保乳調® 錠 2.5 公絲
(布克丁)
Parlodel® Tablets 2.5 mg
(Bromocriptine)

Dopamine 接受器刺激劑、催乳素分泌抑制劑
衛署藥製字第 030882 號

成份與劑型：
主成分：Bromocriptine mesylate
每一有割線之錠劑含 bromocriptine mesylate 2.87 毫克(相當 bromocriptine 2.5 毫克)。
賦形劑：
一錠含有賦形劑 silic acid colloidal、disodium edetate、magnesium stearate、maleic acid、maize starch dried 與 lactose。

適應症：
原發性腫瘤及藥物引起之乳漏症 、催乳素引起之月經失調及不孕症、原發性及腦炎後的帕金森氏病、催乳素有關之男性性機能減退、精子過少引起之不育症、催乳素分泌腺瘤、肢端肥大症。限用於因不得已之醫學理由須預防或抑制產後生理性泌乳之情形，例如：死胎、新生兒死亡或 HIV 感染之母親…等。本品不建議用於常規性抑制泌乳或緩解產後乳房疼痛及腫脹之症狀，此類症狀以非藥物方式(例如：支撐乳房、冰敷)及/或簡單之止痛藥即可充分緩解。

用法用量：本藥須由醫師處方使用。
Parlodel 應隨餐服用
催乳素引起的月經失調，女性不孕症
每次服用 1.25 毫克(半錠)，每天 2 - 3 次。若效果不顯著時可緩慢增加其劑量至每次服用 2.5 毫克，每天 2 - 3 次，一直服用至經期恢復正常或恢復排卵。如有需要可繼續治療數個月經週期以防其復發。
男性性腺機能減退
1.25 毫克(半錠)，每天 2 - 3 次。緩慢增加其劑量至每天 5 - 10 毫克。
催乳素分泌腺瘤
每次服用 1.25 毫克(半錠)，每天 2 - 3 次，逐漸增加至足以抑制過多的催乳素濃度。
肢端肥大症
初劑量 1.25 毫克(半錠)，每天 2 - 3 次，視臨床反應及副作用逐漸增加至每天 10 或 20 毫克。
因不得已之醫學理由須預防或抑制產後生理性泌乳
第一天於早晚服用半錠，第二天起一天二次，每次一錠連續 14 天。為預防產後泌乳，應於產後儘早開始服用。停藥後二至三天內偶有少量的泌乳，再以同劑量服用一周即可停止此現象。
帕金森氏病
為了得到最佳耐受性，治療時應從低劑量開始，第一星期每天 12.5 mg (半顆)於晚上服用。為了維持 Parlodel 最低有效劑量，應該根據患者的治療反應慢慢調整劑量。每天的劑量應逐漸增加，每一星期每天的劑量應增加 12.5 mg。分成二次或三次服用，在 6 至 8 星期達到最充份的治療反應，否則，每一星期的每天劑量應增加 2.5 mg。Parlodel 於單獨或合併使用時，其劑量範圍一般是 10 - 40 mg 對某些患者，劑量可能需要更高。再調整劑量階段，一旦不良反應發生，則減少其每天劑量，維持此劑量至少一個星期，假使不良反應消失，則劑量可以再慢慢增加。使用 levodopa 發生運動障礙的患者，再加入 Parlodel 之前需先把 levodopa 的劑量減少。當得到滿意的治療效果時，則可以逐步減少 levodopa 用量，在某些患者，levodopa 甚至可完全停掉。

禁忌症：
對 Parlodel 的任何成份(參看成份與劑型及賦形劑一節)或其他麥角鹼過敏者。
本品禁用於未控制之高血壓、懷孕期高血壓(包括子癇- eclampsia、妊娠毒血症-pre-eclampsia、妊娠高血壓- pregnancy-induced hypertension)、分娩後及產褥期高血壓患者。具冠狀動脈疾病或其他嚴重心臟血管疾病病史，或具嚴重精神疾病之症狀或病史者，禁用本品於抑制泌乳或其他非危及生命之適應症。

