

Parlodel[®]
(bromocriptina)

Novartis Biociências SA

Comprimidos

2,5 mg

PARLODEL®
bromocriptina

APRESENTAÇÕES

Parlodel® 2,5 mg – embalagem contendo 28 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido sulcado de Parlodel® contém 2,87 mg de mesilato de bromocriptina, correspondendo a 2,5 mg de bromocriptina base.

Excipientes: amido, estearato de magnésio, lactose, ácido maleico, dióxido de silício e edetato dissódico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Parlodel® é indicado para:

- Tratamento da doença de Parkinson;
- Tratamento de estados hiperprolactinêmicos patológicos incluindo amenorreia, infertilidade feminina e hipogonadismo;
- Tratamento de pacientes com adenomas que secretam prolactina;
- Acromegalia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Como inibidor específico da secreção de prolactina, Parlodel® demonstrou ser eficaz no tratamento dos estados patológicos induzidos pela prolactina. Na amenorreia e/ou anovulação (com ou sem galactorreia), Parlodel® pode ser empregado para restabelecer o ciclo menstrual e a ovulação.

Tem-se demonstrado que Parlodel® interrompe o crescimento, ou reduz o tamanho, dos adenomas hipofisários secretores de prolactina (prolactinomas).

Em pacientes acromegálicos, além de diminuir os níveis plasmáticos dos hormônios do crescimento e prolactina, Parlodel® tem efeito benéfico nos sintomas clínicos e sobre a tolerância à glicose.

Devido a sua atividade dopaminérgica, Parlodel®, em doses normalmente superiores às recomendadas para as indicações endocrinológicas, é eficaz no tratamento da doença de *Parkinson*, caracterizada por uma deficiência de dopamina nigroestriatal específica. Nessa condição, a estimulação dos receptores dopaminérgicos por Parlodel® pode restabelecer o equilíbrio neuroquímico no corpo estriado.

Clinicamente, Parlodel® melhora o tremor, a rigidez, a bradicinesia e outros sintomas parkinsonianos em todos os estágios da doença. Normalmente a eficácia terapêutica perdura por vários anos (até o momento, foram observados bons resultados em pacientes tratados por até 8 anos). Parlodel® pode ser administrado isoladamente, tanto no início como nos estágios avançados da doença, ou em combinação com outros medicamentos antiparkinsonianos. A associação com levodopa resulta na potencialização dos efeitos antiparkinsonianos, permitindo frequentemente uma redução da dose de levodopa. Parlodel® oferece benefícios especiais a pacientes sob tratamento com levodopa, que apresentam uma resposta terapêutica decrescente ou complicações tais como movimentos involuntários anormais (discinesia coreoatetósica e, ou distonia dolorosa), falha na manutenção do efeito (end-of-dose failure) e fenômeno on-off. Parlodel® melhora a sintomatologia depressiva frequentemente observada em parkinsonianos. Este efeito é devido a propriedades antidepressivas inerentes, conforme evidenciado em estudos controlados em pacientes não-parkinsonianos com depressão endógena ou psicogênica.

Referências Bibliográficas

1. Brun Del Re R, Del Pozo E, De Grandi P, Friesen H, Hinselmann M, Wyss H. Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-ergocryptine (CB 154). A comparison with estrogen. *Obstet & Gynec* 1973;41:884-890 [PLO 39]. [4]
2. Wenner R, Varga L, The prolactin-inhibiting action of 2-Br-alpha-ergocryptine. In: 7th World Congress of Obstet & Gynecol, Moscow, 12-18-8-1973. Abstracts. Ed: Persianinov LS, Chervakova TV. Amsterdam: Excerpta Medica, 1973;254. [8]

