

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NORPROLAC 25 microgram + 50 microgram tabletten

NORPROLAC 75 microgram tabletten

NORPROLAC 150 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet 25 microgram bevat: 25 microgram quinagolide als quinagolide hydrochloride.

1 tablet 50 microgram bevat: 50 microgram quinagolide als quinagolide hydrochloride.

1 tablet 75 microgram bevat: 75 microgram quinagolide als quinagolide hydrochloride.

1 tablet 150 microgram bevat: 150 microgram quinagolide als quinagolide hydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect: lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

25 microgram: lichtroze met afzonderlijke spikkeltjes, rond, vlak, afgeschuinde rand, 7 mm diameter. Inscripties: 'NORPROLAC' circulair op één zijde en '25' lineair op de andere zijde.

50 microgram: lichtblauw met afzonderlijke spikkeltjes, rond, vlak, afgeschuinde rand, 7 mm diameter. Inscripties: 'NORPROLAC' circulair op één zijde en '50' lineair op de andere zijde.

75 microgram: wit, rond, vlak, afgeschuinde rand, 7 mm diameter. Inscripties: 'NORPROLAC' circulair op één zijde en '75' lineair op de andere zijde.

150 microgram: wit, rond, vlak, afgeschuinde rand, 9 mm diameter. Inscripties: 'NORPROLAC' circulair op één zijde en '150' lineair op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hyperprolactinemie (idiopathisch of te wijten aan een prolactinesecreterend hypofysair micro-adenoom of macro-adenoom).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aangezien dopaminerge stimulatie kan leiden tot symptomen van orthostatische hypotensie, moet de dosering van NORPROLAC geleidelijk worden opgestart met behulp van de titratieverpakking en

toegediend worden éénmaal per dag 's avonds samen met de voeding. De optimale dosis moet individueel getitreerd worden op basis van het prolactineverlagend effect en de tolerantie.

Volwassenen

Met de titratieverpakking begint de behandeling met 25 microgram/dag gedurende de eerste 3 dagen, gevolgd door 50 microgram/dag de volgende 3 dagen. Vanaf dag 7 is de aanbevolen dosis 75 microgram/dag.

Indien vereist, mag de dagdosis verhoogd worden in stappen van 75 microgram met tussenpozen van minstens één week tot de optimale individuele respons is bereikt. De gebruikelijke onderhoudsdosis is 75 microgram/dag of 150 microgram/dag.

Enkele patiënten kunnen dagdosissen van 300 microgram of meer nodig hebben. In dergelijke gevallen mag de dagdosis verhoogd worden in stappen van 75 microgram tot 150 microgram met tussenpozen van minstens 4 weken tot bevredigende therapeutische efficiëntie is bereikt of een verminderde tolerantie verdere dosisverhogingen beperkt.

Ouderen

De ervaring bij ouderen is beperkt (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Ernstig verstoorde lever- of nierfunctie. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperprolactinemie kan fysiologisch (zwangerschap, lactatie) zijn en kan ook te wijten zijn aan andere oorzaken, zoals onder andere tumoren in de hypothalamus of de hypofyse of een aantal geneesmiddelen. Het is bijgevolg belangrijk om de specifieke oorzaak van hyperprolactinemie, voor zover mogelijk, te verklaren en een causale behandeling op te starten.

Aangezien orthostatische hypotensie in zeldzame gevallen aanleiding kan geven tot syncope, is het aanbevolen om de bloeddruk te controleren zowel in liggende als in staande houding tijdens de eerste dagen van de behandeling en na verhoging van de dosis.

Bovendien kunnen orthostatische bloeddrukveranderingen met betrokken verhogingen van de hartslag relevant zijn voor patiënten met ernstige hartziekten.

Bij vrouwen die lijden aan prolactinegerelateerde vruchtbaarheidsstoornissen, kan de vruchtbaarheid hersteld zijn door de behandeling met NORPROLAC. Vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd die niet zwanger willen worden, moeten daarom de raad krijgen om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen.

In enkele gevallen, inclusief bij patiënten zonder voorafgaande antecedenten van mentale ziekten, werd de behandeling met NORPROLAC in verband gebracht met het optreden van acute psychose, die gewoonlijk reversibel is bij stopzetting. Bijzondere voorzorg is vereist bij patiënten die psychotische episoden hadden in hun voorgeschiedenis.

Tot nu toe zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik van NORPROLAC bij patiënten met een verstoorde nier- of leverfunctie.

NORPROLAC werd in verband gebracht met somnolentie. Andere dopamine-agonisten werden in verband gebracht met episoden van plots inslapen, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De patiënten moeten hiervan op de hoogte worden gebracht en moeten de raad krijgen om voorzichtig te zijn als ze een voertuig besturen of machines bedienen terwijl ze behandeld worden met NORPROLAC.

