

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parlodel 5 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Una cápsula de Parlodel contiene 5,74 mg de bromocriptina mesilato correspondientes a 5 mg de bromocriptina base.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula contiene 80,015 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Parkinson de origen idiopático y postencefálico. Parlodel 5 mg está especialmente indicado en pacientes con enfermedad de Parkinson reciente y leve, en aquellos que muestran una respuesta deficiente o intolerancia a L-dopa y en los que la utilidad de la misma se ve limitada por la aparición de fenómenos “on-off”.

4.2. Posología y forma de administración

Parlodel debe tomarse siempre con alimentos.

Para asegurar la tolerabilidad óptima, se iniciará el tratamiento con una dosis de 1,25 mg, administrado preferiblemente por la noche, durante la primera semana. Para ello se utilizará Parlodel 2,5 mg comprimidos ya que estos comprimidos pueden partirse por la mitad. La titulación de la dosis de Parlodel debe hacerse lentamente para alcanzar la dosis mínima efectiva para cada paciente. La dosis diaria deberá incrementarse gradualmente en 1,25 mg cada semana y administradas en 2 ó 3 tomas. Una respuesta terapéutica adecuada puede alcanzarse en 6-8 semanas; si no ocurre así, la dosis diaria puede aumentarse en 2,5 mg cada semana.

Cuando se utilicen dosis de 5 mg o superiores, es preferible utilizar Parlodel 5 mg cápsulas.

El rango terapéutico normal para la monoterapia o la terapia combinada es de 10-30 mg de bromocriptina al día, pero en algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas.

Si aparecen reacciones adversas durante la fase de determinación de dosis, deberá reducirse la dosis diaria y mantenerla al nivel más bajo durante al menos una semana. Si desaparecen las reacciones adversas, la dosis puede incrementarse nuevamente.

Para pacientes que presentan trastornos motores con el tratamiento con levodopa, deberá reducirse la dosis de levodopa antes de instaurar el tratamiento con Parlodel. Cuando se haya obtenido una respuesta satisfactoria con Parlodel, puede hacerse otra reducción gradual de la dosis de levodopa. En algunos pacientes, el tratamiento con levodopa puede interrumpirse completamente.

No exceder la dosis máxima de 30 mg/día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1 o a otros alcaloides ergóticos.

Hipertensión no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (inclusive eclampsia, preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo), hipertensión post-parto y en el puerperio.

Enfermedad arterial coronaria y otras enfermedades cardiovasculares graves.

Síntomas y/o antecedentes de trastornos psicóticos graves.

En el tratamiento a largo plazo: evidencia de valvulopatía cardíaca determinada mediante una ecocardiografía previa al tratamiento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

En mujeres tratadas con Parlodel en indicaciones no asociadas a hiperprolactinemia, el fármaco debe administrarse a la dosis mínima eficaz necesaria para mejorar los síntomas, con el fin de evitar la posibilidad de suprimir los niveles plasmáticos de prolactina por debajo de lo normal con la consecuente alteración de la función lútea.

Se han comunicado algunos casos de sangrado gastrointestinal y úlceras gástricas. Si esto ocurriera, deberá interrumpirse el tratamiento con Parlodel. Pacientes con antecedentes o evidencia de úlcera péptica deberán ser estrechamente controlados cuando reciban el tratamiento.

Dado que, especialmente durante los primeros días de tratamiento, pueden producirse ocasionalmente reacciones hipotensivas y provocar una disminución de la atención, los pacientes deberán tener precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa.

El tratamiento con bromocriptina se ha asociado con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentinos, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se ha comunicado muy raramente la aparición repentina de sueño en el transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advierta o sin señales previas de aviso. Los pacientes deben ser informados de esta posibilidad y se le aconsejará precaución a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria mientras estén siendo tratados con Parlodel. Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio repentino de sueño no deben conducir vehículos o utilizar maquinaria (ver sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas) y se valorará la necesidad de reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

Ocasionalmente, se ha notificado derrame pleural y pericárdico, así como fibrosis pleural y fibrosis pulmonar, y pericarditis constrictiva en pacientes tratados con dosis altas de bromocriptina durante periodos prolongados. Pacientes con trastornos pleuropulmonares sin causa aparente deberán ser examinados a fondo y deberá contemplarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bromocriptina.

