

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**BROMOCRIPTINE**

Comprimés de mésylate de bromocriptine

Comprimés, 2,5 mg, voie orale

Capsules de mésylate de bromocriptine

Capsules, 5 mg, voie orale

USP

Code ATC : G02CB01

Inhibiteur de la prolactine

Suppresseur de l'hormone de croissance dans l'acromégalie
Médicament adjuvant pour le traitement de la maladie de Parkinson

AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date de l'homologation initiale :
5 septembre 2012

Date de révision :
16 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256286

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications, 1.2 Personnes âgées	2022-02
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2022-02

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	12
8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	13

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.2	Études de biodisponibilité comparative	18
15	MICROBIOLOGIE.....	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine) est indiqué dans les cas suivants :

- Galactorrhée accompagnée ou non d'une aménorrhée due à une hyperprolactinémie;
- Troubles menstruels et infertilité dépendants de la prolactine (par exemple : aménorrhée secondaire, insuffisance ovulatoire et courte phase lutéale);
- Adénomes qui sécrètent de la prolactine : pour traiter des macroadénomes inopérables ou pour en faciliter le retrait avant une intervention chirurgicale, et comme solution de rechange à l'intervention chirurgicale chez les patients atteints de microadénomes;
- Hypogonadisme masculin dépendant de la prolactine;
- Acromégalie : le traitement de première intention de cette affection est l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie – BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine) peut être un traitement d'appoint utile à un tel traitement et peut être utilisé en monothérapie dans des cas particuliers;
- Maladie de Parkinson : BROMOCRIPTINE est efficace lorsqu'il est utilisé comme traitement d'appoint à la lévodopa dans la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson. Utilisée en concomitance avec la lévodopa, la bromocriptine facilite l'utilisation de doses de lévodopa moins élevées au début de la maladie et atténue le taux d'augmentation des doses de lévodopa dans son utilisation à long terme. De cette manière, le risque de complications à long terme telles que les dyskinésies marquées ou l'échec en fin de dose peut être réduit.

1.1 Enfants

Enfants : D'après les données présentées que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de BROMOCRIPTINE n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'utilisation chez les enfants. Voir [5 SURDOSE](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'expérience thérapeutique au sein de cette population est limitée. Par conséquent, BROMOCRIPTINE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

BROMOCRIPTINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une sensibilité aux alcaloïdes de l'ergot ou à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Chez les patientes qui présentent une hypertension non maîtrisée liée à la grossesse.
- Chez les patientes qui ont des antécédents de toxémie de la grossesse.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine) doit toujours être pris avec de la nourriture. Pour établir la tolérance, la première dose de 1,25 à 2,5 mg ($\frac{1}{2}$ à 1 comprimé), selon l'indication, doit être administrée au coucher avec de la nourriture. Prière de consulter les recommandations posologiques détaillées pour chaque indication.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Galactorrhée accompagnée ou non d'une aménorrhée due à une hyperprolactinémie

De 1,25 à 2,5 mg ($\frac{1}{2}$ à 1 comprimé) au coucher avec de la nourriture pour établir la tolérance; augmenter graduellement la dose après 2 à 3 jours à 2,5 mg (1 comprimé) deux fois par jour avec les repas. Au besoin, on peut augmenter la dose à 2,5 mg trois fois par jour. Continuer le traitement jusqu'à ce que la sécrétion de lait ait complètement cessé ou, dans le cas d'un dysfonctionnement menstruel, jusqu'à ce que le cycle menstruel revienne à la normale.

Troubles menstruels et infertilité dépendants de la prolactine

De 1,25 à 2,5 mg ($\frac{1}{2}$ à 1 comprimé) au coucher avec de la nourriture pour établir la tolérance. Augmenter graduellement la dose après 2 à 3 jours à un comprimé deux fois par jour avec les repas. Au besoin, on peut augmenter la dose à 2,5 mg trois fois par jour.

Adénomes qui sécrètent de la prolactine

1,25 mg ($\frac{1}{2}$ comprimé) 2 ou 3 fois par jour, avec augmentation graduelle (dose d'entretien moyenne : de 5 à 7,5 mg par jour). Si nécessaire pour maintenir une suppression adéquate du taux plasmatique de prolactine, la dose peut être augmentée graduellement sur une période de plusieurs semaines à une dose de 10 à 20 mg (4 à 8 comprimés ou 2 à 4 capsules) par jour avec les repas.

Hypogonadisme masculin dépendant de la prolactine

De 1,25 à 2,5 mg ($\frac{1}{2}$ à 1 comprimé) au coucher pour établir la tolérance. Augmenter graduellement la dose après 2 à 3 jours à 2,5 mg deux fois par jour avec les repas ou plus, au besoin, jusqu'à 2,5 mg trois fois par jour avec les repas.

Acromégalie

De 1,25 à 2,5 mg ($\frac{1}{2}$ à 1 comprimé) au coucher avec de la nourriture pour établir la tolérance, en augmentant graduellement la dose sur une période de 2 à 4 semaines à une dose de 10 mg à 20 mg (4 à 8 comprimés ou 2 à 4 capsules) par jour avec les repas, selon la réponse clinique. Une dose quotidienne de 20 mg doit être prise en quatre doses égales.

Pour plus de commodité et après l'ajustement posologique initial, certains patients peuvent utiliser les capsules de 5 mg pour le traitement d'entretien.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg (8 comprimés de 2,5 mg ou quatre capsules de 5 mg). En cas d'effets indésirables graves ou persistants, la dose doit être réduite à 1,25 mg ($\frac{1}{2}$ comprimé) et augmentée graduellement à nouveau jusqu'à la dose recommandée. Si les réactions telles que la nausée, les vomissements, les vertiges ou les maux de tête continuent d'être graves, il faut cesser le traitement par BROMOCRIPTINE.

Maladie de Parkinson

BROMOCRIPTINE devrait être ajouté au traitement par la lévodopa. Il est souhaitable de combiner une augmentation lente de la dose de bromocriptine avec une réduction concomitante, limitée et graduelle de la dose de lévodopa. La posologie de BROMOCRIPTINE doit être personnalisée. La dose initiale est de 1,25 mg (½ comprimé) au coucher pour établir la tolérance. Par la suite, la dose recommandée est de 2,5 mg par jour en deux doses distinctes, avec les repas.

On peut augmenter la dose au besoin en ajoutant 2,5 mg de plus par jour, une fois toutes les 2 à 4 semaines, en 2 ou 3 doses distinctes avec les repas. La dose quotidienne maximale recommandée est de 40 mg. Il est recommandé d'effectuer des évaluations cliniques pendant l'ajustement posologique pour s'assurer que la dose efficace la plus faible est utilisée. Lorsque les niveaux de dose le permettent, l'utilisation de la capsule de 5 mg peut être plus commode pour de nombreux patients.

Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, lui demander de la prendre dès qu'il s'en souvient. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSE

Plusieurs cas de surdosage aigu ont été signalés avec la bromocriptine chez les enfants et les adultes. Aucune réaction potentiellement mortelle n'est survenue.

