

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GYNODEL® 2.5 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet 2.5 mg bromokriptine eşdeğer 2.87 mg bromokriptin mesilat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz.....41 mg

Yardımcı maddeler listesi için bölüm 6.1.'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz yuvarlak bir yüzü çentikli tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Parkinson hastalığı:

Tek başına veya diğer antiparkinson ilaçlarla kombine olarak, idiopatik ve post-ensefalitik Parkinson hastalığının tüm evrelerinde.

##### Prolaktinoma:

Prolaktin salgılayan hipofizer mikroadenom ve makroadenomların konservatif tedavisi.

Cerrahi girişimden önce tümör boyutunun küçültülmesi ve tümörün alınmasını kolaylaştırmak amacıyla.

Cerrahi girişimden sonra, prolaktin seviyesinin hala yüksek olduğu durumlarda.

##### Akromegali:

Cerrahi girişim ve radyoterapiye yardımcı tedavi veya bazı özel durumlarda alternatif tedavi olarak.

##### Erkeklerde hiperprolaktinemi:

Prolaktine bağlı hipogonadizm (oligospermi, libido azalması, impotans).

### **Menstrüel siklus bozuklukları, kadın infertilitesi:**

Prolaktine bağlı hiperprolaktinemik ve görünürde normoprolaktinemik durumlar

- Amenore (galaktoreli veya galaktoresiz), oligomenore.
- Luteal faz yetmezliği.
- İlaça bağlı hiperprolaktinemik bozukluklar (örn. psikotrop veya antihipertansif ajan kullanımının indüklediği).

Prolaktine bağlı olmayan kadın infertilitesi:

- Polikistik over sendromu,
- Anovulatuvar sikluslar (klomifen gibi anti-östrojenlere ek olarak).

### **Laktasyonun tıbbi nedenlerle inhibisyonu:**

- Medikal nedenlerle puerperal laktasyonun önlenmesi veya baskılanması.
- Düşükten sonra laktasyonun önlenmesi.
- Başlangıç aşamasındaki puerperal mastit.

GYNODEL, basit analjeziklerle ve memelerin desteklenmesiyle yeterince tedavi edilebilecek bir durum olan, memelerin lohusalık döneminde dolgunlaşmasının rutin olarak önlenmesi veya baskılanmasında önerilmez.

### **Diğer:**

Premenstrüel semptomların ve memenin iyi huylu hastalıklarının tedavisinde GYNODEL'in etkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Dolayısıyla bu tür durumları olan hastalarda GYNODEL kullanımı önerilmemektedir.

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi**

#### Parkinson hastalığı:

Hastanın optimum toleransını sağlamak amacıyla, tedaviye ilk hafta boyunca tercihen akşamları alınacak 1.25 mg (1/2 tablet) gibi düşük bir dozla başlanır. GYNODEL'in minimum efektif dozu, hastanın tedavi cevabına göre yavaş yavaş titre edilerek saptanmalıdır. Günlük doz artışı her bir haftada, günlük 1.25 mg eklenecek şekilde kademeli olarak yapılmalıdır. Günlük doz 2 ya da 3 kerede verilmelidir. Yeterli terapötik yanıtta 6 ila 8 hafta içerisinde erişilebilir. Eğer buna ulaşılamaz ise, doz haftada 2.5 mg/gün'lük artışlarla daha fazla artırılabilir.

Tek başına ve kombine tedavilerde GYNODEL'in dozu günde 10 ila 30 mg arasında değişmektedir. Günlük dozlar 30 mg'ı aşmamalıdır.

Titrasyon safhasında istenilmeyen belirtiler görülür ise, günlük doz azaltılmalı ve en azından bir hafta süreyle sabit tutulmalıdır. İstenilmeyen belirtiler ortadan kaybolduğunda, doz tekrar yükseltilebilir.

Levodopa tedavisi altında olup, motor bozukluklar gösteren hastalarda tedaviye GYNODEL ilave edilmeden önce levodopa dozunun azaltılması önerilir. GYNODEL ile memnun edici cevap alındığında, levodopa dozu giderek daha da düşürülebilir. Bazı hastalarda levodopa tedavisi tamamen kesilebilir.

#### Prolaktinomalar:

Tedaviye günde 2-3 defa 1.25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz plazma prolaktin düzeyini yeterince kontrol altında tutabilmek için gereken miktarlara kademeli olarak yükseltilir. Günlük dozlar 30 mg'ı aşmamalıdır.