Se han notificado casos de fibrosis retroperitoneal en algunos pacientes tratados con bromocriptina. Para asegurar el reconocimiento de una fibrosis retroperitoneal en una fase prematura reversible, se recomienda que en este tipo de pacientes se controlen sus manifestaciones (p.ej. dolor de espalda, edema en extremidades inferiores, alteración de la función renal).

El tratamiento con bromocriptina deberá interrumpirse si se diagnostican o se sospechan cambios fibróticos en el retroperitoneo.

Uso en mujeres en el post-parto

En casos raros, se han descrito efectos adversos graves incluyendo hipertensión, infarto de miocardio, convulsiones, ictus, o trastornos psicóticos en mujeres en el post-parto tratadas con Parlodel para la inhibición de la lactancia. En algunos pacientes, el desarrollo de convulsiones o ictus estuvo precedido de una cefalea severa y/o trastornos visuales transitorios. Aunque la relación causal de estos efectos con el fármaco es dudosa, se recomienda el control periódico de la presión sanguínea en las mujeres en el postparto que estén siendo tratadas con Parlodel para la inhibición de la lactancia, así como en pacientes tratados en otras indicaciones. Si aparece hipertensión grave, progresiva o cefalea que no remite (con o sin trastornos visuales) o evidencia de toxicidad a nivel de SNC se interrumpirá la administración de Parlodel y se evaluará el estado del paciente de forma inmediata.

Se requiere especial precaución en pacientes que hayan sido tratados recientemente o estén en tratamiento concomitante con fármacos que puedan alterar la presión sanguínea, p.ej. vasoconstrictores como simpaticomiméticos o alcaloides ergóticos, inclusive ergometrina o metilergometrina. Su uso concomitante en el puerperio no está recomendado.

Uso en pacientes con adenomas secretores de prolactina

Dado que los pacientes con macroadenomas de la hipófisis pueden tener hipopituitarismo debido a compresión o destrucción del tejido hipofisario, debería hacerse una evaluación completa de las funciones hipofisarias e instaurar un tratamiento sustitutivo adecuado previamente a la administración de Parlodel. En pacientes con insuficiencia adrenal secundaria, la sustitución con corticosteroides es esencial.

La evolución del tamaño del tumor en pacientes con macroadenomas hipofisarios debe ser estrechamente controlados y, si hay evidencia de la expansión del tumor, deberán considerarse medidas quirúrgicas.

Si en pacientes con adenoma se produjera embarazo tras la administración de Parlodel es necesaria una estrecha observación. Los adenomas secretores de prolactina pueden extenderse durante el embarazo. En estas pacientes, el tratamiento con Parlodel produce a menudo en una reducción del tumor y una mejora rápida de los defectos de campo visual. En casos graves, la compresión del nervio óptico o de otros nervios craneales puede necesitar cirugía de hipófisis de urgencia.

Las alteraciones del campo visual son complicaciones conocidas del macroprolactinoma. El tratamiento efectivo con Parlodel lleva a una reducción de la hiperprolactinemia y con frecuencia a una resolución de la alteración visual. En algunos pacientes, sin embargo, puede desarrollarse subsecuentemente un deterioro secundario del campo visual a pesar de tener niveles normalizados de prolactina y reducción del tumor, que puede producirse por tracción del quiasma óptico que es empujado hacia abajo por el espacio creado parcialmente en la silla. En estos casos, el defecto del campo visual puede mejorar por reducción de la dosis de bromocriptina mientras se produce una cierta elevación de la prolactina y una cierta re-expansión del tumor. Se recomienda, por tanto, el control del campo visual en pacientes con macroprolactinoma para un reconocimiento anticipado de pérdida secundaria debido a hernia de quiasma y adaptación de la dosis del fármaco.

Se ha observado rinorrea del líquido cefalorraquídeo en algunos pacientes con adenomas secretores de prolactina tratados con Parlodel. Los datos disponibles sugieren que puede resultar de una reducción de los tumores invasivos.

Trastornos del Control de los Impulsos

Se debe monitorizar de forma regular a los pacientes en relación a la aparición de trastornos del control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser conscientes de que en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Parlodel, pueden aparecer síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos, como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o comprar compulsiva e ingesta excesiva y compulsiva. En caso de aparición de estos síntomas, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento.