Les symptômes signalés pourraient être dus à une surstimulation des récepteurs dopaminergiques : nausée, vomissements, étourdissements, somnolence, hypotension, transpiration et hallucinations. La prise en charge de l'intoxication aiguë est très symptomatique. On doit surveiller le système cardiovasculaire. On peut se servir du métoclopramide pour antagoniser les vomissements et les hallucinations chez les patients qui ont pris des doses élevées.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1. Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé 2,5 mg de mésylate de bromocriptine	Croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.
orale	capsule 5 mg de mésylate de	Amidon de maïs, monohydrate de lactose, acide stéarique et talc.

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
	bromocriptine	Chaque enveloppe de capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : encre pharmaceutique noire, gélatine, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. L'encre pharmaceutique noire contient les ingrédients suivants : laque d'aluminium jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, laque d'aluminium carmin d'indigo, rouge FD&C n° 40, oxyde de fer noir, propylène glycol et gomme laque.

Chaque comprimé blanc, ovale, plat, à bords biseautés et doté d'un côté courbé et d'un côté plat, portant une rainure et l'inscription « 2.5 » à droite sur le côté courbé et aucune inscription sur le côté plat, contient 2,5 mg de bromocriptine (sous forme de mésylate). Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Chaque capsule de gélatine dure composée d'un corps opaque blanc et d'un capuchon opaque caramel, portant l'inscription « 5 » et remplie d'une poudre blanche, contient 5 mg de bromocriptine (sous forme de mésylate). Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme tous les médicaments, BROMOCRIPTINE doit être gardé hors de la portée des enfants.

À ce jour, sept (7) cas de fibrose rétropéritonéale ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant un traitement à long terme (de 15 mois à 10 ans) par la bromocriptine à des doses quotidiennes supérieures à 30 mg. Pour reconnaître la fibrose rétropéritonéale à un stade précoce et réversible, il est recommandé de rechercher ses manifestations (p. ex. : maux de dos, œdème des membres inférieurs, insuffisance rénale) dans cette catégorie de patients. On doit cesser le traitement par BROMOCRIPTINE immédiatement si on diagnostique des modifications fibreuses du rétropéritoine ou si on en soupçonne.

Appareil cardiovasculaire

On doit porter une attention particulière aux patients qui ont récemment reçu d'autres médicaments qui peuvent modifier leur tension artérielle.

BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine) peut provoquer une hypotension, principalement orthostatique; il est conseillé de surveiller périodiquement la tension artérielle, particulièrement pendant les premiers jours du traitement.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre BROMOCRIPTINE en concomitance avec des phénothiazines ou avec d'autres médicaments reconnus pour abaisser la tension artérielle. La posologie doit être ajustée en conséquence. Voir [10.2 Pharmacodynamie, Effets sur l'appareil cardiovasculaire](#).

Bien qu'aucune donnée probante concluante ne démontre des interactions entre la bromocriptine et d'autres dérivés de l'ergot de seigle, il n'est pas recommandé d'administrer BROMOCRIPTINE en concomitance avec tout médicament pouvant avoir des effets vasoconstricteurs.

Une hypotension symptomatique peut survenir; par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de BROMOCRIPTINE, en particulier chez les patients qui prennent un antihypertenseur.

Dépendance et tolérance

Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par la bromocriptine. Chez certains patients, l'utilisation concomitante de bromocriptine et d'alcool a entraîné une intolérance à l'alcool et une augmentation de la gravité et de l'incidence des effets indésirables possibles de la bromocriptine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Chez certains patients, des étourdissements (vertiges) peuvent survenir avec la bromocriptine; on doit donc mettre les patients doivent en garde contre les activités qui exigent des réactions rapides et précises, comme la conduite d'une automobile ou l'utilisation de machinerie dangereuse, jusqu'à ce que leur réaction ait été déterminée.

Endocrinologie et métabolisme

Chez les femmes présentant une galactorrhée non puerpérale, la réduction des taux de prolactine peut entraîner la reprise de menstruations normales. Après l'arrêt du traitement, la galactorrhée réapparaît chez certaines patientes et entraîne une suspicion d'adénomes hypophysaires; on recommande une enquête complète dans des unités spécialisées pour identifier ces patients.

Le traitement par BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine) peut efficacement réduire les taux de prolactine chez les patients atteints de tumeurs de l'hypophyse, mais n'écarte pas la nécessité d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale, le cas échéant.

Appareil gastro-intestinal

Des cas d'hémorragie gastro-intestinale ont été signalés occasionnellement chez des patients atteints d'acromégalie, tant chez ceux traités par la bromocriptine que chez ceux qui ont reçu un autre médicament ou aucun médicament. Jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, les patients atteints d'acromégalie ayant des antécédents ou présentant des signes d'ulcère gastroduodéal devraient de préférence recevoir un autre traitement. Si la bromocriptine doit être utilisée chez de tels patients, il faut leur demander de signaler sans délai toute réaction gastro-intestinale.

La bromocriptine doit toujours être prise avec de la nourriture. Dans les cas où des effets indésirables, tels que des nausées, des vomissements et des vertiges, sont graves ou persistants, la dose thérapeutique de BROMOCRIPTINE doit être réduite à la moitié d'un comprimé par jour (1,25 mg) et ramenée graduellement à la dose recommandée. La dompéridone, un antagoniste de la dopamine, peut être utile pour maîtriser les effets secondaires gastro-intestinaux graves chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui prennent de la bromocriptine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de la bromocriptine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande de procéder à des évaluations périodiques des fonctions hépatiques, hématopoïétiques, cardiovasculaires et rénales.

Système nerveux

Maladie de Parkinson : L'utilisation de BROMOCRIPTINE, particulièrement à doses élevées, peut être associée à une confusion mentale et à des perturbations mentales. Comme les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent manifester différents degrés de démence, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite de tels patients par la bromocriptine.

Administré seul ou en concomitance avec la lévodopa, BROMOCRIPTINE peut provoquer des hallucinations visuelles ou auditives. Ces cas disparaissent généralement avec une réduction de la dose, mais il faudra peut-être arrêter le traitement par la bromocriptine dans certains cas. Dans de rares cas, après l'administration de doses élevées, les hallucinations ont persisté pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par la bromocriptine. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre BROMOCRIPTINE à des patients qui ont déjà subi un infarctus du myocarde, surtout s'ils présentent une arythmie auriculaire, nodale ou ventriculaire résiduelle.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité de la bromocriptine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une maladie rénale grave.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• **Fertilité**

Chez les patientes traitées par BROMOCRIPTINE pour une galactorrhée, une aménorrhée induite par la prolactine, des troubles menstruels ou une acromégalie, l'infertilité peut être neutralisée par la restauration des menstruations et de l'ovulation normales. Les femmes qui ne souhaitent pas concevoir d'enfant doivent donc utiliser une méthode de contraception fiable. Comme une grossesse peut survenir avant le début des menstruations, il est recommandé de faire un test de grossesse au moins toutes les quatre semaines pendant la période d'aménorrhée et, une fois que les menstruations ont repris, chaque fois qu'une patiente n'a pas ses menstruations.