#### Akromegali:

Tedaviye günde 2 ya da 3 defa 1.25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz klinik cevap ve yan etkilere bağlı olarak, kademeli olarak günde 10 ila 20 mg'a yükseltilir.

#### Erkeklerde hiperprolaktinemi:

Günde 2 ya da 3 defa 1.25 mg (1/2 tablet) ile tedaviye başlanır ve doz giderek günde 5 ila 10 mg'a yükseltilir.

#### Menstrüel siklus bozuklukları ve kadın infertilitesi:

Günde 2-3 defa 1.25 mg (1/2 tablet); etki yetersiz kalırsa, doz kademeli olarak günde 2-3 defa 2.5 mg'a (1 tablet) yükseltilir. Tedaviye menstrüel siklus normale dönünceye ve/veya tekrar ovülasyon sağlanıncaya kadar devam edilir. Gerektiğinde semptomların yeniden ortaya çıkmasını önlemek için tedavi birkaç siklus boyunca sürdürülebilir.

#### Laktasyonun tıbbi nedenlerle inhibisyonu:

Medikal gereklilik olmadıkça kullanılmamalıdır. Tedavinin ilk günü sabah ve akşam yiyeceklerle birlikte alınacak 1/2 tablet ile tedaviye başlamalı, bunu takiben 14 gün süreyle günde 2 defa birer tablet uygulanır. Laktasyonun başlamasını önlemek için, hayati belirtiler stabil olmadan önce verilmemek kaydıyla, doğum veya düşüktan sonraki birkaç saat içinde uygulanmalıdır. Bazen tedavinin kesilmesinden 2-3 gün sonra hafif bir süt salgısı görülebilir. Tedavinin aynı dozla bir hafta daha uzatılması, bunun kaybolmasını sağlayabilir.

#### Puerperal mastit:

Laktasyon inhibisyonunda kullanılan dozun aynısı kullanılır. Gerektiğinde tedaviye bir antibiyotik eklenmelidir.

#### **Uygulama şekli**

Oral kullanım içindir.

GYNODEL her zaman bir miktar yiyecek ile birlikte alınmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yavaşlayabilir ve plazma düzeyleri, doz ayarlanmasını gerektirecek kadar yükselebilir (bkz bölüm 5.2).

#### **Çocuklar ve adölesanlar (7-17 yaş):**

##### Prolaktinoma:

7 yaşından büyük çocuklarda tedaviye günde 2-3 defa 1.25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz, plazma prolaktin düzeyini yeterince kontrol altında tutabilmek için gerekecek miktarlara kademeli olarak yükseltilir. 7 ila 12 yaş çocuklarda önerilen günlük maksimum doz 5 mg'dır. Adölesanlarda (13-17 yaş) önerilen maksimum günlük doz 20 mg'dır.

##### Akromegali:

7 yaşından büyük çocuklarda tedaviye günde 2 ya da 3 defa 1.25 mg (1/2 tablet) ile başlanır ve doz, klinik cevap ve yan etkilere bağlı olarak kademeli olarak artırılır. 7 ila 12 yaş çocuklarda önerilen günlük maksimum doz 10 mg'dır. Adölesanlarda (13-17 yaş) önerilen maksimum günlük doz 20 mg'dır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Genel olarak yaşlılarda karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarında azalma ya da eşlik eden hastalık veya diğer ilaçlarla tedavi sıklığı daha fazla olduğu için, yaşlı hastada doz seçimi dikkatle yapılmalıdır ve doz aralığının en alt düzeyinde başlanmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Bromokriptine veya GYNODEL'in içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine ya da diğer ergot alkaloidlerine karşı aşırı duyarlılığı olanlar.

Kontrol altına alınamayan hipertansiyon, gebelikteki hipertansif hastalıklar (eklampsi, pre-eklampsi veya gebeliğe bağlı hipertansiyon dahil), post-partum ve puerperal dönemdeki hipertansiyon.

Koroner arter hastalığı ve diğer ciddi kardiyovasküler durumlar.

Ciddi psişik bozukluk hikayesi ve/veya semptomları olanlar.