Uso para enfermedad de Parkinson

Cuando se necesita reducir la dosis o suspender el medicamento, se debe hacer una reducción gradual de la dosis. Una reducción rápida de la dosis o una suspensión del medicamento puede causar un síndrome neuroléptico maligno. Además, una rápida reducción de la dosis o suspensión de agonistas de receptores de dopamina puede causar un síndrome de abstinencia (caracterizado por apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoraciones, dolor etc.).

Niños y adolescentes (entre 7 y 17 años)

La seguridad y eficacia de bromocriptina en la población pediátrica se ha establecido únicamente para las indicaciones de Prolactinoma y Acromegalia y en pacientes mayores de 7 años. Sólo hay disponibles datos aislados sobre el uso de bromocriptina en población pediátrica de edad inferior a 7 años. Sin embargo, otras experiencias clínicas notificadas, incluyendo las notificaciones postcomercialización de acontecimientos adversos, no han identificado diferencias en cuanto a tolerabilidad entre adultos y adolescentes o niños. Aunque no se han observado variaciones en el perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos que toman Parlodel, no se puede descartar categóricamente una mayor sensibilidad en algunos individuos más jóvenes, y se recomienda que la dosis en pacientes pediátricos sea prudente.

Personas de edad avanzada

Los estudios clínicos de Parlodel no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores que determinara si los pacientes de edad avanzada responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Sin embargo, otras experiencias clínicas notificadas, incluyéndolas notificaciones postcomercialización de acontecimientos adversos, no han identificado diferencias en la respuesta o tolerabilidad entre personas de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Aunque no se han observado variaciones en la eficacia y en el perfil de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada que toman Parlodel, no se puede descartar categóricamente una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad avanzada. En general, la elección de la dosis en pacientes de edad avanzada debe ser prudente, empezando por el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de insuficiencias de la función hepática, renal y cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos en esta población.

Advertencias sobre excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La bromocriptina es tanto sustrato como inhibidor de la CYP3A4 (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Ha de tenerse por tanto precaución cuando se administre concomitantemente con inhibidores potentes y/o sustratos de esta enzima (antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa HIV). El uso concomitante con antibióticos macrólidos tales como la eritromicina o josamicina demostraron que aumentan los niveles plasmáticos de bromocriptina. El tratamiento concomitante en pacientes con acromegalia, con bromocriptina y octreotida produce un aumento de los niveles de bromocriptina.

Dado que Parlodel ejerce su efecto terapéutico por estimulación de los receptores dopaminérgicos centrales, los antagonistas dopaminérgicos tales como antipsicóticos (fenotiazinas, butilfenonas y tioxantenas), y también metoclopramida y domperidona pueden reducir su actividad.

La tolerabilidad a Parlodel puede verse reducida por el alcohol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si la paciente desea quedarse embarazada, deberá interrumpirse el tratamiento con Parlodel, al igual que con otros fármacos, en cuanto se confirme el embarazo, a menos que haya una razón médica para continuar el tratamiento. No se ha observado un aumento en la incidencia de abortos tras la interrupción del tratamiento en este punto del embarazo. La experiencia clínica indica que Parlodel, administrado durante el embarazo, no afecta de forma adversa ni a la gestación ni al resultado de la misma.

En caso de embarazo en presencia de un adenoma de hipófisis y se ha interrumpido el tratamiento con Parlodel, es esencial un control estrecho durante todo el embarazo. En las pacientes que muestren síntomas de un aumento pronunciado del prolactinoma, p.ej. cefalea o deterioro del campo visual, deberá reinstaurarse el tratamiento con Parlodel o puede requerirse cirugía.

Lactancia

Dado que Parlodel inhibe la lactancia, no debe ser administrado a mujeres que hayan decidido amamantar a sus hijos.

Fertilidad

El tratamiento con Parlodel puede reestablecer la fertilidad. Las mujeres en edad fértil que no deseen quedar embarazadas deberán ser informadas para que utilicen métodos fiables de anticoncepción.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que especialmente durante los primeros días de tratamiento, pueden producirse reacciones hipotensivas pudiendo provocar una disminución del estado de alerta, deberá tenerse precaución al conducir o manejar máquinas.

Los pacientes en tratamiento con Parlodel que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia dejen de producirse (ver también sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a las frecuencias, la más frecuente primero, siguiendo el siguiente convenio: muy frecuente $\geq 1/10$; frecuente $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco frecuente $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rara $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; muy rara $< 1/10000$, incluido casos aislados.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: Confusión, agitación psicomotora, alucinaciones

Rara: Alteraciones psicóticas, insomnio.

