) en, gedurende de twee volgende weken, 1 tablet 's avonds.

Om het optreden van een beginnende melksecretie te vermijden, wordt de behandeling ingesteld direct na de bevalling na stabilisatie van de vitale tekens. Soms kan 2-3 dagen na de behandeling een over het algemeen lichte melksecretie optreden; deze kan voorkomen

of behandeld worden door gedurende 1 week de laatst gebruikte dosering verder door te geven of nogmaals toe te passen. Een beperking van de vochtopname of andere gebruikelijke maatregelen zijn niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Parlodel steeds tijdens de maaltijd innemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor bromocriptine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ergotalkaloïden.
- Patiënten met fibrotische letsels (retroperitoneale fibrose, pleuritis, pleura-exsudaat, pleurale fibrose, pericarditis, pericardiale uitstorting of gelijkaardige aandoening) ten gevolge van een vorige behandeling met een ergotderivaat.
- Voor langdurige behandeling: bewijs van cardiale valvulopathie als vastgesteld door middel van echocardiografie voorafgaand aan de behandeling
- Bromocriptine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie, hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (waaronder eclampsie, pre-eclampsie of zwangerschapshypertensie), hypertensie post partum en in het puerperium.
- Coronair hartlijden en andere manifeste hart- en vaatziekten.
- Symptomen en/of antecedenten van ernstige psychische stoornissen.
- Bromocriptine is gecontra-indiceerd 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Indien Parlodel wordt voorgeschreven aan vrouwen omwille van stoornissen niet gebonden aan hyperprolactinemie, moet het aan de laagst mogelijke dosis zijn. Zo worden de symptomen behandeld zonder dat de prolactinemie onder de normale waarde komt, wat tot een stoornis van de luteale functie zou kunnen leiden.

Er werden enkele gevallen van maag-darmbloedingen en maagulcus gerapporteerd. In dit geval moet de behandeling met Parlodel worden stopgezet. Patiënten met antecedenten of tekenen van maag- of duodenumulcus moeten strikt worden gevolgd indien behandeld met Parlodel.

De nodige voorzichtigheid is geboden in geval van de ziekte van Raynaud, evenals bij ernstige leverinsufficiëntie.

Parlodel werd geassocieerd met slaperigheid en plotse slaapaanvallen, in het bijzonder bij patiënten behandeld voor de ziekte van Parkinson. Plotse slaapaanvallen tijdens dagelijkse activiteiten, in bepaalde gevallen zonder bewustwording of zonder voortekenen, werden zeer zelden gerapporteerd. De patiënt moet hiervan op de hoogte gebracht worden en moet aangeraden worden voorzichtig te zijn bij het autorijden of het gebruiken van machines tijdens een behandeling met bromocriptine. Patiënten die last hebben van slaperigheid en/of plotse slaapaanvallen, mogen niet met de auto rijden en mogen geen machines gebruiken (zie 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen). Bovendien moet een dosisvermindering of stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Bij patiënten die met bromocriptine worden behandeld, vooral wanneer het gaat om langdurige behandelingen en bij hoge doseringen, werden occasioneel vochtuitstortingen van de pleura en van het pericard gerapporteerd, evenals pleuropulmonaire fibrosen en constrictieve pericarditis. Patiënten die onverklaarde pleuropulmonaire symptomen vertonen, moeten een grondig onderzoek ondergaan en een onderbreking van de behandeling met bromocriptine moet overwogen worden.

Retroperitoneale fibrose werd waargenomen bij enkele patiënten die langdurig met hoge doses bromocriptine behandeld werden. Om op een vroegtijdig en reversibel stadium de diagnose van retroperitoneale fibrose te kunnen stellen wordt er aanbevolen aandachtig de mogelijke symptomen van deze ziekte te observeren (dorsolumbale pijn, oedemen van de onderste ledematen en nierfunctiestoornissen). De diagnose of zelfs het vermoeden van retroperitoneale fibrose vereist het onmiddellijk stopzetten van de bromocriptine-therapie.