Uzun dönem tedavi: Tedavi öncesinde ekokardiyografi ile saptanan kardiyak valvulopati bulgusu.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Genel

Premenstrüel semptomların ve memenin iyi huylu hastalıklarının tedavisinde GYNODEL'in etkili olduğuna dair kanıtlar yetersizdir. Dolayısıyla bu tür durumları olan hastalarda GYNODEL kullanımı önerilmemektedir.

Hiperprolaktinemi, idiyopatik, ilaca bağlı veya hipotalamik ya da hipofiz bezi hastalığına bağlı olabilir. Hiperprolaktinematik hastalarda hipofiz bezi tümörü bulunabileceği olasılığı akılda bulundurulmalı ve böyle hastaların özelleşmiş ünitelerde kapsamlı şekilde araştırılması önerilir. GYNODEL, hipofiz bezi tümörlü hastalarda prolaktin düzeylerini etkili bir şekilde düşürecektir ancak akromegalide uygun olduğu yerde radyoterapi veya cerrahi girişim için gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Bazı semptom ve bulgulara dikkat edilmelidir;

- dispne, nefes darlığı, inatçı öksürük veya göğüs ağrısı gibi plöro-pulmoner hastalık
- Kardiyak yetmezlik (perikardiyal fibrozis gibi vakalar sıklıkla kardiyak yetmezlik şeklinde açığa çıkmaktadır). Eğer böyle semptomlar görülürse, konstriktif perikardit dışlanmalıdır. Konstiktif perikardit durumunda GYNODEL kullanılmamalıdır.

Hiperprolaktinemi ile ilişkili olmayan durumlara sahip kadınlar GYNODEL ile tedavi edilirse, semptomları iyileştirmek için gereken en düşük etkili doz verilmelidir; bunun amacı luteal fonksiyonun bozulmasına neden olacak plazma prolaktin düzeyinin normal düzeylerin altına düşmesinden kaçınmaktır.

Uzun süreler boyunca GYNODEL kullanan kadınlarda tercihen servikal ve endometriyal sitolojiyi de içeren jinekolojik kontrol önerilir. Postmenopozal kadınlarda 6 ayda bir, normal düzenli menstruasyonu olan kadınlarda yıllık kontroller önerilir.

Birkaç gastrointestinal kanama ve gastrik ülser vakası bildirilmiştir. Eğer böyle bir durum ortaya çıkarsa, GYNODEL kesilmelidir. Peptik ülser öyküsü veya bulgusu olan hastalar, tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

Hipotansif reaksiyonlar, özellikle tedavinin ilk günlerinde, zaman zaman ortaya çıkabilir ve dikkatte azalmayla sonuçlanabilir, araç veya makine kullanırken özellikle dikkat edilmelidir.

GYNODEL, özellikle Parkinson hastalığı olan hastalarda somnolans (uyuklama), ve aniden uykuya dalma atakları ile ilişkilendirilmiştir. Çok seyrek olarak günlük aktiviteler sırasında, bazı vakalarda farkında olmaksızın veya uyarıcı belirtiler olmadan aniden uyku başlangıcı bildirilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve

bromokriptin tedavisi sırasında araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir. Uykulama ve/veya ani uykuya dalma atakları yaşayan hastalar araç veya makine kullanmamalıdır (bakınız Bölüm 4.7). Ayrıca, dozaj azaltılması veya tedavinin sonlandırılması da düşünülebilir.

GYNODEL tedavisindeki hastalar arasında, özellikle uzun dönem ve yüksek doz tedavisinde pleural ve perikardiyal effüzyonlar ile pleural ve pulmoner fibrozis ve restriktif perikardit nadiren bildirilmiştir. Açıklanamayan plöropulmoner rahatsızlıkları olan hastalar ayrıntılı bir şekilde muayene edilmeli ve GYNODEL tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

GYNODEL tedavisi alan birkaç hastada, özellikle uzun dönem ve yüksek doz tedavisinde retroperitoneal fibrozis bildirilmiştir. Retroperitoneal fibrozisin geri dönüşebilir erken safhasında teşhisi için, bu kategorideki hastalardaki bulguların (örneğin, sırt ağrısı, ayak ve bacaklarda ödem, böbrek fonksiyonlarında bozulma) izlenmesi önerilmektedir. Eğer retroperitonda fibrotik değişiklikler saptanırsa veya şüphe edilirse GYNODEL tedavisi kesilmelidir.