3. Beeguer J, Kupferschmied H, Vulliemoz P. Prévention et interruption de la lactation par un nouvel agent non hormonal, le CB 154. *Med. & Gyn. (Genève)* 1974;32:1378-9. [5]
4. Mendes ML. Prévention de la lactation par un nouveau dérivé de l'ergot CB-154. Etude comparative avec Ablacton. *Brux Med* 1974;54:737-41. [6]
5. Dexeus Trias De Bes J. Prévention de la lactation post partum avec un nouveau dérivé de l'ergot: la 2-Br-alpha-ergocryptine ou CB-154. Comparaison avec le chlorotrianisen. *Gynäk Rdsch* 1975;15:91-6. [7]
6. Nilsen PA, Meling AB, Abildgaard U. Study of the suppression of lactation and the influence on blood clotting with bromocriptine (CB 154) (Parlodel). A double-blind comparison with diethylstilbestrol. *Acta Obstet Gynec Scand* 1976;55:39-44. [16]
7. Results of Parlodel treatment in 115 prolactinoma cases. Sandoz Pharma Ltd. Basel, Switzerland. 03 Jun 81. [68] (dados em arquivo)
8. Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Silvestrini F, Müller EE. Growth hormone (GH)-releasing activity of TRH and GH-lowering effect of dopaminergic drugs in acromegaly. Homogeneity in the two responses. *J Clin Endocr* 1974;39:871-6. [17]
9. Thorner MO, Chait A, Aitken M, Benker G, Bloom SR, Mortimer CH, Sanders P, Stuart Mason A, Besser GM. Bromocriptine treatment of acromegaly. *BMJ* 1975;1:299-303. [18]
10. Benker G, Zaeh W, Hackenberg K, Hamburger B, Guennewig H, Reinwein D. Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine: postprandial HGH levels and response to TRH and glucose administration. *Horm Metab Res* 1976;8:291-5. [21]
11. Hausmann L, Goebel KM, Zehner J. Metabolic features in acromegaly following bromocriptine therapy. *Eur J Clin Invest* 1976;6:320. [22]
12. Fossati P, Asfour M, Brion-Brevan B, Fourlilnnie JC, Cappoen JP, Dalle-Furnari MA. Effets thérapeutiques de la bromocriptine chez 10 acromégales. Etude de la fonction somatotrope et de la glycorégulation. *Ann Endocr* 1976;37:299-300. [23]
13. Besser GM, Thorner MO, Wass JAH. Bromocriptine treatment of acromegaly. In: *Pharmacological and clinical aspects of bromocriptine (Parlodel)*. Proc Symps Royal Coll Physicians, London, 14-May-76. Publ.: Bayliss RIS & Turner P, London, and Maclay WP, Sandoz Prod Ltd, Feltham. Grange Press, Southwick, Sussex, 1976;78-88. [24]
14. Jaquet P, Jaquet Cl, Castanas E, Roulier R, Goldstein E, Sarlon R. Effets de la bromocriptine dans les anovulations avec hyperandrogénie. In: *La bromocriptine, mise au point pharmacologique et prospective clinique (Colloque de Paris)*, 14 mars 1980. Publ.: Sandoz S.à.r.l., Paris, Imprimerie Crouan et Roques, Lille et Paris, 1981;179-86. [84]
15. Galea Debono A, Marsden CD, Asselman P, Parkes JD. Bromocriptine and dopamine receptor stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3:977-82. [48]
16. Liebermann A, Kupersmith M, Estey E, Goldstein M. Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *N Engl J Med* 1976;295:1400-04. [45]
17. Kartzinel R, Calne DB. Studies with bromocriptine, part I 'On-Off' phenomena. *Neurology (Minneap)* 1976;26:508-10. [43]
18. Godwin-Austen RB, Smith NJ. Comparison of the effects of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1977;40:479-82. [49]
19. Lieberman AN, Goldstein M. Update on bromocriptine in Parkinson's disease. In: *Drugs for the treatment of Parkinson's disease*. Publ.: Berlin: Springer-Verlag, 1989:443-58. [121]
20. Fioretti P, Corsini GU, Murru S, Medda F, Genazzani AR. Depression and sexual behaviour in hyperprolactinemic amenorrhea. Effect of bromo-ergocriptine treatment. *Acta Endocr (Kbh)* 1977;Suppl212:141. [107]

21. Roccatagliata G, Albana C, Abbruzzese G, Cocito L, Gandolfo C, Primavera A. Trattamento delle depressioni endogene con bromo-ergocriptina. Studio preliminare. *Rass Studi Psichiat* 1976;65:541-7. [108]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: Agonista de dopamina (código ATC: N04B C01), inibidor de prolactina (código ATC: G02 B01).