Muy rara: Aumento de la libido, hipersexualidad, ludopatía, gasto o compra compulsiva, ingesta excesiva y compulsiva de alimentos

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefaleas, cansancio, vértigos

Poco frecuente: Discinesias

Rara: Somnolencia, parestesias

Muy rara: Excesiva somnolencia diurna, sueño repentino

Trastornos oculares

Rara: Trastornos visuales, visión borrosa

Trastornos del oído y laberinto

Rara: Tinnitus

Trastornos cardíacos

Rara: Derrame pericárdico, pericarditis constrictiva, taquicardia, bradicardia, arritmia

Muy rara: Valvulopatía cardíaca (incluyendo regurgitación) y trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico), fibrosis valvular cardíaca.

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Hipotensión, hipotensión ortostática (muy raramente termina en síncope)

Muy rara: Palidez reversible en los dedos de las manos y pies, inducida por frío (en particular en pacientes con antecedentes de Síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Congestión nasal

Rara: Derrame pleural, fibrosis pleural, pleuritis, fibrosis pulmonar, disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, estreñimiento, vómitos

Poco frecuente: Sequedad de boca

Rara: Diarrea, dolor abdominal, fibrosis retroperitoneal, úlcera gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: Reacciones alérgicas en piel, pérdida de cabello.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuente: calambres en las piernas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Fatiga

Rara: Edema periférico

Muy rara: Síndrome parecido al Síndrome Neuroléptico Maligno cuando se interrumpe Parlodel de manera repentina.

Otros efectos adversos

*Síndrome de abstinencia**

Apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración, dolor, etc.

* Cuando observe cualquier anomalía, tome las medidas apropiadas, tales como continuar con la administración o retornar a la dosis anterior a la reducción.

El uso de Parlodel para la inhibición de la lactancia fisiológica post-parto se ha asociado con casos raros de hipertensión, infarto de miocardio, convulsiones, ictus o trastornos psíquicos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Parlodel, pueden aparecer ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, ingesta excesiva y compulsiva (ver sección 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su comercialización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

No ha ocurrido ninguna muerte por sobredosis de Parlodel. La dosis máxima ingerida de una sola vez es de 325 mg. Los síntomas observados fueron náuseas, vómitos, mareos, hipotensión, hipotensión postural, taquicardia, cansancio, somnolencia, letargo y alucinaciones.

Ha habido casos aislados de niños que accidentalmente han ingerido Parlodel. Se notificaron reacciones adversas como vómitos, somnolencia y fiebre. Los pacientes se recuperan espontáneamente al cabo de unas pocas horas o después del tratamiento adecuado.

Tratamiento

En caso de sobredosis se aconseja la administración de carbón activado y en los casos donde la ingesta haya sido reciente, debe considerarse el realizar un lavado de estómago.

El manejo de la intoxicación aguda es sintomático. Puede estar indicada la administración de metoclopramida para el tratamiento de la emesis o las alucinaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonista dopaminérgicos (código ATC: N04B C01), inhibidor de la prolactina (código ATC G02C B01).

Parlodel inhibe la secreción de prolactina (hormona hipofisaria anterior) sin afectar los niveles normales de otras hormonas hipofisarias. Puede, sin embargo, reducir los niveles elevados de la hormona de crecimiento (HC) en pacientes con acromegalia. Estos efectos son debidos a la estimulación de los receptores dopaminérgicos.

La prolactina es necesaria para el inicio y el mantenimiento de la lactancia puerperal. En ocasiones, sin embargo, el aumento de la secreción de prolactina da origen a una lactancia patológica (galactorrea) y/o trastornos de la ovulación y de la menstruación.

Como inhibidor específico de la secreción de prolactina, Parlodel puede utilizarse para prevenir o suprimir la lactancia fisiológica así como para tratar estados patológicos inducidos por la prolactina. En la amenorrea y/o anovulación (con o sin galactorrea), Parlodel puede utilizarse para restablecer los ciclos menstruales y la ovulación.

Las medidas habituales que se toman durante la supresión de la lactancia, tales como restricción de la ingesta de fluidos, no son necesarias con Parlodel. Además, Parlodel no altera la involución puerperal del útero, ni aumenta el riesgo de tromboembolismo.