警告與注意事項：
一般情況：
若非伴隨有高催乳素之婦女以 Parlodel 治療，應使用解除症狀之最低有效劑量，以避免抑制血漿中之催乳素低於正常值的可能性，而導致黃體功能損害。
胃腸道
少數病例有胃腸出血及胃潰瘍的報告，若發生時應停用 Parlodel。證實為胃潰瘍或為具此病史之病患，接受治療時應嚴密監看。
駕駛與操作機械
特別是治療最初數天偶有低血壓反應發生而減低警覺性，因此對於駕駛或操作機械需特別小心。
特別是患有帕金森氏病的病患，使用 Parlodel 曾會伴隨有昏昏欲睡的情況，與突然開始睡著的事件。罕有報告於日常活動期間突然開始睡著，於有些病例缺乏注意或警告徵兆。必須告知病患這些情況且建議於 bromocriptine 治療期間不要駕駛或操作機械。甚至需考慮減少劑量或終止治療。
纖維化現象
以 Parlodel 治療(尤其是長期高劑量治療)的病患，偶有胸腔及心包積液及胸膜與肺纖維化及縮窄性心包炎的報告。若有無法解釋的胸肺不適，應徹底檢查並仔細考慮中斷 Parlodel 的治療。
少數接受 Parlodel 治療(尤其是長期高劑量治療)的病患，曾報告有腹膜後纖維化現象，為確保於早期可復原階段發現此腹膜後纖維化現象，建議注意於此階段的徵候(如：背痛、下肢浮腫、腎功能損壞)。若診斷或懷疑有腹膜後纖維化病變，應停用 Parlodel。
衝動控制障礙
應定期監測病患是否發生衝動控制障礙。
病患及照護者應瞭解接受 dopamine 刺激劑(包括 Parlodel)治療的病患可能出現衝動控制障礙的行為症狀，包括病態性賭癮、性慾升高、性慾亢進、強迫性購物、暴食和強迫進食。若發生此類症狀，應考慮調降劑量/緩慢停藥(tapered discontinuation)。
使用於產後婦女
使用含 bromocriptine 成分藥品抑制泌乳之產後婦女中，曾有罕見之通報案例發生嚴重不良事件，包括：高血壓、心肌梗塞、癲癇發作、中風或精神疾病。有些病患於癲癇發作或中風發生前曾有嚴重之頭痛及/或短暫之視覺障礙。服藥期間須小心監測患者之血壓，特別是開始治療時之最初幾天。若病人出現高血壓、胸痛、嚴重、惡化或無法緩解之頭痛(不論是否伴隨視覺障礙)或中樞神經系統中毒之症狀，應立即停藥並評估病人之狀況。
近期服用或併用改變血壓的藥物，如：擬交感神經類或麥角鹼類包括 ergotamine 或 methylergometrine 之血管收縮劑的病患須特別小心，不建議於產褥期併用這些藥物。
使用於催乳素分泌腺瘤之病患：
因患腦下垂體巨腺瘤之病患可能亦伴隨有因壓迫或破壞腦下垂體組織而導致的腦下垂體低下，使用 Parlodel 之前應先完整的評估腦下垂體功能及設立適當的替代療法。當病人患有續發性的副腎功能不全，則必須以類固醇替代治療。
於患腦下垂體巨腺瘤之病患應小心監測腫瘤大小的發展，且若證實腫瘤已擴大應考慮進行手術。若於腺瘤的病患服用 Parlodel 後懷孕，則需小心觀察。催乳素分泌腺瘤於懷孕期可能會擴大。以 Parlodel 治療此類病患，通常會使腫瘤縮小，且可快速改善視野上的缺點。於壓迫到眼睛或其他頭蓋神經的嚴重病例，可能需緊急施行腦下垂體的手術。
已知視野不良是巨催乳素分泌腺瘤的併發症，以 Parlodel 有效的治療可降低過高的高催乳素血症，且通常可緩解視野不良。然而於些許病患雖然催乳素濃度已正常且腫瘤已縮小，亦可能會因牽引交叉視神經至目前部份騰空的腦室而隨繼發展成視野二度惡化。於這些病例，減少 bromocriptine 的劑量使催乳素有些許上升且腫瘤再度擴大，可能改善視野障礙的情況。因此建議監測巨催乳素分泌腺瘤病人的視野以早期確認是因交叉視神經脫位及適應藥物劑量所致之視野的二度缺損。在一些患有催乳素分泌腺瘤而接受 Parlodel 治療的病患中，曾觀察到腦脊液鼻漏的情形。現有資料顯示這可能是因侵犯性腫瘤縮小所造成。
兒童與青少年(7 歲至 17 歲)
針對 7 歲以上兒童，目前僅於催乳素之腦下垂體腺瘤及肢端肥大症這兩種適應症中確立 bromocriptine 的安全性與療效資料。Bromocriptine 用於未滿 7 歲的兒童時，僅有零星的資料。然而，其他通報的臨床經驗中(包括上市後不良事件通報)，並未發現在成人與青少年或兒童中的耐受性有所不同。儘管在使用 Parlodel 的兒童病患中並未觀察到不良反應概況有所變化，但無法排除某些年幼患者可能對藥物更為敏感的可能性。建議在兒童病患中進行劑量調整時應小心謹慎。
老年人(65 歲以上)
Parlodel 臨床試驗中納入的 65 歲以上病患人數不足，無法判定老年人與年輕受試者的反應是否不同。然而，其他通報的臨床經驗中(包括上市後不良事件通報)，並未發現在老年人與年輕病患中的反應或耐受性有所不同。
儘管在使用 Parlodel 的老年病患中並未觀察到療效或不良反應概況有所變化，但無法排除某些老年病患可能對藥物更為敏感的可能性。一般而言，選擇適用於老年病患的劑量時應小心謹慎；為考量此族群較常出現的肝、腎或心臟功能衰退，以及伴隨疾病或其他藥物治療，通常會從較低的劑量開始。