Fibrotik bozukluk teşhisini desteklemek üzere gerekirse eritrosit sedimentasyon hızı, göğüs röntgeni ve serum kreatinin ölçümü gibi uygun incelemeler yapılmalıdır. Ayrıca tedaviye başlamadan önce eritrosit sedimentasyon hızı veya diğer inflamatuvar belirteçlerin, akciğer fonksiyonları/göğüs röntgeni ve böbrek fonksiyonlarının referans değerlendirmesinin yapılması uygundur. Bu hastalıkların başlangıcı sinsi olabilir ve GYNODEL kullanan hastalar progresif fibrotik bozuklukların belirtileri için düzenli ve dikkatli izlenmelidir. Fibrotik veya serosal inflamatuvar değişimler teşhis veya şüphe edildiği takdirde GYNODEL tedavisi kesilmelidir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu bulunan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

### **Post-partum kadınlarda kullanımı**

Nadir vakalarda, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, nöbetler, inme veya psikiyatrik bozukluklar gibi ciddi advers olaylar laktasyon inhibisyonu için GYNODEL ile tedavi edilen postpartum kadınlarda bildirilmiştir. Bazı hastalarda, nöbetlerden veya inmeden önce ciddi baş ağrısı ve/veya geçici görme bozukluğu olmuştur. İlaça ait bu tür olayların nedensel ilişkisi belli olmamasına rağmen, laktasyon inhibisyonu için GYNODEL alan postpartum kadınlarda ve herhangi bir rahatsızlık için tedavi olan hastalarda, periyodik kan basıncı izlenmesi önerilebilir. Eğer ciddi, ilerleyici hipertansiyon veya sürekli baş ağrısı (görme bozukluğu ile veya görme bozukluğu olmaksızın) ya da MSS toksisite bulgusu gelişirse GYNODEL uygulaması durdurulmalı ve hasta gecikmeden değerlendirilmelidir.

Sempatomimetikler ya da ergometrin ve metilergometrin dahil ergot arkaloidleri gibi vazokonstriktörler vb kan basıncını değiştirebilen ilaçlarla eş zamanlı tedavi gören

veya yakın zamanda tedavi edilen hastalarda özel dikkat gereklidir ve doğum sonrası dönemde birlikte kullanılmaları önerilmez.

### **Prolaktin salgılayan adenomlu hastalarda kullanımı**

Makroadenom endikasyonu için GYNODEL kullanan ciddi kardiyovasküler hastalıkları veya psikiyatrik hastalıkları bulunan hastaların ilacı, beklenen faydaları potansiyel risklerinden daha fazlaysa kullanmaları gerekmektedir.

Hipofizde makro-adenomu olan hastalar, hipofiz dokusunun baskı altında kalması veya hasarına bağlı bir hipopituitarizm eşlik edebileceğinden hipofiz fonksiyonlarına ait tam bir değerlendirme yapılmalı ve GYNODEL uygulamasından önce uygun ikame tedavisi başlatılmalıdır. Sekonder adrenal yetmezliği olan hastalarda kortikosteroid ikamesi gereklidir.

Hipofizer makro-adenomu olan hastalarda tümör boyutunun gelişimi dikkatle izlenmeli ve eğer tümör büyümesi gelişirse cerrahi prosedürler düşünülmelidir.

Eğer adenom hastalarında GYNODEL uygulamasından sonra hamilelik meydana gelirse dikkatli gözlem gerekir. Prolaktin salgılayan adenomlar, gebelik sırasında genişleyebilir. Bu hastalarda GYNODEL ile tedavi sıklıkla tümörün küçülmesi ve görme alanı kayıplarının hızla düzelmesiyle sonuçlanır. Ciddi vakalarda optik sinirin veya diğer kraniyal sinirlerin kompresyonu acil hipofiz cerrahisi gerektirebilir.

Görme alanı bozukluğu, makroprolaktinomanın bilinen bir komplikasyonudur. GYNODEL ile etkili tedavi hiperprolaktinemide bir azalmaya ve sıklıkla görme bozukluğunun iyileşmesine yol açar. Ancak bazı hastalarda prolaktin düzeylerinin normale dönmesine ve tümörün küçülmesine rağmen, tümörün kısmen boş olan sella içine aşağı doğru optik kiazma üzerine çekilmesinden kaynaklanan görme alanında sekonder bir kötüleme gelişmektedir. Böyle vakalarda görme alanı kaybı bromokriptin dozajının azaltılmasıyla düzelebilirken, prolaktin biraz yükselir ve tümör bir miktar tekrar-genişler. Bu nedenle makroprolaktinomalı hastalarda kiazma herniasyonuna bağlı sekonder görme alanı kaybının erken farkına varılması ve ilaç dozajının ayarlanması için görme alanının izlenmesi önerilmektedir.