Parlodel ha demostrado que detiene el crecimiento o reduce el tamaño de los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas).

En pacientes acromegálicos - además de disminuir los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento y de prolactina - Parlodel tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas clínicos y sobre la tolerancia a la glucosa.

Parlodel mejora los síntomas clínicos del síndrome ovárico poliquístico restableciendo un patrón normal de la hormona luteinizante.

Debido a su actividad dopaminérgica, Parlodel a dosis usualmente superiores a las utilizadas para las indicaciones endocrinológicas, es efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por una deficiencia de la dopamina específica nigroestriada. En estas condiciones, la estimulación de los receptores de la dopamina por Parlodel puede restablecer el equilibrio neuroquímico en el estriado.

Clínicamente, Parlodel mejora el temblor, la rigidez, la bradiquinesia y otros síntomas parkinsonianos en todas las etapas de la enfermedad. Usualmente la eficacia terapéutica dura a lo largo de años (hasta ahora se han comunicado buenos resultados en pacientes tratados durante periodos de hasta 8 años). Parlodel puede administrarse solo o en combinación (tanto en estadios preliminares o avanzados de la enfermedad) con otros fármacos antiparkinsonianos. La combinación con levodopa provoca un aumento de los efectos antiparkinsonianos, haciendo posible con frecuencia la reducción de la dosis de levodopa. Parlodel ofrece un beneficio particularmente importante a pacientes en tratamiento con levodopa que presenten un deterioro de la respuesta terapéutica o complicaciones tales como movimientos anormales involuntarios (discinesia coreo-atetósica y/o distonía dolorosa), fallo de final de dosis y fenómeno "on-off".

Parlodel mejora la sintomatología depresiva observada con frecuencia en pacientes con Parkinson. Esto es debido a las propiedades antidepressivas inherentes de la bromocriptina tal como confirman estudios controlados en pacientes no parkinsonianos con depresión endógena o psicógena.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Parlodel se absorbe bien tras administración oral. Cuando se administran comprimidos o cápsulas a voluntarios sanos, la semivida de absorción es de 0,2 a 0,5 horas y se alcanzan los niveles plasmáticos máximos de bromocriptina al cabo de 1-3 horas. Una dosis oral de 5 mg de bromocriptina da como resultado una C_{max} de 0,465 ng/ml. El efecto reductor de prolactina se inicia al cabo de 1-2 horas tras la ingestión, alcanza el máximo, es decir, una reducción de la prolactina en plasma de más del 80% en 5-10 horas y permanece próximo al máximo durante 8-12 horas.

Distribución

In vitro bromocriptina se une en un 90-96% a la albúmina sérica.

Metabolismo o Biotransformación

La bromocriptina sufre un fuerte efecto de primer paso en el hígado, que se refleja en los perfiles de complejos metabolitos y por la ausencia casi completa del fármaco inalterado en orina y heces. Muestra una alta afinidad por CYP3A y las hidroxilaciones del anillo de prolina del ciclopéptico constituye la principal vía metabólica. Por lo tanto, es de esperar que los inhibidores y/o los sustratos potentes de CYP3A4 inhiban el aclaramiento de bromocriptina lo que significa un aumento de los niveles.

Bromocriptina es también un potente inhibidor de CYP3A4, con un valor de IC₅₀ del 1,69 μ M. Sin embargo, dadas las bajas concentraciones terapéuticas de bromocriptina libre en los pacientes, no es de esperar un cambio significativo en el metabolismo de un segundo medicamento cuyo aclaramiento esté mediado por CYP3A4.

Eliminación

La eliminación plasmática del fármaco es bifásica, con una semivida terminal de aprox. 15 horas (rango 8-20 horas). El fármaco y sus metabolitos se excretan de forma prácticamente completa por vía hepática y solo el 6% se excreta por vía renal.

Características en pacientes

En pacientes con función hepática alterada, la velocidad de eliminación puede estar retrasada e incrementar los niveles plasmáticos requiriendo por tanto un ajuste de dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad aguda en los que se utilizó bromocriptina micronizada, mostró valores de DL50 de 2620 mg/kg en ratones, mayor de 1000 mg/kg en conejos y mayor de 2000 mg/kg en ratas. Los valores de DL50 obtenidos tras inyección i.v. fueron: ratón 190 mg/kg, rata 72 mg/kg y conejo 12,5 mg/kg. Los signos de toxicidad consistieron en excitación motora, ocasionalmente calambres, disnea y coma. En general, es típica la alta sensibilidad de los conejos a los compuestos ergóticos

Mutagenicidad

Bromocriptina no presentó potencial genotóxico cuando se investigaron los efectos mutagénicos en *Salmonella typhimurium* con o sin activación metabólica, ni potencial clastógeno en médula ósea in vitro (test del micronúcleo en ratón, cromosomas en metafase en hámster chino).