交互作用：
所觀察到、須列入考量的交互作用
CYP3A4 的受質/抑制劑
Bromocriptine 同時為 CYP3A4 的受質與抑制劑(請參看藥物動力學一節)。因此，在併用屬於此酵素之強效抑制劑及/或受質(azole antimycotics、人類免疫缺乏病毒[HIV]蛋白酶抑制劑)的藥物時應小心謹慎。併用 erythromycin 或 josamycin 等 macrolide 類抗生素併用時，已證實會使 bromocriptine 的血漿濃度升高。肢端肥大症病患接受 bromocriptine 和 octreotide 的合併治療時，曾使 bromocriptine 的血漿濃度升高。
擬交感神經類藥物：
與擬交感神經類藥物(如 phenylpropanolamine 與 bromocriptine)併用可能導致低血壓及嚴重的頭痛。
Sumatriptan：
與 sumatriptan 併用可能因藥物效果加成而導致有血管痙攣反應的風險。
麥角鹼：
與此類藥物併用可能增加 dopamine 刺激劑的活性，而導致 dopaminergic 的副作用，例如頭痛、噁心、嘔吐。
Dopamine 接受器拮抗劑
由於 Parlodel 係透過刺激中樞 dopamine 接受器產生療效，如抗精神病藥物(phenothiazines、butyrophenones 和 thioxanthenes)等 dopamine 拮抗劑以及 metoclopramide 和 domperidone 均可能會降低其活性。
酒精
酒精會降低 Parlodel 的耐受度。

懷孕及授乳：
育齡女性
Parlodel 治療可能會回復生殖能力。因此，應指示不想受孕的育齡女性採行可靠的避孕方法。
懷孕
欲懷孕之病患，一旦證實懷孕，除非因醫療上的原因需繼續治療外，Parodel 與其他藥物相同，應停止使用。在此情況下停用 Parlodel 並不會增加流產率。
臨床經驗顯示於懷孕期間服用 Parlodel 並不會影響懷孕過程或結果。
若患有腦下垂體腺瘤患者懷孕，且停止使用 Parlodel，則必須於懷孕期間嚴密觀察。催乳素分泌腺瘤有明顯擴大的症狀時，如頭痛、視野缺損，應重新調整 Parlodel 的治療或手術之適當性。
授乳
因 Parlodel 會抑制泌乳，若選擇以母乳授乳則不宜使用 Parlodel。

藥物不良反應：
以下 Parlodel 之藥物不良反應係來自於多個來源，包括臨床試驗及上市後經驗（依據自發性通報病例與文獻個案）(表 1)，依 MedDRA 的系統器官分類列出。於每個系統器官類別，依不良反應發生的頻率排序，首先列出的是最常發生的不良反應。每個頻率分組的不良反應，依嚴重度遞減來列出。此外，每個不良反應發生頻率依下列的定義來分類(CIOMS III)：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100，<1/10)、少見(≥ 1/1,000，<1/100)、罕見(≥ 1/10,000，< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)及未知。