GYNODEL ile tedavi edilen prolaktin salgılayan adenomlu bazı hastalarda beyin omurilik sıvısı rinoresi gözlenmiştir. Mevcut veriler, bunun invazif tümörün bütülmesinin sonucu olabileceğini öne sürmektedir.

### **Dürtü Kontrol Bozuklukları**

Hastalar dürtü kontrol bozukluğu gelişimi yönünden düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve bakıcıları, GYNODEL dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama hastalığı, libido artışı, hiperseksüalite, alışveriş hastalığı, aşırı yeme ve kompulsif yemek yeme gibi dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının ortaya çıkabileceği konusunda dikkatli olmalıdırlar. Eğer

böyle semptomlar gelişirse doz azaltılması veya kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir.

### **Çocuklar ve Adölesanlar (7-17 yaş)**

Pediyatrik hastalarda bromokriptinin güvenliliği ve etkililiği sadece 7 yaş ve üzerindeki prolaktinomali ve akromegalisi olan hastalarda belirlenmiştir. 7 yaş altındaki pediyatrik hastalarda bromokriptin kullanımına ait sadece çok az veri mevcuttur. Özellikle uzun süreli kullanımda güvenlik bilgileri sınırlıdır.

### **Yaşlılarda**

GYNODEL'in klinik çalışmalarında, yaşlılarda genç hastalardan daha farklı yanıtlar verip vermediğini saptayacak kadar 65 yaş ve üzerindeki hasta grubuna ait yeterli katılım olmamıştır. Ancak, pazarlama sonrası advers olay bildirimleri dahil bildirilen diğer klinik deneyimler, yaşlı ve genç hastalar arasında tedavi cevabı veya tolerabilite açısından bir fark tanımlanamamaktadır.

GYNODEL kullanan yaşlı hastalarda etkinlik ve advers reaksiyon profilinde hiçbir farklılık görülmemiş olsa da bazı yaşlı hastaların daha fazla duyarlı olması kesin bir şekilde dışlanamaz. Genel olarak yaşlı hastalarda karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonlarında azalma veya birlikte seyreden hastalık veya diğer ilaçlarla tedavi sıklığı fazla olduğu için doz seçimi dikkatli yapılmalı ve doz aralığının en alt seviyesinden başlanmalıdır.

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Bromokriptin, CYP3A4'ün hem bir substratı, hem de inhibitörüdür (bakınız Bölüm 5.2). Dolayısıyla bu enzimin güçlü inhibitörü ve/veya substratı olan (azol grubu antimikotikler, HIV proteaz inhibitörleri) ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Eritromisin veya josamisin gibi makrolid sınıfı antibiyotiklerin GYNODEL ile birlikte kullanılmasının, bromokriptin plazma düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Akromegali vakalarının aynı zamanda hem bromokriptin hem okstreotid kullanılarak tedavi edilmesi, bromokriptin plazma düzeylerinin yükselmesine yol açmıştır.

Kan basıncını değiştirebilen ilaçlarla birlikte tedavi görmekte olan veya yakın zamanda bu ilaçlarla tedavi görmüş hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Bromokriptin ile diğer ergot alkaloidleri arasında etkileşime dair kesin bir kanıt olmamasına rağmen, puerperal dönemde bu ilaçlarla birlikte GYNODEL kullanımı önerilmemektedir.



Bromokriptin terapötik etkisini merkez sinir sistemindeki dopamin reseptörlerini uyarak gösterdiğinden; antipsikotik ilaçlar (fenotiyazinler, butirofenonlar ve tiyoksantenler) gibi dopamin antagonistleri ve ayrıca metoklopramid ve domperidon GYNODEL'in aktivitesini azaltabilir.