Parlodel® inibe a secreção do hormônio da hipófise anterior, a prolactina, sem afetar os níveis normais de outros hormônios hipofisários. No entanto, pode reduzir níveis anormalmente elevados do hormônio de crescimento (GH) em pacientes com acromegalia. Esses efeitos são decorrentes da estimulação dos receptores dopaminérgicos.

No puerpério, a prolactina é necessária para dar início e manter a lactação puerperal. Em outras circunstâncias, a secreção elevada da prolactina dá lugar à lactação patológica (galactorreia) e/ou transtornos da ovulação e da menstruação.

Farmacocinética

- Absorção

Após administração oral, Parlodel® é bem absorvido. Quando os comprimidos são administrados a voluntários saudáveis, a meia-vida de absorção é de 0,2 a 0,5 hora e os picos plasmáticos de bromocriptina são atingidos em 1 a 3 horas. Uma dose oral de 5 mg de bromocriptina resulta em uma C_{max} de 0,465 ng/mL. O efeito de redução da prolactina inicia-se 1 a 2 horas após a ingestão, atinge redução máxima, isto é, redução da prolactina no plasma em mais de 80%, em 5 a 10 horas e permanece próximo dessa redução máxima por um período de 8 a 12 horas.

- Efeitos da alimentação

A taxa de absorção (C_{max}) de comprimidos / cápsulas padrão de bromocriptina pode ser reduzida pela ingestão de alimento a uma extensão de 10-40%. No entanto, a biodisponibilidade (AUC) dos comprimidos / cápsulas padrão não é significativamente influenciada. De forma geral, não há efeito clinicamente significativo da alimentação sobre Parlodel®.

- Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de 96%.

- Biotransformação / Metabolismo

A bromocriptina sofre uma biotransformação extensiva de primeira passagem no fígado, refletida por um perfil de metabólitos complexos e pela ausência quase completa do medicamento inalterado na urina e nas fezes. Isto mostra uma alta afinidade pelo CYP3A e as hidroxilações no anel de prolina da porção média do ciclopeptídeo constituem uma via metabólica principal. Inibidores e/ou potentes substratos para CYP3A4 podem inibir o clearance (depuração) de bromocriptina e elevar os seus níveis. A bromocriptina é também, um potente inibidor do CYP3A4 com um valor calculado de IC_{50} de 1,69 microM. Entretanto, devido à baixa concentração terapêutica de bromocriptina livre em pacientes, não deve ser esperada uma alteração significativa do metabolismo de medicamentos secundários cujo clearance (depuração) é mediado pelo CYP3A4.

- Eliminação

A eliminação plasmática do medicamento inalterado é bifásica, com meia-vida terminal de cerca de 15 horas (variação de 8 a 20 horas). O medicamento inalterado e seus metabólitos são excretados quase que completamente pelo fígado, sendo que somente 6% são eliminados pelos rins.

Populações especiais

- Idosos

O efeito da idade sobre a farmacocinética da bromocriptina e seus metabólitos não foi avaliado.

- Insuficiência hepática

Em pacientes com função hepática prejudicada, a velocidade de eliminação pode ficar mais lenta e os níveis plasmáticos aumentados.

- Insuficiência renal

O efeito da função renal sobre a farmacocinética da bromocriptina não foi avaliado. O fármaco inalterado e seus metabólitos são quase completamente excretados pela via hepática e apenas 6% é eliminado pela via renal. Portanto, é pouco provável que haja impacto para pacientes com insuficiência renal.

Estudos clínicos

Parlodel® é um produto estabelecido. Nenhum estudo clínico recente foi conduzido.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos para Parlodel® (bromocriptina) não revelaram danos especiais para humanos, baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, mutagenicidade, potencial carcinogênico, ou toxicidade para reprodução.