Il a été démontré que le traitement par la bromocriptine est efficace dans la prise en charge à court terme de l'aménorrhée ou de la galactorrhée. Nous n'avons pas de données sur l'innocuité ou l'efficacité de son utilisation dans le cadre d'une posologie continue à long terme pour cette indication ou chez les patientes ayant reçu plusieurs cycles de traitement après une récurrence d'aménorrhée ou de galactorrhée suivant le traitement initial. Les taux de récurrence sont apparemment très élevés, allant de 70 à 80 %.

Effets respiratoires

Le traitement à long terme (de 6 à 36 mois) par la bromocriptine à des doses allant de 20 à 100 mg/jour a été associé à des infiltrats pulmonaires, à un épanchement pleural et à un épaississement de la plèvre chez quelques patients. Dans ces cas, où le traitement par la bromocriptine a été interrompu, les changements sont lentement revenus à la normale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de BROMOCRIPTINE est contre-indiquée chez les patientes atteintes d'hypertension non maîtrisée ou de toxémie liées à la grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Chez les patientes qui reçoivent BROMOCRIPTINE, il faut effectuer une vérification immunologique pour confirmer une conception soupçonnée dès que possible et arrêter le traitement, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits possibles pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus. Dans tous les cas, la patiente doit être surveillée de près tout au long de la grossesse pour déceler tout signe ou symptôme susceptible de se manifester si une tumeur qui sécrète de la prolactine n'ayant pas été détectée auparavant grossit.

Dans des études menées chez des humains avec la bromocriptine, 1 410 grossesses ont été signalées; elles ont donné 1 236 nourrissons vivants et 5 mort-nés chez des femmes qui avaient pris de la bromocriptine au début de leur grossesse.

Parmi les 1 241 nourrissons, 43 cas (31 cas d'anomalie peu importante et 12 cas d'anomalie importante) d'anomalies congénitales ont été signalés. L'incidence (3,46 %) et le type de malformation congénitale et l'incidence d'avortements spontanés (11,13 %) dans ce groupe de grossesses ne dépassent pas ceux généralement signalés dans la population en général.

Les patientes qui présentent une augmentation prononcée du volume de la selle turcique ou une anomalie du champ visuel doivent, en première instance, être traitées par intervention chirurgicale ou radiothérapie. Si une grossesse survient en présence d'un microadénome hypophysaire, il faut absolument assurer une surveillance étroite tout au long de la grossesse. Cela comprend la vérification régulière des champs visuels.

De petits adénomes qui sécrètent de la prolactine et qui n'ont pas été détectés auparavant peuvent rapidement augmenter de taille pendant la grossesse. Une compression du nerf optique peut se produire et une intervention chirurgicale d'urgence à l'hypophyse ou d'autres mesures appropriées peuvent être nécessaires.

7.1.2 Allaitement

L'utilisation de BROMOCRIPTINE n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent, car son ingrédient actif, la bromocriptine, inhibe la lactation. Voir [10.2 Pharmacodynamie, Effets sur le système endocrinien](#).

Chez des femmes en post-partum traitées par le mésylate de bromocriptine, certains événements indésirables graves rares (environ 1 personne sur 100 000) ont été signalés. Ces événements comprennent l'hypertension, les perturbations visuelles, l'infarctus du myocarde, les crises convulsives et les AVC ou les troubles mentaux. Chez certaines patientes, les crises convulsives ou l'AVC avaient été précédés de céphalées ou de perturbations visuelles graves. Le lien de causalité entre ces événements et le médicament est incertain.

7.1.3 Enfants

Enfants : D'après les données déposées que Santé Canada a examinées, l'innocuité et l'efficacité de BROMOCRIPTINE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants. Voir [5 SURDOSE](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'expérience thérapeutique au sein de cette population est limitée. Par conséquent, BROMOCRIPTINE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont la nausée, les vomissements, les céphalées et les effets secondaires gastro-intestinaux tels que les douleurs abdominales, la diarrhée et la constipation. Tous ces effets peuvent être réduits, voire évités, en donnant de petites doses initiales de bromocriptine et en prenant le médicament avec de la nourriture.

Une hypotension orthostatique peut, en de rares occasions, entraîner des évanouissements. De plus, des syndromes apparentés à l'état de choc ont été signalés chez des patients sensibles. Cet effet est plus susceptible de se manifester au cours des premiers jours de traitement par BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine).

On peut atténuer la survenue d'effets indésirables en réduisant temporairement la dose à 1,25 mg deux ou trois fois par jour.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination et l'approximation des taux de réactions indésirables aux médicaments en situation réelle.

Dans les études cliniques à ce jour, on a observé les effets indésirables suivants :

Chez des femmes en post-partum traitées par le mésylate de bromocriptine, certains événements indésirables graves rares (environ 1 personne sur 100 000) ont été signalés. Ces événements comprennent l'hypertension, les perturbations visuelles, l'infarctus du myocarde, les crises convulsives et les AVC ou les troubles mentaux. Chez certaines patientes, les crises convulsives ou l'AVC avaient été précédés de céphalées ou de perturbations visuelles graves. Le lien de causalité entre ces événements et le médicament est incertain.

Aménorrhée/galactorrhée/infertilité chez la femme/acromégalie : L'incidence des effets secondaires dans ces indications est plus élevée (68 %), ce qui correspond au fait que des doses plus fortes sont requises. Toutefois, ces effets sont généralement d'intensité légère à modérée. Le traitement a été interrompu chez environ 6 % des patientes en raison d'effets indésirables.

Tableau 2. Effets indésirables signalés chez les patientes ayant reçu BROMOCRIPTINE pour une aménorrhée, une galactorrhée, une infertilité féminine ou une acromégalie

	BROMOCRIPTINE (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	51 %
Crampes abdominales	7 %
Vomissements	5 %
Constipation	3 %
Diarrhée	3 %
Troubles généraux et réactions au point d'administration	8 %
Fatigue	
Troubles du système nerveux	
Céphalées	18 %
Étourdissements	16 %
Sensation de tête légère	6 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Congestion nasale	5 %

UTILISATION EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Maladie de Parkinson : Lorsque la bromocriptine est ajoutée au traitement par la lévodopa, l'incidence des effets indésirables peut augmenter. Les nouveaux effets indésirables qui apparaissent le plus fréquemment lors du traitement en association avec la lévodopa sont les suivants : nausées, mouvements involontaires anormaux, hallucinations, confusion, alternance dyskinésie-bradykinésie, étourdissements, somnolence, faiblesses, évanouissements, vomissements, asthénie, inconfort abdominal, troubles de la vue, ataxie, insomnie, dépression, hypotension, essoufflements, constipation et vertiges.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Troubles généraux : Parmi les effets indésirables moins fréquents, notons les suivants : anorexie, anxiété, blépharospasmes, sécheresse de la bouche, dysphagie, œdèmes aux pieds et aux chevilles, érythromélgie, crises convulsives épileptiformes, fatigue, céphalées, léthargie, tacheture de la peau, congestion nasale, nervosité, cauchemars, paresthésie, éruptions cutanées, changements dans la fréquence des mictions, incontinence urinaire, rétention urinaire et, rarement, des signes et des symptômes d'ergotisme tels que fourmillements des doigts, pieds froids, engourdissement, crampes musculaires aux pieds et aux jambes ou exacerbation de la maladie de Raynaud.