Patiënten die last hadden van slaperigheid, mogen geen voertuig besturen en geen machines bedienen. Bovendien kan er een dosisverlaging of een stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd met quinagolide en voorzorg is bijgevolg aanbevolen als NORPROLAC wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De tolerantie voor NORPROLAC kan verminderd worden door alcohol.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden voor de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en hulpverleners moeten gewaarschuwd worden voor het optreden van gedragssymptomen die wijzen op stoornissen in de impulsbeheersing, waaronder pathologisch gokken, een verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief consumptie- of koopgedrag, binge eating (vreetbuien) en compulsief eetgedrag bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder NORPROLAC. Een dosisverlaging of geleidelijke stopzetting moet overwogen worden als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Een beperkt aantal oudere patiënten werd behandeld voor hypofysaire adenomen en reumatoïde artritis met quinagolide in doses van 50 – 300 microgram per dag. De behandelingsduur varieerde van 6 – 93 maanden en de behandeling werd goed verdragen.

Een beperkt aantal kinderen tussen 7 en 17 jaar oud werd behandeld met NORPROLAC voor prolactinoma in doses van 75 – 600 microgram per dag. De behandelingsduur varieerde van 1 – 5 jaar en de behandeling werd goed verdragen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd en tot nog toe werden geen interacties tussen NORPROLAC en andere geneesmiddelen gerapporteerd. Theoretisch gezien mag er een afname van het prolactineverlagend effect verwacht worden als er gelijktijdig geneesmiddelen (bijv. neuroleptica) met sterke dopamine-antagonistische eigenschappen worden gebruikt.

Aangezien de potentie van quinagolide voor de 5-HT₁ en 5-HT₂ receptoren zowat 100-maal lager is dan deze voor de D₂ receptoren, is een interactie tussen NORPROLAC en 5-HT_{1a} receptoren onwaarschijnlijk. Maar voorzichtigheid is nodig als er gelijktijdig geneesmiddelen worden gebruikt die interfereren met deze receptoren.

Omwille van de beperkte gegevens die beschikbaar zijn in verband met het (de) enzym(en) dat (die) betrokken is (zijn) bij het metabolisme van quinagolide, zijn potentiële farmacokinetische interacties moeilijk te voorspellen. Er ontbreken ook gegevens over het vermogen van quinagolide om de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen te beïnvloeden, bijv. via enzyminhibitie. Voorzichtigheid is bijgevolg aanbevolen als NORPROLAC wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen, in het bijzonder met geneesmiddelen die bekend staan als potente inhibitoren van enzymen die geneesmiddelen metaboliseren.

De tolerantie voor NORPROLAC kan verminderd worden door alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Bij vrouwen die lijden aan prolactinegerelateerde vruchtbaarheidsstoornissen, kan de vruchtbaarheid hersteld zijn door de behandeling met NORPROLAC. Vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd die niet zwanger willen worden, moeten daarom de raad krijgen om een betrouwbare anticonceptiemethode toe te passen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Diergegevens bieden geen aanwijzingen dat NORPROLAC een embryotoxisch of teratogeen vermogen heeft, maar de klinische ervaring bij zwangere vrouwen is beperkt.

Bij patiënten die wensen zwanger te worden, moet NORPROLAC stopgezet worden als de zwangerschap bevestigd is, tenzij er een medische reden is om de behandeling voort te zetten. Er werd geen verhoogde incidentie van abortus waargenomen na stopzetting van het geneesmiddel in dit stadium.

Als er een zwangerschap optreedt in aanwezigheid van een hypofysair adenoom en de behandeling met NORPROLAC werd stopgezet, is het absoluut noodzakelijk om de zwangerschap strikt op te volgen.

Borstvoeding

Borstvoeding is meestal niet mogelijk vermits NORPROLAC de lactatie onderdrukt. Indien toch nog lactatie optreedt tijdens de behandeling, kan borstvoeding niet aanbevolen worden vermits het niet geweten is of quinagolide in de moedermelk terechtkomt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De behandeling met NORPROLAC kan bij sommige patiënten het reactievermogen verstoren tijdens de eerste dagen van de behandeling. Dit moet in acht worden genomen als er een hogere waakzaamheid vereist is, bijv. bij het besturen van een voertuig. Patiënten die behandeld worden met NORPROLAC en die somnolentie en/of episoden van plots inslapen vertonen, moeten de raad krijgen om geen voertuig te besturen of geen activiteiten uit te voeren waarbij een verstoorde waakzaamheid hen zelf of anderen kan blootstellen aan een risico van ernstige letsels of overlijden (bijv. bij het bedienen van machines) tot deze episoden van somnolentie verdwenen zijn.