Efeitos em estudos pré-clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente excessivas à exposição humana máxima, indicando pequena relevância para uso clínico.

Carcinomas uterinos foram observados apenas em estudos pré-clínicos com ratos em altas doses. Esses carcinomas são considerados devido à sensibilidade espécie-específica dos animais teste à atividade farmacológica da bromocriptina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Parlodel® não deve ser administrado para:

- Hipertensão não controlada, distúrbios hipertensivos da gravidez (inclusive eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou hipertensão induzida pela gravidez), hipertensão pós-parto e no puerpério;
- Toxemia gravídica
- Hipersensibilidade a qualquer alcaloide do ergot ou a quaisquer componentes da formulação;
- Gravidez diagnosticada ou presumida, em qualquer indicação do Parlodel® (bromocriptina);
- Inibição da lactação fisiológica;
- Disfunção do ciclo menstrual (síndrome pré-menstrual);
- Galactorreia com ou sem amenorreia: no pós-parto; idiopática; tumoral; por fármacos;
- Ingurgitamento mamário puerperal;
- Fase lútea curta;
- Em período pós-parto, em mulheres com história de doença cardiovascular;
- Crianças menores de 15 anos;
- Sintomas e/ou história de distúrbios psíquicos sérios;
- Doença da artéria coronária e outras condições cardiovasculares graves.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres que estejam amamentando

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Advertências**

Deve-se tomar precauções com:

- Pacientes com problemas renais ou hepáticos;
- Pacientes com história de psicoses ou doenças cardiovasculares;
- Pacientes com história de úlcera gástrica, principalmente em pacientes acromegálicos.

A administração de Parlodel® (bromocriptina) concomitante com outras medicações que baixam a pressão arterial, ou em pacientes que recentemente receberam medicamentos que alteram a pressão arterial devem, periodicamente, receber monitoramento da pressão arterial, particularmente durante as primeiras semanas de tratamento.

Doses elevadas de Parlodel® (bromocriptina), as quais podem diminuir ou inibir o fluxo salivar, contribui para o desenvolvimento de cáries, doenças periodontais, candidíase oral.

Pacientes tratados com Parlodel® (bromocriptina) e que fazem uso de contraceptivos orais devem ser orientados a utilizar outras medidas contraceptivas.

Gastrointestinal

Têm sido revelados poucos casos de sangramento gastrointestinal e úlcera gástrica. Se ocorrerem tais reações, o tratamento com Parlodel® deve ser interrompido. Os pacientes com história ou evidência de úlcera péptica devem ser cuidadosamente monitorados quando receberem o medicamento.

Quando o medicamento é usado no tratamento de outras afecções, aconselha-se observar periodicamente a pressão arterial. Caso se desenvolva hipertensão ou cefaleia renitente, grave e progressiva (com ou sem perturbações visuais), ou evidência de toxicidade do SNC, deve-se descontinuar a administração de Parlodel® e o paciente deve ser avaliado imediatamente.

Condições fibróticas

Foram relatados ocasionalmente em alguns pacientes que usam Parlodel[®], especialmente os com tratamento prolongado e altas doses, efusões pleural e pericárdica, bem como fibrose pleural e pulmonar e pericardite constrictiva. Pacientes com distúrbios pleuropulmonares inexplicados devem ser examinados completamente e a terapia com Parlodel[®] deve ser descontinuada.

Em alguns pacientes, particularmente aqueles com tratamentos prolongados e altas doses, foi relatado fibrose retroperitoneal. Para assegurar o reconhecimento da fibrose retroperitoneal no estágio precoce reversível é recomendado que suas manifestações (por ex. dor nas costas, edema dos membros inferiores, função renal prejudicada) sejam acompanhadas nesta categoria de pacientes. Parlodel[®] deve ser retirado se mudanças fibróticas no retroperitônio forem diagnosticadas ou suspeitas.