8.4 Anomalies des résultats aux épreuves de laboratoire : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire peuvent comprendre une élévation du taux d'urée sanguine, de transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT), de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT), de gamma-glutamyl-transpeptidase (GGPT), de créatinine phosphokinase (CPK), de phosphatase alcaline et d'acide urique. Ces élévations sont généralement passagères et sans importance sur le plan clinique.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant la pharmacovigilance de BROMOCRIPTINE (toutes indications confondues). Étant donné que les effets indésirables provenant de rapports spontanés sont signalés volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : épanchement péricardique, péricardite constrictive, tachycardie, bradycardie, arythmie, fibrose des valves cardiaques.

Troubles oculaires : troubles visuels, vision trouble.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène.

Troubles gastro-intestinaux : nausées, constipation, vomissements, sécheresse de la bouche, diarrhée, douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale, ulcère gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue, œdème périphérique, syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques lors d'un arrêt brusque du traitement par BROMOCRIPTINE.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : crampes dans les jambes.

Troubles du système nerveux : céphalées, somnolence, étourdissements, dyskinésie, paresthésie, somnolence diurne excessive, endormissement soudain.

Troubles mentaux : confusion, agitation psychomotrice/excitation, hallucinations, troubles psychotiques, insomnie, augmentation de la libido, hypersexualité.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale, épanchement pleural, fibrose pleurale, pleurésie, fibrose pulmonaire, dyspnée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions cutanées allergiques, perte de cheveux.

Troubles vasculaires : hypotension, hypotension orthostatique (entraînant très rarement une syncope), pâleur réversible des doigts et des orteils induite par le froid (surtout chez les patients ayant des antécédents de phénomène de Raynaud).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Information non disponible.

9.3 Interactions médicament-comportement

Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par la bromocriptine. Chez certains patients, l'utilisation concomitante de bromocriptine et d'alcool a entraîné une intolérance à l'alcool et une augmentation de la gravité et de l'incidence des effets indésirables possibles de la bromocriptine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 3. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Érythromycine	T	L'utilisation concomitante d'érythromycine peut augmenter les taux plasmatiques de bromocriptine.	
Dompéridone	T	La dompéridone, un antagoniste périphérique de la dopamine, peut entraîner une augmentation du taux de prolactine sérique. Ce faisant, le dompéridone pourrait s'opposer à l'effet thérapeutique pertinent de réduction de la prolactine de la bromocriptine.	Il se peut que l'effet antitumorigène de la bromocriptine chez les patients atteints de prolactinomes soit partiellement bloqué par l'administration de dompéridone.
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	T	Aucune donnée probante concluante ne démontre l'interaction entre la bromocriptine et d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle.	L'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

BROMOCRIPTINE (mésylate de bromocriptine) est un dérivé dopaminomimétique de l'ergot avec activité agoniste des récepteurs dopaminergiques de type D₂ qui possède également les propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D₁.

La bromocriptine inhibe la libération et la synthèse de la prolactine en agissant directement sur les cellules de l'hypophyse antérieure qui sécrètent de la prolactine. Chez les patients atteints d'acromégalie, en plus de réduire la prolactine et les taux élevés d'hormone de croissance, la bromocriptine a un effet bénéfique sur les symptômes cliniques et la tolérance au glucose.

L'activité dopaminomimétique de la bromocriptine dans la voie strio-nigrale est considérée comme responsable des bienfaits cliniques observés chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

On sait que le métabolisme de la dopamine, qu'elle soit d'origine exogène ou endogène, suppose la formation de peroxydes et de radicaux libres. On a émis l'hypothèse selon laquelle ces agents pourraient en réalité contribuer à l'évolution de la maladie de Parkinson en accélérant la vitesse à laquelle on perd des cellules neuronales. Le parcours métabolique de la bromocriptine ne comprend pas la formation de ces peroxydes et radicaux libres. On a suggéré que, puisque la bromocriptine retarde le moment et le rythme d'augmentation de la dose de lévodopa, l'utilisation hâtive du médicament pourrait réduire le risque de formation de peroxydes et de radicaux libres potentiellement toxiques.

10.2 Pharmacodynamie

Introduction

La bromocriptine est un alcaloïde de l'ergot de seigle semi-synthétique bromé. Il est largement dépourvu des propriétés pharmacologiques habituellement associées à l'ergot, tels que les effets utérotoniques, vasoconstricteurs ou vasopresseurs. Il s'agit d'un agoniste dopaminergique aux récepteurs de type D₂ et d'un antagoniste aux récepteurs de type D₁.

Effets sur le système endocrinien

La bromocriptine est un puissant inhibiteur de la sécrétion et de la synthèse de prolactine. Cette activité a été démontrée dans le cadre de différents tests menés chez des animaux. En se servant de la lactation, un processus dépendant de la prolactine, comme indice, on a démontré que la bromocriptine inhibait la production de lait chez diverses espèces animales, telles que le rat, le lapin, le cochon et le chien. Cet effet a également été confirmé chez les humains.

La bromocriptine inhibe l'augmentation de la prolactine induite par les stimuli de la tétée chez le rat allaitant, et par la stimulation tactile de la tétine chez la chèvre et la vache, mais elle n'a aucun effet sur la libération concomitante d'hormone de croissance.

Chez le rat en cycle œstral, la bromocriptine bloque l'augmentation naturelle de la sécrétion de prolactine (la hausse de prolactine) de façon proportionnelle à la dose. Chez le rat, la bromocriptine montre également des effets antiprogestatifs et antifertilité, démontrés par l'interruption de fausses grossesses et la prévention proportionnelle à la dose de la grossesse chez le rat, qui sont inversés par l'administration de prolactine exogène.

Les données probantes semblent indiquer que le mécanisme responsable de l'effet antifertilité induit par la bromocriptine chez le rat dépend de l'inhibition de l'activation du corps jaune induite par la prolactine, ce qui perturbe l'état progestatif et prévient ainsi l'implantation du blastocyste.

L'effet antifertilité n'est pas dû à l'absence d'ovulation, car la bromocriptine n'inhibe que faiblement l'ovulation chez les rats. Contrairement à son effet chez le rat, la bromocriptine n'exerce aucun effet antifertilité chez le lapin, espèce où l'activité lutéotrope ne dépend pas de la prolactine.

Les données probantes expérimentales semblent indiquer que le mode et le site d'action de la bromocriptine pour inhiber la prolactine passent par une action directe sur les cellules de prolactine de l'hypophyse antérieure. Dans des cultures de cellules de l'hypophyse chez l'humain et chez le rat, la bromocriptine inhibe la synthèse et la sécrétion de prolactine, ce qui est dû à sa propriété agoniste dopaminergique. Chez les souris intactes traitées par la bromocriptine, la synthèse et la sécrétion de prolactine hypophysaire sont inhibées et le poids hypophysaire antérieur diminue, sans variation du contenu en hormones de croissance.