表 1　藥物不良反應

精神性異常	
少見：	錯亂、精神運動性興奮、幻想。
罕見：	精神疾患、失眠。
未知：	衝動控制障礙*
神經系統異常	
常見：	頭痛、昏睡感、頭暈。
少見：	運動不能。
罕見：	感覺異常。
極罕見：	突然睡著。
眼睛異常	
罕見：	視覺障礙、視覺模糊。
耳朵及內耳迷路異常	
罕見：	耳鳴。
心臟異常	
罕見：	心包積液、縮窄性心包炎、心搏過速、心搏徐緩、心律不整。
極罕見：	心瓣膜纖維化。
血管異常	
少見：	低血壓、姿勢性低血壓(極罕見的情況下曾導致暈厥)。
極罕見：	由寒冷引起的可逆性手指腳趾蒼白(特別是曾患有雷諾氏病症者)。
呼吸、胸部與縱膈異常	
常見：	鼻塞。
罕見：	胸腔積液、肋膜纖維化、肋膜炎、肺纖維化、呼吸困難。
胃腸道異常	
常見：	噁心、便秘、嘔吐。
少見：	口乾。
罕見：	腹瀉、腹痛、後腹腔纖維化(retroperitoneal fibrosis)、胃腸道潰瘍、胃腸道出血。
皮膚和皮下組織異常	
少見：	過敏性皮膚炎、掉髮。
肌肉骨骼及結締組織異常	
少見：	肌肉痙攣。
全身性異常和用藥部位症狀	
少見：	疲倦。
罕見：	周邊水腫。
極罕見：	Parlodel 突然停藥時，曾出現與抗精神病藥物惡性症候群類似的症候群。

*衝動控制障礙
以dopamine刺激劑(包括Parlodel)治療的病患，曾有病態性賭癮、性慾升高及性慾亢進、強迫性購物、暴食和強迫進食的通報(參看警告與注意事項)。
使用 Parlodel 以抑制產後生理上的泌乳罕有伴隨有高血壓，心肌梗塞，發作、休克或精神異常(參看警告與注意事項)。

藥物過量：
症狀
藥物過量所觀察到的症狀為噁心、嘔吐、暈眩、低血壓、姿勢性低血壓、心搏過速、昏睡感、嗜睡、昏睡、幻想。
過去曾有兒童誤食 Parlodel 的零星通報。不良事件通報包括嘔吐、昏昏欲睡及發燒。病患會於數小時後自行復原，或於適當處置後恢復。
過量處置
在過量的情況中，建議給予活性炭治療；若是於服下後立刻進行治療，則可考慮洗胃。
對急性中毒的患者以症狀療法處理。

藥理學：
Parlodel 抑制腦下垂體前葉賀爾蒙催乳素之分泌，但並不影響其他腦下垂體前葉賀爾蒙。但對肢端肥大症病人 Parlodel 能降低其過高的生長激素濃度，這些作用皆是因為刺激 dopamine 接受器。產褥期的催乳素為產後泌乳之開始及維持所必須。但在哺乳期外，催乳素分泌過多時會引起病理性之泌乳(乳漏症)，通常併發排卵障礙及/或月經失調。
由於 Parlodel 為專一的催乳素分泌抑制劑，可用於因催乳素引起的各種病理性症狀。對併有月經閉止及無排卵之(有/無乳漏症)病人，Parlodel 可使其排卵及月經週期正常化。
服用 Parlodel 並不需採取於泌乳期傳統抑制泌乳的方法，如限制液體的攝取。且 Parlodel 並不會使產後子宮收縮的回復不良亦不會增加血栓栓塞的危險。
Parlodel 已被證明可抑制或縮小催乳素之腦下垂體腺瘤(prolactinomas)。
於肢端肥大症病人，Parlodel 不但能降低其生長激素及催乳素血中濃度，也能改善臨床上之症狀及對葡萄糖的耐受度。
Parlodel 重新使 LH 的分泌恢復正常，改善了多囊性卵巢症候群的臨床狀況。
因其 dopaminergic 的活性，Parlodel 通常用高於治療內分泌性適應症的劑量，可有效治療因特定的 nigrostriatal dopamine 缺乏之帕金森氏病。於此情況被 Parlodel 刺激的 dopamine 接受器可儲存此神經化學平衡於紋狀體。
臨床上 Parlodel 改善顫抖、僵直、運動徐緩及其他於帕金森氏病各時期的症狀。
通常治療的有效性持續 1 年以上(目前有治療達 8 年的病患維持良好效果的報告)。
Parlodel 可用於早期及發展期，單獨給予或併用其他抗帕金森氏病藥物。與 levodopa 併用治療會加強抗帕金森氏病作用，通常可能需降低levodopa的劑量。於使用levodopa治療而其治療反應減弱或併發有如不正常不隨意肌的跳動(Choreoathetoid dyskinesin 及/或 painful dystonia)、劑量終結衰退與"on-off"現象 Parlodel 可提供特別的效果。
Parlodel 改善抑鬱的症狀學常可於帕金森氏病上觀察到，其先天的抗憂鬱特性已經由具內因性或心理因素之非帕金森氏病病患的控制研究上證實。