Transtorno do controle dos impulsos

Os pacientes devem ser regularmente monitorados quanto ao desenvolvimento de transtornos do controle dos impulsos. Pacientes e cuidadores devem ser alertados sobre os sintomas comportamentais dos transtornos do controle dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compulsão por gastar ou comprar, compulsão por comer, que podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo Parlodel[®]. Redução da dose ou descontinuação do tratamento devem ser considerados caso tais sintomas se desenvolvam.

Pacientes com adenoma secretor de prolactina

Uma vez que a hiperprolactemia e a infertilidade têm sido associadas com tumores da hipófise, uma completa avaliação da hipófise é indicada antes do tratamento com Parlodel[®] (bromocriptina). Uma vez que os pacientes com macroadenomas da hipófise também são acompanhados de hipopituitarismo decorrente de compressão ou destruição do tecido hipofisário, deve-se realizar uma completa avaliação das funções hipofisárias e adotar uma terapia de substituição adequada antes da utilização de Parlodel[®]. Em pacientes com insuficiência secundária da adrenal, a substituição com corticosteroides é essencial.

A avaliação do tamanho do tumor em pacientes com macroadenomas hipofisários deve ser cuidadosamente monitorada e, se houver evidências de expansão do tumor, deve-se considerar procedimento cirúrgico.

Se ocorrer gravidez após a administração de Parlodel[®] em pacientes com adenomas, é imprescindível uma observação cuidadosa. Os adenomas secretores de prolactina podem expandir durante a gravidez. Nesses pacientes, o tratamento com Parlodel[®] resulta, frequentemente, em diminuição do tumor e no rápido desenvolvimento dos defeitos do campo visual. Em casos graves, a compressão de outro nervo craniano ou óptico pode necessitar de cirurgia emergencial da hipófise.

O comprometimento do campo visual é uma conhecida complicação de macroprolactinoma. O tratamento efetivo com Parlodel[®] leva a uma redução em hiperprolactinemia e frequentemente a uma resolução do comprometimento visual. Entretanto, em alguns pacientes, uma deterioração secundária dos campos visuais pode subsequentemente desenvolver-se apesar dos níveis normalizados de prolactina e diminuição do tumor, que pode resultar a partir da tração no quiasma óptico o qual é rebaixado para a sela agora parcialmente vazia. Nestes casos o defeito do campo visual pode melhorar na redução da dosagem de bromocriptina enquanto houver alguma elevação de prolactina e alguma reexpansão do tumor. A monitoração dos campos visuais em pacientes com macroprolactinoma é, portanto, recomendada para um reconhecimento precoce da perda de campo secundário devido à herniação quiasmática e adaptação da dosagem do medicamento.

Em alguns pacientes com adenomas secretores de prolactina, tratados com Parlodel[®], foi observado rinorreia de líquido cefalorraquidiano. Os dados disponíveis sugerem que isto pode ser resultado do encolhimento do tumor invasivo.

Pacientes com problemas hereditários de intolerância a galactose, de deficiência grave de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Estudos clínicos com Parlodel[®] não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se os idosos respondem diferentemente dos indivíduos mais jovens. Entretanto, outros relatos de experiência clínica, incluindo relatos de eventos adversos pós-comercialização, não identificaram diferenças na resposta ou tolerabilidade entre idosos e pacientes mais jovens.

Ainda que, não tenha sido observada variação nos perfis de reação adversa em pacientes idosos em tratamento com Parlodel[®], uma importante sensibilidade em alguns indivíduos idosos não pode ser descartada. Em geral, a escolha da dose para um paciente idoso deve ser cuidadosa, começando com a mais baixa e terminando na faixa de dose, atentar para as frequentes e importantes diminuições na função hepática, renal ou cardíaca e nas doenças concomitantes ou terapias com outros medicamentos nessa população.