Il y a également des données probantes qui montrent que la bromocriptine a un effet sur l'hypothalamus. Chez le rat, elle réduit le renouvellement de la dopamine dans l'éminence médiane et dans la région tubéro-infundibulaire dopaminergique, un système qui, croit-on, contrôle la synthèse et la sécrétion de prolactine.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

La bromocriptine abaisse la tension artérielle en raison de son effet dopaminergique sur le muscle lisse vasculaire, les terminaisons nerveuses périphériques du nerf sympathique et sur le système nerveux central.

Effets sur le système nerveux central

Les effets de la bromocriptine sur le système nerveux central correspondent à l'effet agoniste dopaminergique dans les noyaux gris centraux, le système mésolimbique et l'hypothalamus.

Chez les petits animaux, on observe un effet biphasique sur l'activité motrice, semblable à celui de la lévodopa, où une dépression initiale est suivie d'une forte activité locomotrice. On observe une diminution du renouvellement de la dopamine.

L'administration directe dans les deux noyaux accumbens du rat ne produit pas de stimulation motrice, mais elle inhibe l'hyperactivité induite par la dopamine, ce qui suppose un effet antagoniste de la dopamine à ce site.

Des comportements stéréotypés tels que le reniflement ou le grignotement répétitif et (rarement) des morsures sont observés après l'administration de bromocriptine, et on peut les inhiber à l'aide du pimozide, un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques.

La synthèse et le stockage intacts de la dopamine semblent nécessaires pour ces effets.

Comme les autres agonistes dopaminergiques centraux, la bromocriptine est un puissant inhibiteur de la dépression comportementale induite par l'épuisement des réserves de catécholamines.

Les examens neurochimiques du cerveau du rat indiquent que la bromocriptine est un agoniste dopaminergique direct. De plus, des données démontrent qu'elle augmente également le taux de renouvellement de la noradrénaline, mais qu'elle a des effets minimes sur le renouvellement de la sérotonine. Pour ce qui est de la capacité de se lier aux sites des récepteurs, la bromocriptine est un agoniste/antagoniste mixte aux sites tant présynaptiques que postsynaptiques. L'activité antagoniste aux récepteurs de type D₁ est démontrée dans le système cellulaire parathyroïdien diffus des bovins, où la bromocriptine bloque la capacité de la dopamine à augmenter l'accumulation de l'AMP cyclique.

Autres effets : La bromocriptine inhibe de manière significative le développement de tumeurs mammaires induites par des carcinogènes (DMBA) chez les rats femelles, et, chez la souris, elle inhibe la croissance de nodules mammaires préneoplasiques. Les tumeurs mammaires spontanées ont régressé chez les rats pendant le traitement par la bromocriptine.

Chez les animaux de laboratoire, on a observé que les agonistes dopaminergiques, dont la bromocriptine, réduisent l'activité mitotique des cellules hypophysaires stimulées par l'œstrogène. On retrouve dans la documentation de nombreux rapports sur la régression de tumeurs hypophysaires chez des patients qui prennent de la bromocriptine.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'humain, la bromocriptine est rapidement absorbée après l'administration par voie orale, avec une demi-vie d'absorption d'environ 0,3 heure. La quantité absorbée est d'environ 65 à 95 % de la dose orale. Environ 7 % de la dose atteint la circulation générale sous forme inchangée en raison d'un taux élevé d'extraction hépatique et du métabolisme de premier passage.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 %.

Métabolisme :

La bromocriptine est largement métabolisée dans le foie. On ne trouve dans l'urine que des traces du composé inchangé, ainsi que deux métabolites principaux. Le médicament inchangé compte pour environ 10 à 15 % des concentrations maximales de radioactivité dans le plasma mesurées après une seule dose du médicament marqué.

Élimination

La molécule mère active et les métabolites sont excrétés surtout par le foie, seulement 6 % étant éliminés par les reins. Dans le plasma, la demi-vie d'élimination était comprise entre 2 et 8 heures pour la molécule mère et entre 50 et 70 heures pour les métabolites après l'administration de doses orales uniques.

La variabilité extrême de l'absorption dans le tractus gastro-intestinal, ainsi que l'étendue et la variabilité individuelle de l'important métabolisme de premier passage sont responsables de la grande variabilité des concentrations plasmatiques de la bromocriptine et, en partie, de la variabilité de la réponse à la dose.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le médicament entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière. Protéger les comprimés de l'humidité.

On ne doit jamais jeter BROMOCRIPTINE dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

Comme tous les médicaments, BROMOCRIPTINE doit être gardé hors de la portée des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

mésylate de bromocriptine

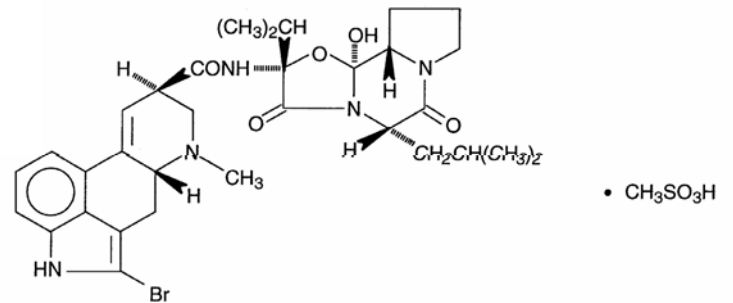
Nom chimique :

mésylate de 2-bromo- α -ergocryptine

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{32}H_{40}BrN_5O_5 \bullet CH_4O_3S$ et 750,70 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le mésylate de bromocriptine est une poudre cristalline fine teintée de gris, blanche ou jaune pâle, inodore ou présentant une faible odeur caractéristique.

Solubilité :

Insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, très soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans le chloroforme.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative menée auprès de volontaires humains en bonne santé, la vitesse et le degré d'absorption ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique de 7,5 mg de BROMOCRIPTINE en comprimés à 2,5 mg et de PARLODEL en comprimés à 2,5 mg. Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous.

	Bromocriptine	Parlodel [†]	Pourcentage de Parlodel
ASC _T * (ng·h/mL)	5,66 (16)	5,46 (23)	103,7
ASC _I * (ng·h/mL)	7,00 (15)	6,72 (22)	104,2
C _{max} * (ng/mL)	0,99 (14)	0,99 (16)	100,0
T _{max} ** (h)	1,18 (0,33)	1,18 (0,35)	-
t _{1/2} ** (h)	6,09 (1,00)	5,95 (1,44)	-

* Moyennes géométriques (CV)

** Moyennes arithmétiques (É-T)

[†] Parlodel (Sandoz) a été acheté dans une pharmacie canadienne.