Alkol, GYNODEL'e olan tolerabiliteyi azaltabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

GYNODEL tedavisiyle fertilité yeniden sağlanabilir. Dolayısıyla hamile kalmak istemeyen çocuk doğurma çağındaki kadınlara güvenli bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları önerilmelidir.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, bromokriptinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Bütün ilaçlar gibi, gebe kalmak isteyen hastalarda, tedavinin devamını gerektiren tıbbi bir neden olmadığı takdirde gebelik saptanınca GYNODEL tedavisi kesilmelidir. Bu gibi durumlarda, GYNODEL tedavisinin kesilmesini takiben düşük oranında hiçbir artış gözlenmemiştir. Klinik deneyimler gebelik boyunca uygulanan GYNODEL'in gebelik sürecini ve sonucunu olumsuz yönde etkilemediğini göstermiştir.

Hipofizer bir adenom varlığında gebelik meydana gelmiş ve GYNODEL tedavisi kesilmişse, hastanın gebelik süresince dikkatli takibi gerekmektedir. Prolaktinoma da büyüme belirtileri gösteren hastalarda (baş ağrısı ve görme alanında bozulma gibi) GYNODEL tedavisi yeniden başlatılabilir veya cerrahi girişim düşünülebilir.

##### **Laktasyon dönemi**

Bromokriptin laktasyonu inhibe ettiğinden, emziren anneler GYNODEL kullanmamalıdır.

##### **Üreme yeteneği/ Fertilité**

Bromokriptin ile yürütülen hayvan çalışmaları, üreme yeteneği/ fertilite üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

GYNODEL tedavisi ile fertilite yeniden kazanılabilir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Özellikle tedavinin ilk günlerinde bazen hipotansif reaksiyonlar oluşabileceğinden ve sonucunda dikkat azalabileceğinden araç veya makine kullanırken özel bir özen gösterilmelidir.

GYNODEL ile tedavi edilen ve uyku hali ve/veya aniden uykuya dalma atakları gösteren hastalara araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarı yapılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Dozun kademeli olarak başlatılması veya daha kademeli bir titrasyonu takiben doz azaltılması ile yan etkilerin ortaya çıkması en aza indirilebilir. Gerekli ise,başlangıçtaki bulantı ve/veya kusma, GYNODEL'in yemeklerle birlikte alınmasıyla ve birkaç gün süreyle GYNODEL uygulanmasından en az bir saat önce domperidon gibi bir periferik dopamin antagonistinin alınmasıyla azaltılabilir.

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Konfüzyon, psikomotor ajitasyon, halüsinasyonlar

Seyrek: Psikotik bozukluklar, uykusuzluk

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik

Yaygın olmayan: Diskinezi

Seyrek: Somnolans, parestezi

Çok Seyrek: Gündüz saatlerinde aşırı somnolans, aniden uyku başlangıcı

##### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görme bozukluğu, bulanık görme

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: Kulak çınlaması

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Taşikardi, bradikardi, aritmi.

Çok seyrek: Kalp kapak bozuklukları (regürjitasyon dahil) ve ilintili bozukluklar (perikardit ve perikardial effüzyon), kalp kapağı fibrozu.

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon (çok ender olarak senkopa yol açan)

Çok seyrek: El ve ayak parmaklarında soğuğa bağlı olarak gelişen, geriye dönüşlü renk solması (özellikle, Raynaud fenomeni hikayesi olan hastalarda)

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Nazal konjesyon

Seyrek: Plevra effüzyonu, plevra fibrozu, plörezi, akciğer fibrozu, dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, kabızlık

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, kusma

Seyrek: Diyare, karın ağrısı, retroperitoneal fibroz, gastrointestinal ülser, gastrointestinal kanama.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları, saç kaybı.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bacak krampları

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bitkinlik

Seyrek: Periferik ödem

Çok seyrek: Kullanımına birdenbire son verildiğinde, Nöroleptik Malign Sendromu taklit eden bir sendrom.

Post-partum fizyolojik laktasyonun inhibisyonu için GYNODEL kullanımı seyrek olarak ortaya çıkan hipertansiyon, miyokard infarktüsü, nöbetler, inme veya psişik bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (bakınız Bölüm 4.4).