Impulscontrolestoornissen:

Patiënten moeten regelmatig worden gevolgd ten aanzien van de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en hun zorgverleners moeten gewezen worden op het mogelijk verschijnen van gedragsymptomen van impulscontrolestoornissen, met name ziekelijke gokverslaving, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatige uitgaven of aankopen, vreetaanvallen (boulimie) en dwangmatig eten bij patiënten die met dopamineagonisten, waaronder Parlodel, worden behandeld. Indien dergelijke symptomen zich voordoen, moet overwogen worden de dosis te verminderen en/of de behandeling af te bouwen.

Bromocriptine werd niet bestudeerd bij kinderen en adolescenten.

Gebruik tijdens het post-partum

In zeldzame gevallen zijn ernstige bijwerkingen, waaronder hypertensie, myocardinfarct, insulden, 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 insulden 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.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten die onlangs behandeld werden of nog steeds behandeld worden met geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen wijzigen, bijv. vasoconstrictoren, zoals sympathicomimetica of moederkoornalkaloïden, waaronder ergometrine of methylelrgometrine. Het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen is niet aangewezen tijdens de puerperale periode.

Gebruik in geval van prolactinomen

Aangezien macro-adenomen van de hypofyse de functie van de hypofyse kunnen onderdrukken door compressie of vernietiging van het hypofyseweefsel, moet bij deze patiënten een volledig onderzoek van de hypofysefuncties worden uitgevoerd en moet vóór toediening van Parlodel een geschikte substitutietherapie worden ingesteld. Bij patiënten met een secundaire bijnierinsufficiëntie is een substitutietherapie met corticoïden onontbeerlijk.

De evolutie van de progressie van de tumor moet van nabij worden gevolgd bij patiënten met een macro-adenoom van de hypofyse, en als de tumor groter wordt, moeten heelkundige maatregelen worden overwogen.

Als een patiënte met een adenoom zwanger wordt na toediening van Parlodel, is een strikte controle onontbeerlijk. Tijdens de zwangerschap kunnen immers prolactinomen tot ontwikkeling komen. Bij deze patiënten leidt de behandeling met Parlodel vaak tot een verkleining van de tumor en een snelle verbetering van de afwijkingen van het gezichtsveld. In ernstige gevallen kan compressie van de nervus opticus of andere hersenzenuwen een urgente heelkundige ingreep ter hoogte van de hypofyse vereisen.

Een verandering van het gezichtsveld is een gekende complicatie van macro-prolactinomen. Een doeltreffende behandeling met Parlodel leidt tot een vermindering van de hyperprolactinemie en dikwijls tot een verbetering van de gezichtsstoornis. Toch kan er zich hierna bij bepaalde patiënten een bijkomende verslechtering van het gezichtsveld ontwikkelen, ondanks de genormaliseerde waarden van prolactine en de vermindering van de tumor. Dit kan te wijten zijn aan een tractie op de chiasma opticum, die naar beneden wordt getrokken in de nu gedeeltelijk lege sella. In deze gevallen kan de gezichtsstoornis verbeteren door een vermindering van de bromocriptine dosis, terwijl er enige stijging van het prolactine is en enige tumor re-expansie. Een controle van het gezichtsveld bij patiënten die een macro-prolactinoom vertonen is dus aangeraden, om vroegtijdig een bijkomend gezichtsverlies, door een hernia van het chiasma, te ontdekken en de dosering van het geneesmiddel aan te passen.

Bij bepaalde patiënten met een prolactine-adenoom, dat met Parlodel werd behandeld werd een cerebrospinale rhinorrhea waargenomen. De beschikbare gegevens suggereren dat dat het gevolg kan zijn van de verschrompeling van de invasieve tumoren.

Gebruik bij de ziekte van Parkinson

Als de dosering moet worden verlaagd of als het geneesmiddel moet worden stopgezet, moet dat geleidelijk aan gebeuren. Een plotse dosisverlaging of stopzetting kan een maligne neurolepticasyndroom veroorzaken. Bovendien kan een plotse dosisverlaging of stopzetting van dopaminereceptoragonisten onthoudingsverschijnselen veroorzaken (gekaracteriseerd door apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten, pijn, enz.)