Dans le cadre d'une deuxième étude de biodisponibilité menée chez des volontaires humains en bonne santé, on a mesuré et comparé la vitesse et le degré d'absorption après l'administration d'une dose unique de 10 mg de BROMOCRIPTINE en capsules à 5 mg et de PARLODEL en capsules à 5 mg. Les résultats corrigés en fonction de la puissance sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Bromocriptine	Parlodel [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (pg·h/mL)	511* 586 (51)**	514* 582 (47)**	99
ASC _I (pg·h/mL)	618* 696 (48)**	610* 672 (43)**	101
C _{max} (pg/mL)	208* 224 (39)**	207* 227 (46)**	100
T _{max} (h)	1,39 (34)**	1,29 (43)**	-
t _{1/2} (h)	2,44 (65)**	2,21 (53)**	-

* Moyennes géométriques

** Moyennes arithmétiques (CV)

[†] Parlodel (Sandoz) a été acheté dans une pharmacie canadienne.

Remarque : Les deux tableaux sommaires servent simplement à comparer la biodisponibilité de BROMOCRIPTINE et de Parlodel dans chaque étude, et non entre les études. En raison de l'évolution de la technologie analytique, le dosage radio-immunologique utilisé dans l'étude sur les capsules pour mesurer les concentrations plasmatiques du médicament est visiblement plus sélectif et sensible que celui utilisé dans l'étude sur les comprimés. Cela entraîne des différences entre les valeurs des paramètres pharmacocinétiques observés dans les deux études. Par conséquent, les résultats de ces deux études ne doivent pas être utilisés comme base pour ajuster la dose lors du passage des comprimés aux capsules.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : études de toxicité aiguë

	DL ₅₀ (mg/kg ± É.-T.)	
	i.v.	p.o.
Souris	190 ± 9,3	2 620 ± 604
Rat	72 ± 3,5	~2 000
Lapin	12,5 ± 3,6	~1 000

Il a été possible de calculer une DL₅₀ administrée par voie orale uniquement chez la souris, et même dans ce cas, il a fallu extrapoler les limites de confiance étant donné que, à la dose la plus élevée qu'il était possible d'administrer, la mortalité n'était que de 80 %. Chez le rat et le lapin, aucun décès n'est survenu à la dose la plus élevée possible (2 000 et 1 000 mg/kg, respectivement).

Études de toxicité chronique

Rats : Mélangée à la nourriture, la bromocriptine a été administrée à des rats à des doses de 5, 20 et 82 mg/kg/jour pendant 53 semaines. À la dose de 5 mg, aucun effet médicamenteux n'a été observé sur des sujets vivants, mais les examens post-mortem ont révélé une augmentation du poids des glandes surrénales et une diminution du poids de l'hypophyse chez les femelles. Une augmentation du nombre de follicules kystiques avec une diminution du tissu lutéinique dans les ovaires a été associée à une métaplasie squameuse de l'endomètre et a indiqué un effet médicamenteux sur l'axe gonadotrope de l'hypophyse, ce qui donne le portrait d'une dominance de l'œstrogène. Des changements endométriaux semblables ont été observés aux deux doses plus élevées, mais elles étaient plus prononcées.

Une étude subséquente de deux ans sur la toxicité chez le rat a montré que le traitement par la bromocriptine à des doses de 1,7 à 44 mg/kg/jour a de nouveau causé une métaplasie squameuse de l'endomètre, et que des néoplasmes malins de l'endomètre et du myomètre sont apparus chez quelques animaux. Chez les rates vieillissantes, la cyclicité de la fonction reproductive est perdue en

raison de changements hypothalamiques en présence d'ovaires réactifs, et l'une de deux conditions stables en résulte : une fausse grossesse (dominance de la progestérone), un état qui dépend de la prolactine, ou un œstrus continu (dominance de l'œstrogène) qui survient en raison d'un échec de l'ovulation. Il est évident que l'ovulation est empêchée par l'action de la bromocriptine qui inhibe la prolactine, de sorte que presque tous les rats traités par la bromocriptine en arrivent à un œstrus continu. Les changements endométriaux, tant métaboliques que néoplasiques, sont directement liés à une situation de dominance de l'œstrogène sans opposition propre à cette espèce, et ces changements ne se sont pas produits dans des études similaires menées chez la souris et le chien.

Chiens : La bromocriptine en capsules de gélatine a été administrée à des chiens une fois par jour 7 jours par semaine pendant 62 semaines. Les doses initiales étaient faibles (0,1 mg/kg/jour) en raison de vomissements, mais elles ont été graduellement augmentées pendant les dix premières semaines jusqu'à ce que les doses atteignent 1, 3 et 10 mg/kg/jour; elles ont ensuite été maintenues pendant 52 semaines. Pendant que la dose complète était administrée, les effets suivants ont été observés : mydriase légère, sédation légère, nécrose épithéliale superficielle des marges de l'oreille dépendante (caractéristique du surdosage des dérivés de l'ergot de seigle chez les chiens qui ont des oreilles externes basses), petits follicules kystiques et corps jaunes mal formés ou kystiques dans les ovaires, signes morphologiques d'hyperactivité thyroïdienne et changements pathologiques non spécifiques dans divers organes. Les changements ci-dessus sont tous considérés comme une expression d'effets pharmacodynamiques exagérés. L'aspect macroscopique et microscopique de l'utérus des chiens traités était tout à fait normal.

Singes : La bromocriptine a également été administrée sous forme de suspension par gavage à des singes rhésus, 7 jours par semaine, pendant 13 semaines à des doses de 2, 8 et 32 mg/kg/jour. Aux doses faible et moyenne, ni les examens de sujets vivants ni les examens post-mortem n'ont révélé d'effets liés au médicament. À la dose élevée de 32 mg/kg/jour, on a trouvé des basophiles tuméfiées dans l'hypophyse antérieure de 2 singes sur 4. Aucun effet toxique particulier de la bromocriptine n'a été observé dans cette étude. On peut considérer que 8 mg/kg/jour constitue une dose à effet non toxique par voie orale chez le singe rhésus.

Cancérogénicité :

La bromocriptine a fait l'objet d'études de toxicité prolongées (toute la durée de vie chez le rat et la souris, 62 semaines chez le chien, 13 semaines chez les primates) – (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale](#)).

Génotoxicité :

Mutagénicité : La bromocriptine a été testée dans les systèmes suivants : le test d'Ames, à l'aide de bactéries *Salmonella typhimurium*; le test du micronoyau chez la souris, l'épreuve de mutation létale dominante chez la souris mâle et une analyse cytogénétique des cellules de la moelle osseuse de hamster chinois (tous des tests pour repérer le potentiel de lésions chromosomiques). Dans aucun de ces systèmes d'essai, il n'a été démontré que la bromocriptine était mutagène.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

Tératologie : La bromocriptine a été administrée à des rates gravides à raison de 3, 10 et 30 mg/kg/jour lors des jours 6 à 15 et, après le coït, aux jours 6 à 18, doses administrées sous forme de gélatine à 2 % par gavage. La bromocriptine n'a entraîné aucun effet embryocide ou tératogène à aucune des doses utilisées. Lorsque le médicament a été administré pendant la période d'implantation de l'embryon, une inhibition de l'implantation a été observée à des doses de 10 et de 30 mg/kg/jour. Comme cet effet n'a pas été observé quand le médicament a été administré plus

tard, il faut probablement l'attribuer à l'effet de la bromocriptine qui inhibe la prolactine chez cette espèce.