### **Dürtü kontrol bozuklukları**

GYNODEL dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama hastalığı, libido artışı, hiperseksüalite, alışveriş hastalığı, aşırı yeme, kompulsif yemek yeme ortaya çıkabilir. (Bkz. Bölüm 4.4)

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### *Bulgu ve belirtiler*

Tek başına aşırı doz GYNODEL alan tüm hastalar sağ kalmıştır; bugüne kadar oral yoldan alınan maksimum tek doz, 325 mg'dır. Gözlenen belirtiler, bulantı, kusma, baş dönmesi, hipotansiyon, postural hipotansiyon, taşikardi, sersemlik, somnolans, letarji ve halüsinasyonlardır.

Kazaen GYNODEL yutan çocuk bildirimleri olmuştur. Advers olaylar olarak, kusma, somnolans ve ateş bildirilmiştir. Hastalar ya birkaç saat içerisinde kendiliğinden ya da uygun tedavi sonrası iyileşmiştir.

### *Önerilen tedavi*

Doz aşımında, aktif tıbbi kömür verilmesi önerilir ve çok yakın zamanda oral olarak GYNODEL almış olan vakalarda midenin yıkanması düşünülebilir.

Akut zehirlenmenin tedavisi semptomatiktir. Kusma ve halüsinasyon için metoklopramid kullanılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Dopamin agonistleri

Prolaktin inhibitörleri

ATC Kodu: G02CB01

Bromokriptin, bir ön hipofiz hormonu olan prolaktinin salgılanmasını inhibe ederken, diğer hipofiz hormonlarının normal düzeylerine bir etki göstermez. Buna karşılık, bromokriptin, akromegalisi olan hastalarda yüksek olan büyüme hormonu seviyesini düşürür. Bu etkileri, dopamin reseptörlerinin uyarılmasından kaynaklanmaktadır.

Prolaktin, lohusalık dönemindeki laktasyonun başlaması ve devam etmesi için gereklidir. Prolaktin salgısının diğer zamanlarda artması, patolojik laktasyona (galaktore) ve/veya ovülasyon ve menstruasyon sorunlarına neden olur.

Prolaktin salgılanmasının spesifik bir inhibitörü olan bromokriptin, prolaktin nedeniyle gelişen patolojik durumların tedavisinde olduğu gibi, fizyolojik laktasyonun önlenmesinde veya baskı altına alınmasında da kullanılabilir. Amenore ve/veya anovülasyonda (galaktoreyle birlikte veya galaktore olmaksızın) GYNODEL, adet siklüslerinin ve ovülasyonun yeniden başlamasını sağlamak amacıyla kullanılabilir.

Laktasyonun baskı altına alınması sırasında başvuru geleneksel önlemlere, örneğin alman sıvı miktarının kısıtlanmasına, GYNODEL tedavisi sırasında ihtiyaç yoktur. Ayrıca bromokriptin, uterusun lohusalık sırasındaki involüsyonunu olumsuz yönde etkilemez ve tromboembolizm riskini artırmaz.

GYNODEL'in, prolaktin salgılayan adenomaların (prolaktinoma) büyümesini durdurduğu veya boyutlarını küçülttüğü gösterilmiştir.

Akromegalisi olan hastalarda – büyüme hormonu ve prolaktin plazma düzeylerini düşürmeye ek olarak – klinik semptomlar ve glukoz toleransı üzerine yararlı etkilere sahiptir.

Bromokriptin, normal LH sekresyonu ritminin yeniden kazanılmasını sağlayarak polikistik over sendromunun klinik semptomlarını iyileştirir.

Dopaminerjik aktivitesi nedeniyle bromokriptin, endokrinolojik endikasyonlarında kullanılan dozlardan genellikle daha yüksek dozlarda, spesifik bir nigrostriatal dopamin eksikliğiyle karakterize bir hastalık olan Parkinson hastalığının tedavisinde de etkilidir. Bu hastalıkta dopamin reseptörlerinin bromokriptin tarafından uyarılması, striatumdaki nörokimyasal dengenin yeniden kurulmasını sağlayabilir.

GYNODEL klinik olarak tremorun, rijiditenin, bradikinezinin ve diğer bütün Parkinson semptomlarının, hastalığın bütün evrelerinde düzelmesini sağlar. Bu terapötik etkinlik, yıllarca devam eder (bugüne kadar, 8 yıla varabilen süreler boyunca tedavi edilen hastalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir). GYNODEL, tek başına ya da – hastalığın gerek erken, gerekse ileri evrelerinde- diğer antiparkinson ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Bromokriptinin levodopayla birlikte kullanılması, antiparkinson etkileri güçlendirerek çoğu zaman levodopa dozunun azaltılmasına olanak sağlar. GYNODEL, levodopa tedavisi altında olan, ancak terapötik cevabın azalmaya başladığı ya da anormal, istem-dışı hareketlerin (koreo-atetoid diskinezi ve/veya ağrılı distoni), doz sonu veya aç-kapa fenomeninin geliştiği hastalarda özellikle faydalıdır.