Parlodel tabletten en harde capsules bevatten lactose

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 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 tegelijk een substraat en een inhibitor van CYP3A4 (zie 5.2. Farmacokinetische eigenschappen). Bijzondere aandacht zal dus besteed worden wanneer het samen wordt toegediend met geneesmiddelen die sterke inhibitoren en/of substraten zijn van dit enzym (geazoleerde antimycotica, inhibitoren van het HIV protease). Het gelijktijdig gebruik van macrolide antibiotica zoals erythromycine of josamycine kan de

plasmaspiegel van bromocriptine verhogen. De gelijktijdige behandeling van acromegale patiënten met Parlodel en ocreotide kan de plasmaspiegel van bromocriptine verhogen.

De therapeutische werking van Parlodel ontstaat door stimulatie van de centrale dopaminereceptoren. Hierdoor kunnen dopamine agonisten zoals antipsychotica, (fenothiazines, butyrophenonen en thioxanthenen) maar ook metoclopramide en domperidone de werking van bromocriptine verminderen.

Alcohol kan de tolerantie van Parlodel verminderen.

Bromocriptine kan het metabolisme van ciclosporine en tacrolimus verminderen en het risico op toxiciteit van deze geneesmiddelen verhogen.

Griseofulvine kan het effect van bromocriptine verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Als een patiënte een kind wenst, is het aanbevolen de therapie stop te zetten zodra de zwangerschapsdiagnose gesteld wordt, tenzij het verderzetten van de therapie absoluut noodzakelijk is. Na het stopzetten van de behandeling met Parlodel werd er geen toename van het aantal abortussen waargenomen.

Klinische ervaring toont aan dat Parlodel, toegediend tijdens de zwangerschap, geen invloed heeft op het verloop en de afloop van de zwangerschap.

Indien een patiënte met een hypofysair microadenoom zwanger is en de behandeling met Parlodel werd stopgezet, moet de hele zwangerschap aandachtig gevolgd worden met onder andere een regelmatig onderzoek van het gezichtsveld. Bij patiënten met symptomen van vergroting van het prolactinoom, bv. hoofdpijn, achteruitgang van het gezichtsveld, mag de behandeling met Parlodel opnieuw gestart worden of kan chirurgie overwogen worden.

Borstvoeding

Aangezien Parlodel de lactatie remt, mag het niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding willen geven.

Vruchtbaarheid

De behandeling met Parlodel kan de fertiliteit opnieuw instellen. Het is dus aangeraden een betrouwbaar anticonceptiemiddel toe te passen bij vruchtbare vrouwen die geen kinderen wensen.

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

Af en toe kunnen hypotensieve reacties optreden en resulteren in een verminderde waakzaamheid, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling.

Men moet de patiënten die behandeld worden met Parlodel en die periodes van slaperigheid of plotse slaapaanvallen hebben, aanraden niet met de auto te rijden en geen activiteiten uit te voeren waarbij een verminderde alertheid henzelf of anderen kan blootstellen aan ernstige letsels of de dood (bv. bij het bedienen van machines), totdat deze aanvallen verdwenen zijn (zie: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de mogelijke bijwerkingen die hieronder worden opgesomd wordt als volgt gedefinieerd:

- *Zeer vaak*: bij meer dan 1 op de 10 patiënten;
- *Vaak*: bij meer dan 1 op de 100, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten;
- *Soms*: bij meer dan 1 op de 1.000, maar bij minder dan 1 op 100 patiënten;
- *Zeldzaam*: bij meer dan 1 op de 10.000, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten;
- *Zeer zeldzaam*: bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten;
- *Niet bekend*: kan niet met de beschikbare gegevens bepaald worden.

Psychische stoornissen

Soms: confusie, psychomotorische onrust, hallucinaties

Zelden: psychologische stoornissen, slapeloosheid

Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid

Soms: dyskinesieën

Zelden: slaperigheid, paresthesie

Zeer zelden: buitengewone slaperigheid overdag en plotse slaapaanvallen

Aandoeningen van het oog

Zelden: gezichtsstoornissen, troebel zicht

Evenwichtsstoornissen en gehoorstoornissen

Zelden: tinnitus (oorsuizen)

Hartaandoeningen:

Zelden: pericardiale effusie, constrictieve pericarditis, tachycardie, bradycardie, ritmestoornissen

Zeer zelden: cardiale valvulopathie (met inbegrip van reflux) en geassocieerde problemen (pericarditis en vochtuitstorting van het pericard)