藥物動力學：
吸收
Parlodel 經口投與後吸收良好。由健康的自願者服用後，其吸收的半衰期為 0.2 至 0.5 小時，血中最高濃度為 1 至 3 小時後到達。口服投予 5mg bromocriptine，最高血中濃度為 0.465ng/ml。於服用 1 至 2 小時便開始降催乳素之效果，在 5 至 10 小時內即可降低血漿中超過 80%的催乳素，而在 8 至 12 小時內即可達到最高作用。
投與單一劑量 SRO 膠囊的生體可用率相對於一般膠囊較高於 90%。於穩定狀態下，其生體可用率會些微降低(約為 80%)，但並不會降低治療的效力。
食物影響
食物可能會使標準 bromocriptine 錠劑/膠囊的吸收速率(C_{max})降低 10 至 40%。然而，標準錠劑/膠囊的生體可用率(AUC)不會受到顯著的影響。食物對於緩釋型(modified release) bromocriptine 的吸收速率與吸收程度並無影響 。整體而言，食物對 Parlodel 及 Parlodel SRO 劑型並無臨床顯著的影響。
分佈
血漿蛋白結合率達 96%。
生體轉化/代謝
Bromocriptine 在肝臟中進行完整的首渡生體轉化(first-pass biotransformation)，其表現為複雜的代謝產物概況，以及尿液和糞便中幾乎完全無原藥。該藥物對 CYP3A 表現出高度的親合力，且在環肽部分(cyclopeptide moiety)中脯胺酸環(proline ring)上的羥基化作用(hydroxylations)即為其主要的代謝路徑。因此，或可預期 CYP3A4 的抑制劑及/或強效受質會抑制 bromocriptine 的清除，而使濃度升高。Bromocriptine 亦為 CYP3A4 的強效抑制劑，計算出的半抑制濃度(IC50)數值為 1.69 μM。然而，由於在病患中游離 bromocriptine 的療效濃度很低，不應預期第二種由 CYP3A4 媒介清除的藥物會出現顯著的代謝變化。
排除
其原形藥於血漿中的排泄為兩段式，其半衰期為 15 小時(範圍 8 至 20 小時)，原形藥及其代謝物幾乎經由肝臟完全排除，只有 6%是經腎臟排除。
特殊族群
老人
尚未評估過年齡對 bromocriptine 及其代謝產物之藥物動力學的影響。
肝功能不全
於肝功能不全病患，會延長排除的速度且可能會增加血漿的濃度。
腎功能不全
尚未評估過腎功能對 bromocriptine 藥物動力學的影響。原形藥及代謝產物幾乎完全經由肝臟排除，僅有約 6%由腎臟清除。因此，對腎功能不全病患產生影響的可能性較低。

臨床試驗：
Parlodel 為上市多年的藥品，並無近期進行的臨床試驗。

臨床前安全性資料：
根據過往針對安全性藥理學、單一劑量和重覆劑量毒性、基因毒性、誘變性及致癌可能性，或生殖毒性所做的各項常規試驗，Parlodel (bromocriptine)的前臨床試驗資料顯示對人體不具特殊危險性。
在前臨床試驗中，只有在暴露量明顯超過最大人體暴露量時才會觀察到影響，顯示與臨床上使用的關聯性很低。
在前臨床大鼠試驗中，只有在高劑量下才觀察到子宮癌。此反應經認定為測試動物對 bromocriptine 藥理活性特有的物種敏感性。

配合性：
不適用。

貯存：
錠劑：不可超過 25℃，避光貯存。
藥品超過印於外盒之有效期限請勿使用。
本品應置於孩童觸及不到處。

包裝：
2 - 1000 粒鋁箔盒裝。

委託者：
台灣諾華股份有限公司委託

製造廠：
聯亞藥業股份有限公司新竹廠製造
新竹縣湖口鄉中興村光復北路 45 號

Information issued: 07-Jan-2013, TFDA 03-Aug-2015
TWI-010915

NOVARTIS