La bromocriptine a été administrée à des lapines gravides à raison de 3, 10, 30 et 100 mg/kg/jour aux jours 16 à 18 après le coït, doses administrées sous forme de gélatine à 2 % par gavage. Deux doses additionnelles de 300 et de 1 000 mg/kg/jour ont été administrées pour caractériser les effets toxiques de la bromocriptine chez les femelles gravides, de sorte que les résultats chez les fœtus puissent être établis en fonction de la toxicité chez la mère. Les doses de 3 et de 10 mg/kg/jour ont été bien tolérées par les mères, alors que les doses plus élevées ont été toxiques. Seules les doses ayant produit une toxicité chez la mère ont entraîné des augmentations douteuses de la mortalité prénatale et de l'incidence d'anomalies fœtales. On conclut que la bromocriptine n'exerce aucune activité embryocide ou tératogène chez le lapin lorsqu'elle est administrée à des doses non toxiques. Des rates ont reçu de la bromocriptine par voie orale à des doses de 1 et de 3 mg/kg/jour pendant toute la période de test. Après 14 jours, elles ont été accouplées. La moitié des animaux ont été sacrifiés 13 jours après le coït; on a permis à l'autre moitié de mettre bas et d'élever leur progéniture jusqu'à 21 jours après la mise bas. On a constaté que la bromocriptine n'avait aucun effet sur la fertilité des mères, sur le développement embryonnaire ou sur la viabilité postnatale de la progéniture.

Toxicologie particulière :

Information non disponible.

Toxicité juvénile :

Information non disponible.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BROMOCRIPTINE**

Comprimés et capsules de mésylate de bromocriptine, USP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **BROMOCRIPTINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **BROMOCRIPTINE**.

Pourquoi BROMOCRIPTINE est-il utilisé?

BROMOCRIPTINE est utilisé chez les adultes pour le traitement des affections suivantes :

- Galactorrhée due à des taux élevés d'une hormone, la prolactine. La galactorrhée est un écoulement laiteux des mamelons qui se produit chez des femmes qui ne sont pas enceintes ou qui n'allaitent pas. Cet écoulement peut être accompagné ou non de changements à votre cycle menstruel.
- Troubles du cycle menstruel et infertilité chez la femme causés par une quantité inadéquate de prolactine.
- Adénomes qui sécrètent de la prolactine. Les adénomes sont des tumeurs non cancéreuses de l'hypophyse (glande située dans le cerveau) qui produisent de la prolactine.
- Hypogonadisme masculin dépendant de la prolactine. Cette affection survient lorsque les testicules ne produisent pas suffisamment de testostérone, l'hormone sexuelle mâle.
- Acromégalie, en association avec une intervention chirurgicale ou la radiothérapie. L'acromégalie est une croissance anormale causée par des taux élevés d'hormone de croissance.
- Maladie de Parkinson, en association avec un autre médicament, la lévodopa. La maladie de Parkinson est une maladie touchant le système nerveux. Elle est causée par de faibles taux de dopamine, une substance présente dans le cerveau.

Comment BROMOCRIPTINE agit-il?

BROMOCRIPTINE appartient à un groupe de médicaments qu'on appelle inhibiteurs de la prolactine et agonistes dopaminergiques. Il agit en diminuant la libération de prolactine et d'hormone de croissance dans l'organisme, ce qui traite les maladies pour lesquelles on doit réduire ces substances. Il agit également en augmentant la libération de dopamine dans le cerveau, ce qui traite les maladies pour lesquelles il faut une plus grande quantité de cette substance.

Quels sont les ingrédients de BROMOCRIPTINE?

Ingrédient médicinal : mésylate de bromocriptine

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés : Croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Capsules : Amidon de maïs, laque d'aluminium jaune D&C n° 10, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, laque d'aluminium carmin d'indigo, rouge FD&C n° 40, gélatine, oxyde de fer noir, monohydrate de lactose, propylèneglycol, oxyde de fer rouge, gomme laque, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

BROMOCRIPTINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 2,5 mg

Capsules : 5 mg

N'utilisez pas BROMOCRIPTINE si :

- vous êtes allergique au mésylate de bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de BROMOCRIPTINE (voir [Quels sont les ingrédients de BROMOCRIPTINE?](#));
- vous présentez ou avez déjà eu une hypertension induite par la grossesse (toxémie de la grossesse).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BROMOCRIPTINE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Discutez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :

- vous avez une tension artérielle élevée (hypertension) ou faible (hypotension);
- vous prenez ou avez récemment pris des médicaments contre l'hypertension ou l'hypotension;
- vous prenez des phénothiazines pour traiter une maladie mentale;
- vous buvez de l'alcool;
- vous présentez des masses anormales qui se sont développées dans l'hypophyse;
- vous avez ou avez déjà eu des ulcères et des saignements d'estomac;
- vous avez de graves troubles des reins ou du foie;
- vous êtes atteint de la maladie de Parkinson et prenez de la lévodopa;
- vous avez eu une crise cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques;
- vous avez des problèmes respiratoires;
- vous venez tout juste d'accoucher, car vous pourriez être plus à risque de présenter certains effets secondaires – bien que très rares, ils peuvent comprendre l'hypertension, des troubles de la vision, une crise cardiaque, des convulsions (crises convulsives), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou des troubles mentaux;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de Lapp
 - Malabsorption du glucose-galactose

Le lactose est un ingrédient non médicamenteux de BROMOCRIPTINE.

Autres mises en garde à connaître

Maladie de Parkinson : Si vous êtes atteint de la maladie de Parkinson et que vous prenez BROMOCRIPTINE pendant une longue période, votre professionnel de la santé surveillera votre état pour détecter la formation de tissu cicatriciel dans votre abdomen. Voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) ci-dessous pour de plus amples renseignements sur cet effet et d'autres effets secondaires graves.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : BROMOCRIPTINE peut provoquer des étourdissements. Donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez après avoir pris BROMOCRIPTINE avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Analyses de sang et surveillance : BROMOCRIPTINE peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier régulièrement l'état de votre foie, de votre sang, de votre cœur et de vos reins pendant que vous prenez BROMOCRIPTINE. Il surveillera également votre tension artérielle. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec BROMOCRIPTINE :

- Érythromycine (utilisée pour traiter les infections bactériennes)
- Dompéridone (utilisée pour prévenir les nausées et les vomissements)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle, tels que l'ergométrine (utilisés pour arrêter la perte de sang après l'accouchement) ou le tartrate d'ergotamine (utilisé pour traiter les migraines)
- Alcool; vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez BROMOCRIPTINE, car l'alcool peut augmenter les effets secondaires

Comment prendre BROMOCRIPTINE?

Suivez les directives que vous a données votre professionnel de la santé.