Aandoeningen van het vaatstelsel

Soms: hypotensie met inbegrip van orthostatische hypotensie (die in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot een collaps)

Zeer zelden : reversibele bleekheid van de vingers en de tenen veroorzaakt door koude (vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van het syndroom van Raynaud)

Aandoeningen van het ademhalingsstelsel, ter hoogte van de borstkas en het mediastinum

Vaak: nasale congestie

Zelden: pleurale effusie, pleurale fibrose en pulmonaire fibrose, pleuritis, dyspnoe

Aandoeningen van het maagdarmstelsel

Vaak: nausea, obstipatie (constipatie), braken

Soms: droge mond

Zelden: diarree, buikpijn, retroperitoneale fibrose, maagzweer, gastro-intestinale bloeding

Zeer zelden: maagdarmbloedingen, maagulcus

Aandoeningen van huid en onderhuid

Soms: allergische huidreacties, haaruitval

Aandoeningen van skeletspieren

Soms: beenkrampen

Algemene aandoeningen

Soms: vermoeidheid

Zelden: perifere oedeem

Zeer zelden: een syndroom, gelijkaardig aan het neuroleptisch maligne syndroom, werd gerapporteerd bij stopzetten van Parlodel.

Niet bekend: Onthoudingsverschijnselen*: apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten, pijn, enz.

*Als er afwijkingen worden waargenomen, moeten geschikte maatregelen worden genomen zoals de toediening hervatten of weer dezelfde dosering geven als voor de dosisverlaging.

Stoornissen van het libido , hypersexualiteit en stoornissen in de impulsbeheersing

Zeer zelden : Ziekelijke gokverslaving, verhoogd libido, hypersexualiteit, dwangmatige uitgaven of aankopen, vreetaanvallen (boulimie) en dwangmatig eten kunnen zich voordoen bij patiënten die met dopamineagonisten, waaronder Parlodel, worden behandeld (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Tijdens het postpartum, werden er in zeldzame gevallen, bij vrouwen behandeld om lactatie te voorkomen, ernstige ongewenste effecten gemeld zoals hypertensie, myocardinfarct, convulsies, cerebrovasculaire accidenten of psychische stoornissen (zie ook 4.4. "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel, Madou.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering***Tekens en symptomen***

Alle patiënten die enkel een te hoge dosis van Parlodel hebben ingenomen, hebben het overleefd; tot op heden is de maximale eenmalige ingenomen dosis 325 mg.

De waargenomen symptomen waren: nausea, braken, vertigo, hypotensie, orthostatische hypotensie, tachycardie, slaperigheid, lethargie en hallucinaties.

Behandeling

Bij overdosering is de toediening van actieve kool aangewezen en in geval van recente inname kan een maagspoeling overwogen worden.

De behandeling is symptomatisch.

In geval van braken of hallucinaties kan metoclopramide aangewezen zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopamine agonisten (ATC code: N04B C01), inhibitor van de prolactine secretie (ATC code: G02C B01)

1. Endocrinologische eigenschappen

Bromocriptine remt de prolactinesecretie en heeft geen invloed op de normale waarde van andere hypofysehormonen (groeihormoon, gonadotrofinen, thyreotroop hormoon) behalve bij acromegaliepatiënten bij wie bromocriptine de verhoogde groeihormoonspiegels verlaagt. De effecten van bromocriptine zijn het gevolg van een stimulatie van de dopaminerge receptoren.

Prolactine is noodzakelijk voor het begin en het in stand houden van de lactatie in het postpartum; een verhoogde prolactinesecretie op andere tijdstippen veroorzaakt een pathologische melkafscheiding (galactorrhoe), die vaak gepaard gaat met ovulatie- en menstruatiestoornissen (secundaire amenorrhoe, steriliteit).

Bij amenorrhoe en anovulatie (met of zonder galactorrhoe) kan bromocriptine de normale ovulatie en menstruatiecyclus herstellen.

De involutio uteri wordt door bromocriptine niet verstoord en het risico op tromboembolie verhoogt niet.

Er is aangetoond dat bromocriptine de groei van prolactine-secreterende hypofyseadenomen (prolactinomen) stopt, of de afmetingen ervan reduceert.

Bij acromegaliepatiënten, dalen de groeihormoon- en prolactine-plasmaspiegels en worden de klinische symptomen en de glucosetolerantie gunstig beïnvloed.