Carcinogénesis

En un estudio de 100 semanas en ratas, se administró bromocriptina con el alimento a niveles de dosis de 1,8; 9,9 ó 44,5 mg/kg de peso al día, representando 25-100 veces la dosis terapéutica en humanos para la inhibición de prolactina. El tratamiento causó una disminución dosis-dependiente en la incidencia global de tumores en todos los grupos tratados. Esto reflejó una disminución general en la incidencia de tumores mamarios en hembras y de tumores adrenales en machos. Ambos efectos estuvieron relacionados probablemente con la acción inhibitoria de la prolactina. A la inversa, el tratamiento con bromocriptina aumentó la incidencia de tumores uterinos en los niveles de dosis intermedios y altos. En el estudio de un año en ratas se demostró que los efectos uterinos aparecían por la dominancia prolongada de estrógenos causada por el efecto inhibitorio de la prolactina por parte de la bromocriptina, sobrepuesta sobre el sistema endocrino de alerta de la rata hembra añosa. En el estudio en ratas de 100 semanas, se demostró que bromocriptina inhibía el aumento de los niveles plasmáticos de progesterona asociados con el estado de pseudoembarazo observado normalmente en ratas hembras viejas, pero los niveles de estradiol no se vieron afectados. Por tanto, no fue inesperado que las lesiones hiperplásicas y metaplásicas observadas en el útero a las 53 semanas derivaran a neoplasia cuando se extendía la duración del tratamiento hasta las 100 semanas.

Este hallazgo no es relevante en mujeres debido a las diferencias fundamentales en el proceso de envejecimiento de las funciones reproductoras. En ratas añosas, al contrario que en mujeres, los ovarios activos mantenían el pseudoembarazo tras la estimulación continua de prolactina, si la hiperprolactinemia era suprimida por la bromocriptina para apoyar a la dominancia del estrógeno que provocaba una metaplasia escamosa en el tracto genital. No hay evidencia que este efecto farmacodinámico específico de las ratas sea de relevancia clínica en humanos.

La ausencia de un efecto estimulador del útero por la bromocriptina se evidenció además en un estudio de 104 semanas en ratas ovariectomizadas. Una dosis de 10 mg/kg al día administrados en el alimento no indujo tumores uterinos o cambios pre-neoplásicos. La ausencia de potencial carcinogénico se confirmó en

ratones que recibieron bromocriptina en el alimento a niveles de dosis de hasta 50 mg/kg de peso al día. No hubo diferencia en la incidencia de tumores entre animales tratados y controles.

Toxicidad en la reproducción

No se observó potencial embriotóxico o teratogénico de bromocriptina en ratas, conejos o monos.

En los animales macho, bromocriptina no tuvo efecto sobre las células germinales, fertilidad y desarrollo de las crías. En las hembras la fertilidad y el desarrollo prenatal de las crías no se vieron afectados de forma adversa por el tratamiento oral con bromocriptina.

La administración de una dosis alta de 30 mg/kg de peso a ratas durante el último tercio del embarazo hasta el parto redujo la supervivencia y el aumento de peso de los cachorros. Esto se atribuye a una reducción de la lactancia como resultado de la inhibición de la prolactina por parte de la bromocriptina; sin embargo, el desarrollo postnatal de los animales F1 no se vio alterado, independientemente de si el tratamiento se administró durante las fases prematuras o finales de la gestación. La administración de dosis de bromocriptina de 0,15 mg/kg dos veces al día a monos hembra de cola corta durante 1 o más ciclos y durante la gestación, no tuvo efecto sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo fetal de las crías.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido maléico
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Lactosa
Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)
Índigo carmín (E 132)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Laca shellac

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de Al/PVC/PVDC. Envase con 50 cápsulas

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA Pharma S.L.
C/ General Aranzaz, 86.
28027 Madrid.
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

56.200

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 1983

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2021