Prenez les comprimés et les capsules BROMOCRIPTINE :

- par la bouche (voie orale);
- avec de la nourriture.

Dose habituelle

La dose de BROMOCRIPTINE dépend de l'affection pour laquelle vous êtes traité.

Galactorrhée : La dose initiale habituelle est de 1,25 à 2,5 mg (½ à 1 comprimé) au coucher. Cette dose peut être augmentée à 2,5 mg (1 comprimé) deux fois par jour après 2 à 3 jours. Au besoin, votre professionnel de la santé augmentera la dose à 2,5 mg (1 comprimé) trois fois par jour.

Troubles menstruels et infertilité dépendants de la prolactine : La dose initiale habituelle est de 1,25 à 2,5 mg (½ à 1 comprimé) au coucher. Cette dose peut être augmentée à 2,5 mg (1 comprimé) deux fois par jour après 2 à 3 jours. Au besoin, votre professionnel de la santé augmentera la dose à 2,5 mg (1 comprimé) trois fois par jour.

Adénomes qui sécrètent de la prolactine : La dose initiale habituelle est de 1,25 mg (½ comprimé) 2 ou 3 fois par jour. La dose d'entretien habituelle est de 5 à 7,5 mg par jour (2 à 3 comprimés). Au besoin, votre professionnel de la santé augmentera lentement votre dose sur une période de plusieurs semaines pour obtenir une dose de 10 à 20 mg (4 à 8 comprimés ou 2 à 4 capsules) par jour.

Hypogonadisme masculin dépendant de la prolactine : La dose initiale habituelle est de 1,25 à 2,5 mg (½ à 1 comprimé) au coucher. Cette dose peut être augmentée à 2,5 mg (1 comprimé) deux fois par jour après 2 à 3 jours. Au besoin, votre professionnel de la santé augmentera la dose à 2,5 mg (1 comprimé) trois fois par jour.

Acromégalie : La dose initiale habituelle est de 1,25 à 2,5 mg (½ à 1 comprimé) au coucher. Cette dose peut être augmentée lentement sur une période de 2 à 4 semaines à une dose de 10 à 20 mg (4 à 8 comprimés ou 2 à 4 capsules) par jour. Des doses quotidiennes de 20 mg doivent être prises en quatre doses égales.

Maladie de Parkinson : La dose initiale habituelle est de 1,25 mg (½ comprimé) au coucher. Cette dose sera augmentée à 2,5 mg par jour en deux doses séparées. Au besoin, votre professionnel de la santé augmentera la dose de 2,5 mg, prise en 2 ou 3 doses séparées, toutes les 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 40 mg (16 comprimés ou 8 capsules) par jour.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose comprennent la nausée, les vomissements, les étourdissements, la somnolence, l'hypotension, la transpiration et des hallucinations.

Si vous pensez que vous avez pris une dose trop élevée (ou qu'une personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée) de BROMOCRIPTINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de BROMOCRIPTINE?

Les effets secondaires possibles de BROMOCRIPTINE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Nausées, vomissements
- Diarrhée, constipation
- Perte d'appétit
- Douleurs à l'estomac
- Crampes abdominales, inconfort abdominal
- Maux de tête
- Étourdissements, sensation de tête légère
- Congestion nasale
- Fatigue, somnolence
- Faiblesse, manque d'énergie
- Insomnie (difficulté à dormir), cauchemars
- Anxiété, nervosité
- Éruptions cutanées
- Vision trouble
- Bourdonnements dans les oreilles
- Crampes dans les jambes
- Sensation d'engourdissement ou de picotement au niveau des mains et des pieds
- Perte de cheveux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide		✓	
Hallucinations : voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas		✓	
Troubles du mouvement : mouvements involontaires anormaux du visage, des bras, des jambes ou du corps, alternance dyskinésie-bradykinésie (passage de la mobilité à l'immobilité), ataxie (altération de la coordination)		✓	
Essoufflement		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
Vertiges : sensation de tête qui tourne et perte d'équilibre		√	
Troubles de la vue		√	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
RARE			
Sensations anormales dans les mains et les pieds : fourmillement des doigts, pieds froids, engourdissement, crampes musculaires aux pieds et aux jambes, exacerbation de la maladie de Raynaud (doigts et orteils pâles ou blancs en réponse à des températures froides ou au stress)		√	
Blépharospasmes : serrement ou contractions musculaires incontrôlés des paupières		√	
Sécheresse de la bouche, difficulté à avaler		√	
Œdème : enflure des jambes, des chevilles ou des pieds		√	
Érythromélgie : douleur brûlante, rougeur intense et augmentation de la température de la peau des mains et des pieds, qui survient puis disparaît (épisodique) ou qui est continue		√	
Problèmes gastro-intestinaux (ulcère, saignement) : maux d'estomac, sang dans le vomi ou les selles, selles noires foncées ou goudronneuses		√	
Problèmes cardiaques : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
Paresthésie : sensation anormale de la peau, sensation de piqûre et de picotement		√	
Problèmes aux poumons : toux, essoufflement, douleur à la poitrine, fatigue		√	
Fibrose rétropéritonéale (formation de tissu cicatriciel dans l'abdomen) : maux de dos, enflure des membres, diminution de la quantité d'urine éliminée, nausées, vomissements, fatigue			√
Crises convulsives : convulsions ou crises d'épilepsie avec ou sans perte de conscience			√
Changements cutanés : marques colorées, taches sur la peau		√	
Problèmes urinaires : modification de la fréquence urinaire, fuite involontaire d'urine (incontinence), incapacité à uriner		√	
TRÈS RARE			
Somnolence durant la journée, endormissement soudain sans signe avant-coureur		√	
Problèmes cardiaques : épaissement anormal des valves cardiaques, inflammation ou fuite de liquide dans le cœur – ces problèmes peuvent causer un essoufflement, une douleur à la poitrine, des étourdissements, une sensation de tête légère, une faiblesse et une enflure aux chevilles et aux pieds		√	
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur musculaire, forte fièvre, altération de l'état de conscience, tension artérielle élevée, hypersalivation			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
Peut se produire si vous cessez soudainement de prendre BROMOCRIPTINE.			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur à la poitrine		√	
Augmentation de la libido (pulsion sexuelle) ou augmentation des pensées ou des sentiments sexuels		√	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, choc Peut se produire quand vous vous levez après avoir été assis ou couché.			√
Problèmes de santé mentale			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen; essoufflement; étourdissements; fatigue; sensation de tête légère; peau moite; transpiration; indigestion; anxiété; sensation d'évanouissement; possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			√
Accidents vasculaires cérébraux (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudain du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps; maux de tête soudains; vision trouble; difficulté à avaler ou à parler; léthargie; étourdissements; évanouissement; vomissements;			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves	Tous les cas	
difficulté à comprendre; difficulté à marcher; perte d'équilibre			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez ce médicament entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Protégez les comprimés de l'humidité.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur BROMOCRIPTINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament destinés aux patients ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/our-product/product-listing/>) ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 16 février 2022