2. Neurologische eigenschappen

Door zijn dopaminerge werking is Parlodel doeltreffend bij de ziekte van Parkinson, gekenmerkt door een nigrostriataal dopaminetekort. Het stimuleren van de dopaminereceptoren door bromocriptine kan het neurochemisch evenwicht in het striatum herstellen.

Bromocriptine verbetert op klinisch vlak de tremor, de rigiditeit, de bradykinesie en andere Parkinson-symptomen en dit in elk stadium van de ziekte.

Het therapeutisch effect blijft meestal behouden gedurende jaren bij een behandeling op lange termijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Resorptie

Na orale toediening, wordt Parlodel (bromocriptine) volledig geresorbeerd. De resorptie-halfwaardetijd bij gezonde vrijwilligers bedraagt 0,2 tot 0,5 uur en de plasmapijken worden bereikt na 1 tot 3 uur.

De verlaging van prolactine wordt waargenomen 1 à 2 uur na inname, bereikt het maximum (prolactinemiedaling van meer dan 80 %) na 5 tot 10 uur en blijft behouden gedurende 8 tot 12 uur.

Distributie

De plasmaproteïnenbinding bedraagt 96 %.

Biotransformatie

Bromocriptine ondergaat een belangrijk first-pass effect in de lever dat tot uiting komt door de aanwezigheid van een complex profiel van metabolieten en door de praktisch volledige afwezigheid van ongewijzigd bromocriptine in de urine en in de faeces. Het vertoont een hoge affiniteit voor CYP3A en de hydroxylatie ter hoogte van de proline-ring van het cyclopeptidisch gedeelte vormt de belangrijkste metabolische weg. De inhibitoren en/of de potentiële substraten van CYP3A zouden er dus kunnen van verdacht worden om de clearance van het bromocriptine te inhiberen wat kan leiden tot hoge bloedspiegels. Bromocriptine is ook een potentiële inhibitor van CYP3A4. De berekende waarde van de IC50 is gelijk aan 1,69 µM. Gezien de lage therapeutische concentraties van vrij bromocriptine bij de patiënten zou men normaal geen significante wijziging van het metabolisme verwachten van een tweede geneesmiddel waarvoor CYP3A4 eveneens tussenkomt in de klaring.

Eliminatie

De plasma-eliminatie van de onveranderde vorm is bifasisch.

De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 15 uur (van 8 tot 20 uur). De excretie van de onveranderde vorm en van de metabolieten gebeurt via de lever; 6 % wordt uitgescheiden via de nier.

Bijzondere gevallen

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie, kan de eliminatiesnelheid vertraagd worden en kunnen de plasmaspiegels verhogen. Dit vraagt een doseringsaanpassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van acute toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Parlodel 2,5 mg tabletten

Colloïdaal siliciumzuur, dinatrium edetaat, magnesiumstearaat, maleïne zuur, maïszetmeel en lactose monohydraat.

Parlodel 5 mg harde capsules

Inhoud van de capsule: colloïdaal siliciumzuur, magnesiumstearaat, maleïne zuur, maïszetmeel en lactose monohydraat. Huls van de capsule: gelatine, titaandioxide (E171), indigotine (E 132). Drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide, propyleenglycol.

Parlodel 10 mg harde capsules

Inhoud van de capsule: colloïdaal siliciumzuur, magnesiumstearaat, maleïne zuur, maïszetmeel en lactose monohydraat. Huls van de capsule: gelatine, titaandioxide (E171). Drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide, propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Parlodel 2,5 mg tabletten : 2 jaar

Parlodel 5 mg: 5 jaar

Parlodel 10 mg harde capsules: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

Tabletten: tegen licht beschermen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Parlodel tabletten: PVC/ PVDC/Aluminium thermogeformde blisterverpakkingen: verpakkingen van 30 tabletten.

Parlodel harde capsules: Flessen van bruin glas: verpakkingen van 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatri Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Parlodel 2, 5 mg, tabletten: BE106093

Parlodel 5 mg, harde capsules: BE128195

Parlodel 10 mg, harde capsules: BE119305

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

A. Datum van eerste vergunning: 01.11.76

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 01.10.01

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023