Adolescentes

A eficácia e a segurança da bromocriptina em pacientes pediátricos foram estabelecidas apenas nas indicações para adenomas que secretam prolactina e para acromegalia, em pacientes acima de 15 anos de idade. Entretanto, outros

relatos de experiências clínicas, incluindo relatos de eventos adversos após comercialização, não identificaram diferenças na tolerabilidade entre adultos e adolescentes. Ainda que, não tenha sido observada variação nos perfis de reação adversa em pacientes pediátricos em tratamento com Parlodel®, uma importante sensibilidade em alguns indivíduos jovens não pode ser descartada, e recomenda-se que a titulação de dose em pacientes pediátricos seja cuidadosa.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ ou operar máquinas

Uma vez que reações hipotensivas podem ocorrer ocasionalmente e resultar em diminuição do estado de alerta, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, deve-se ter cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas. Parlodel® foi associado com sonolência e episódios de início súbito de sono, particularmente em pacientes com doença de *Parkinson*. Foram relatados muito raramente casos de início súbito de sono durante as atividades diárias, em alguns casos sem consciência ou sinais de aviso. Os pacientes devem ser informados disso e alertados a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com bromocriptina. Pacientes que tiverem experimentado sonolência e/ou um episódio de início súbito de sono não devem dirigir veículos ou operar máquinas. Além disso, uma redução da dosagem ou término da terapia deve ser considerada.

Gravidez e lactação

- Gravidez

Assim como ocorre com outras drogas, Parlodel® deverá ser descontinuado assim que a gravidez for confirmada em mulheres a menos que haja uma razão terapêutica para continuar. Não se tem observado aumento da incidência de aborto após a retirada de Parlodel® neste período. A experiência clínica indica que Parlodel®, administrado durante a gravidez, não afetou adversamente o curso ou o fim da gravidez.

Se ocorrer gravidez na presença de adenoma de hipófise e o tratamento com Parlodel® tiver que ser interrompido, é essencial uma supervisão precisa desde o início até o fim da gravidez. Em pacientes que demonstrarem sintomas de aumento de prolactinoma, por exemplo, cefaleia ou deterioração do campo visual, o tratamento com Parlodel® pode ser restabelecido ou, apropriadamente, pode-se realizar uma cirurgia.

Este medicamento pertence à categoria de risco B na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Uma vez que Parlodel® inibe a lactação, ele não deve ser administrado a mães que amamentam.

- Mulheres com potencial de engravidar

A fertilidade pode ser restaurada pelo tratamento com Parlodel®. Mulheres em idade fértil que não pretendem engravidar devem ser aconselhadas a utilizar algum método contraceptivo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações observadas a serem consideradas

Substratos / inibidores de CYP3A4

A bromocriptina é um substrato e um inibidor do CYP3A4 (vide “Características farmacológicas”). Portanto deve-se ter cuidado quando são coadministrados medicamentos que são fortes inibidores e/ou substratos desta enzima (antimicóticos azóis, inibidores da HIV protease). O uso concomitante de antibióticos macrolídeos tais como eritromicina ou josamicina mostraram um aumento dos níveis plasmáticos de bromocriptina. O tratamento concomitante de pacientes acromegálicos com bromocriptina e octreotida levou a um aumento nos níveis plasmáticos de bromocriptina.

Medicamentos simpatomiméticos

A coadministração de simpatomiméticos como fenilpropanolamina e bromocriptina pode levar à hipertensão e cefaleia intensa (vide “Advertências e precauções”).

Sumatriptano

A coadministração de sumatriptano pode potencializar o risco de reações vasoespásticas, devido ao efeito farmacológico aditivo.

Alcaloides do ergot

A coadministração pode aumentar a atividade estimulante de dopamina, levando a efeitos adversos dopaminérgicos, como cefaleia, náusea, vômito (vide “Advertências e precauções”).

Antagonistas de receptores dopaminérgicos

Parlodel® exerce seu efeito terapêutico pela estimulação de receptores de dopamina central, antagonistas de dopamina tais como antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas e tioxantenas), e também metoclopramida e domperidona podem reduzir a atividade de Parlodel®.