Bromokriptin, parkinson benzeri durumlarda sıklıkla gözlenen depresif semptomatolojiyi düzeltir. Bu etki, endojen veya psikojen depresyonu olan, parkinson-dışı hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarla doğrulandığı gibi bromokriptinin antidepresif doğası nedeniyledir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Bromokriptin oral uygulamadan sonra iyi absorbe edilir. Sağlıklı gönüllülere tablet verildiğinde absorpsiyon yarı-ömrü 0.2-0.5 saattir ve bromokriptinin doruk plazma düzeylerine 1-3 saatte erişilir. 5 mg'lık oral bromokriptin dozuyla elde edilen maksimum plazma konsantrasyonu  $C_{max}$  0,465 ng/ml'dir. Prolaktin-düşürücü etkisi ilaç alındıktan 1-2 saat sonra başlar, 5-10 saatte maksimum düzeye ulaşır (örneğin plazmada prolaktinde azalma %80'den fazladır) ve 8-12 saat devam eder.

### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı %96'dır. Dağılım hacmi yaklaşık olarak 27 L, plazma klerensi 132 L/saat'tir.

### Biyotransformasyon:

Bromokriptin, kompleks metabolit profilinin ve ana ilacın idrarda ve dışkıda hemen hiç mevcut olmamasının da yansıttığı gibi, karaciğerde yoğun bir şekilde ilk-geçiş metabolizmasına uğrar. CYP3A'ya yüksek afinite gösterir ve siklopeptid parçasının prolin halkasındaki hidroksilasyonlar temel metabolik yolağı oluşturur. CYP3A4 inhibitörlerinin ve/veya güçlü substratlarının bu nedenle, bromokriptin klerensini inhibe ederek plazma düzeylerinin yükselmesine yol açması beklenebilir. Bromokriptin ayrıca, CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür (hesaplanan IC50 değeri 1.69 mikromol). Ancak hastalardaki serbest bromokriptin konsantrasyonlarının düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda, klerensi CYP3A4 aracılığıyla gerçekleşen herhangi bir diğer ilacın metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelmesi beklenmez.

### Eliminasyon:

Ana ilacın plazmadan eliminasyonu bifaziktir ve terminal eliminasyon yarı-ömrü, 8-20 saat arasında değişmek üzere yaklaşık 15 saattir. Ana ilaç ve metabolitleri vücuttan neredeyse tamamen karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve dozun yalnızca %6'sı böbrekler yoluyla vücuttan atılır.

### Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Doz yanıt ilişkisi doğrusaldır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eliminasyon hızı yavaşlayabilir ve plazma düzeyleri, doz ayarlanmasını gerektirecek kadar yükselebilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Bromokriptinle klinik öncesi veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tek doz ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, mutajenisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel zarar verici etki göstermemektedir.

Klinik öncesi çalışmalardaki etkiler, sadece insanlarda maruz kalınan maksimum miktarların önemli ölçüde üzerindeki (25 kat yüksek) dozlarda gözlenmiştir. Bu da klinik kullanımdaki öneminin çok az olduğunu göstermektedir.

Klinik öncesi sıçanlardaki çalışmalarda endometriyal karsinomlar sadece yüksek dozlarda gözlenmiştir. Bunların, bromokriptinin farmakolojik aktivitesine test hayvanlarının türe-özü duyarlılığı nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kolloidal silikon dioksit,  
Mikrokristalin selüloz,  
Polivinil prolidon K-30,  
Laktoz,  
Talk,  
Magnezyum stearat,  
Mısır nişastası

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

GYNODEL, 30 tablet içeren PVC blister ambalajlardadır.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imbası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Münir Şahin İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Yunus Mah. Sanayi Cad. No:22 Kartal / İstanbul  
Tel: (0216) 306 62 60 (5 Hat)  
Fax: (0216) 353 94 26

**8. RUHSAT NUMARASI**

230/30

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.03.2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**