Álcool

O álcool pode potencializar os efeitos colaterais de Parlodel® (bromocriptina), bem como reduzir a tolerabilidade a este medicamento.

Não se recomenda o uso concomitante de Parlodel® (bromocriptina) e outros alcaloides do *ergot*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos devem ser acondicionados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade é de 12 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto

Comprimido de 2,5 mg branco e redondo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Modo de usar**

Parlodel® deve sempre ser administrado com alimentos. É recomendável tomar o medicamento antes de dormir e com leite para prevenir o aparecimento de náuseas.

Posologia

O princípio básico da terapia com Parlodel® é iniciar o tratamento com doses baixas e, em doses individuais, aumentar lentamente a dose diária até uma resposta terapêutica máxima a ser alcançada.

- Estados hiperprolactinêmicos, incluindo amenorreia, infertilidade feminina e hipogonadismo: dose inicial de 1,25 mg (meio comprimido) a 2,5 mg por dia. Doses adicionais de 2,5 mg/dia podem ser administradas a cada 3 a 7 dias até que uma resposta terapêutica adequada seja alcançada. A dose terapêutica usual é de 5 mg a 7,5 mg.
- Adenomas: 1,25 mg (meio comprimido) a 2,5 mg por dia, aumentando gradativamente a dose até que se consiga manter os níveis plasmáticos de prolactina adequadamente suprimidos.

Para indivíduos entre 15 e 17 anos: 1,25 mg (meio comprimido) duas ou três vezes por dia, aumentar gradativamente a quantidade diária de comprimidos requeridas para manter a prolactina plasmática adequadamente suprimida. A dose máxima diária recomendada para indivíduos entre 15 e 17 anos é 20 mg.

- Acromegalia: dose inicial é de 1,25 mg (meio comprimido) a 2,5 mg/dia. Doses adicionais de 1,25 mg a 2,5 mg a cada 3 a 7 dias podem ser administradas até que uma resposta terapêutica adequada seja alcançada. Pacientes devem ser reavaliados mensalmente e a dose ajustada, baseada na redução do hormônio de crescimento ou da resposta clínica. A dose usual varia de 20 a 30 mg/dia na maioria dos pacientes.

Para indivíduos com idade entre 15 e 17 anos: Inicialmente 1,25 mg (meio comprimido) duas ou três vezes por dia, aumentar gradativamente a quantidade diária de comprimidos dependendo da resposta clínica e das reações adversas. A dose máxima diária recomendada para indivíduos com idade entre 15 e 17 anos é 20 mg.

Pacientes submetidos à irradiação da hipófise devem descontinuar Parlodel® para uma avaliação, tanto dos efeitos clínicos da irradiação sobre o desenvolvimento da doença como do uso do Parlodel®. O período adequado para tal retirada é de 4 a 8 semanas. A recorrência dos sinais ou sintomas ou aumento do hormônio do crescimento indicam que a doença ainda está ativa e novo tratamento com Parlodel® deve ser considerado.

- Doença de Parkinson: a dosagem de levodopa, durante o período introdutório deste medicamento, deve ser mantida, se possível. A dose inicial de Parlodel® é de 1,25 mg (meio comprimido) a 2,5 mg/dia, em duas tomadas com as refeições. Avaliações a cada 2 semanas são aconselháveis para assegurar que doses mais

baixas possam produzir o efeito terapêutico desejado. Se necessário, a dose pode ser aumentada a cada 14 - 28 dias com 2,5 mg/dia, administradas com as refeições. Neste momento, é aconselhável reduzir as doses de levodopa devido aos efeitos adversos.

Populações especiais

- Idosos (65 anos ou mais)

Embora nenhuma variação na eficácia ou no perfil de reações adversas tenha sido observada em pacientes idosos utilizando Parlodel®, uma maior sensibilidade em alguns idosos não pode ser descartada. Geralmente, a titulação da dose para pacientes idosos deve ser cautelosa, iniciando-se com a menor dosagem da faixa posológica, refletindo a maior frequência na diminuição das funções hepáticas, renais ou cardíacas e doenças concomitantes ou outras terapias medicamentosas nesta população.

- Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas com Parlodel® foram derivadas de múltiplas fontes, incluindo estudos clínicos e experiência de pós-comercialização, através de relatos espontâneos e casos da literatura (Tabela 1) e estão listadas de acordo o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgão, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida.

Tabela 1 – Reações adversas ao medicamento

Distúrbios Psiquiátricos	
Incomuns:	Estado confusional, hiperatividade psicomotora, alucinações
Raras:	Distúrbios psicóticos, insônia
Desconhecida:	Transtorno do controle dos impulsos*
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, sonolência, vertigem
Incomum:	Discinesia
Raras:	Parestesia
Muito raras:	Início súbito de sono
Distúrbios oculares	
Raras:	Distúrbios visuais, visão borrada
Distúrbios auriculares e do labirinto	
Rara:	<i>Tinnitus</i> (zumbido)
Distúrbios cardíacos	
Raras:	Efusão pericárdica, pericardite constrictiva, taquicardia, bradicardia, arritmia
Muito rara:	Fibrose da válvula cardíaca
Distúrbios vasculares	
Incomuns:	Hipotensão, hipotensão ortostática (muito raramente levando a síncope)
Muito rara:	Palidez reversível dos dedos da mão e dos pés induzido pelo frio (especialmente em pacientes com história do fenômeno de Raynaud)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum:	Congestão nasal
Raras:	Efusão pleural, fibrose pleural, pleurisia, fibrose pulmonar, dispneia
Distúrbios gastrointestinais	
Comuns:	Náusea, constipação, vômitos
Incomum:	Boca seca
Raras:	Diarreia, dor abdominal, fibrose retroperitoneal, úlcera gastrointestinal,

	hemorragia gastrointestinal
Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos	
Incomuns:	Dermatite alérgica, alopecia
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecidos conjuntivos	
Incomum:	Espasmos musculares
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	
Incomum:	Fadiga
Rara:	Edema periférico
Muito rara:	Uma síndrome semelhante à Síndrome Maligna Neuroléptica com a retirada abrupta de Parlodel®

*Distúrbio do controle dos impulsos

Jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compulsão por gastar ou comprar e compulsão por comer podem ocorrer em pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos, incluindo Parlodel® (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas observados na superdose foram náuseas, vômitos, vertigem, hipotensão, hipotensão postural, taquicardia, sonolência, confusão, letargia, ilusões, alucinações, bocejos repetidos, sudorese, palidez e mal-estar.

Há relatos isolados que crianças ingeriram acidentalmente Parlodel®. Os eventos adversos relatados foram: vômito, sonolência e febre. Os pacientes recuperaram-se espontaneamente dentro de poucas horas ou após conduta adequada.

Tratamento da superdose

No caso de superdose, é recomendado remover a droga por emese se o paciente estiver consciente, lavagem gástrica, carvão ativado e catarse salina.. Fazer controle hídrico rigoroso e da hipotensão.

O controle da intoxicação aguda é sintomático. Pode-se indicar a metoclopramida para o tratamento da emese ou das alucinações.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0017

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 07.01.13

2012-PSB/GLC-0595-s

VPS4 = Parlodel_Bula_Profissional

VPS4

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/04/2015.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0477844148	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	0477844148	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2014	- Como este medicamento funciona? - Dizeres legais	VP2	- 2,5 MG COM CT BL ALU/ALU x 14 - 2,5 MG COM CT BL ALU/ALU x 28
							- Dizeres legais	VPS2	
15/01/2015	0035860156	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2014	1031735/14-0	Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	22/12/2014	- Dizeres Legais	VP3 / VPS3	- 2,5 MG COM CT BL ALU/ALU x 14 - 2,5 MG COM CT BL ALU/ALU x 28
22/04/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2014	0495632/14-0	Alteração nos cuidados de conservação	30/03/2015	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP4	- 2,5 MG COM CT BL ALU/ALU x 14 - 2,5 MG COM CT BL ALU/ALU x 28
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS4	