Zie ook rubriek 4.4.

4.8 Bijwerkingen

De meeste nevenwerkingen zijn dosisafhankelijk en voorbijgaand. De nevenwerkingen zijn zelden voldoende ernstig om een stopzetting van de behandeling te vereisen.

MedDRA Orgaanklassen	ZeervaaK (≥ 1/10)	VaaK (≥ 1/100 tot < 1/10)	Zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1000)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexie	
Psychische stoornissen		insomnie	reversibele acute psychose
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn		somnolentie
Bloedvataandoeningen		orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		neuscongestie	

Maagdarmsstelselaandoeninge n	nausea, braken	abdominale pijn, constipatie, diarree	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		spierzwakte	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid		

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, een verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief consumptie- of koopgedrag, binge eating (vreetbuien) en compulsief eetgedrag kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder NORPROLAC (zie rubriek 4.4. “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Orthostatische hypotensie gemeld na gebruik van NORPROLAC kan in zeldzame gevallen leiden tot syncope.

Het risico op overgevoeligheidsreacties kan niet worden uitgesloten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel

website: www.fagg.be – e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. Men zou kunnen verwachten dat ze aanleiding geeft tot nausea, braken, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, hypotensie, hallucinaties. De behandeling bij overdosering moet symptomatisch zijn. Indien verantwoord, maagspoeling of actieve kool.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopamine receptor agonist, prolactine-inhibitoren

ATC-code: G02CB04.

Quinagolide is een selectieve dopamine D₂-receptor agonist. Quinagolide heeft een inhiberend effect op de prolactinesecretie, maar verlaagt niet de normale spiegels van andere hypofysaire hormonen. De daling van de prolactinespiegel treedt op binnen de 2 uur na inname, bereikt een maximum binnen de 4 tot 6 uur en blijft ongeveer 24 uur aanhouden. De duur is dosisafhankelijk.

Er werd aangetoond dat een langdurige behandeling met NORPROLAC de grootte vermindert of de groei beperkt van prolactinesecreterende hypofysaire macro- en micro-adenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aangezien er geen intraveneuze studies konden uitgevoerd worden, ontbreken er gegevens over de absolute biologische beschikbaarheid, de klaring en het distributievolume. Quinagolide wordt snel geabsorbeerd. De invloed van gelijktijdige voedselinname op de absorptie werd niet bestudeerd. De

maximale plasmaspiegel (ongeveer 10 picogram/ml in steady-state) werd bereikt na 30 minuten indien er 75 microgram quinagolide werd toegediend. De proteïnebinding van de stof bedraagt ongeveer 90% en is niet-specifiek. Het eliminatiehalfleven bedraagt ongeveer 11 uur (eenmalige dosis) en 17 uur in steady-state. Het metabolisme van quinagolide is uitgebreid. Quinagolide en zijn N-desethyl analoog komen in kleine hoeveelheden voor in het bloed, ongeveer een tiende van de totale radio-activiteit. Het N-desethyl analoog heeft een farmacologisch effect dat vergelijkbaar is met de moedermolecule maar dat minder krachtig is en dat waarschijnlijk niet bijdraagt tot het klinisch effect. De sulfaat- en glucuronideconjugaten zijn de belangrijkste circulerende metabolieten. In de urine zijn de belangrijkste metabolieten de glucuronide- en sulfaatconjugaten van quinagolide en de N-desethyl- en N,N-bidesethyl analogen. In de feces werden de niet-geconjugeerde vormen van de drie componenten teruggevonden.

De farmacokinetiek werd niet bestudeerd bij ouderen of bij patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In uitgebreide *in vitro* en *in vivo* mutagene studies die uitgevoerd werden met quinagolide, waren er geen aanwijzingen van een mutageen effect. Carcinogeniciteitsstudies toonden een toename van tumoren van de reproductieve tractus bij vrouwelijke muizen en van benigne Leydig-celadenomen bij ratten. Deze bevindingen zijn te wijten aan de centraal dopaminerge effecten van de langdurige prolactine-inhibitie bij knaagdieren die een specifieke hormonale fysiologie hebben die verschillend is van deze van de mens. Bijgevolg worden deze effecten niet beschouwd als relevant voor de klinische praktijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

1 tablet 25 microgram bevat:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij siliciumdioxide
Rood ijzeroxide (E172)

1 tablet 50 microgram bevat:

Lactosemonohydraat,
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij siliciumdioxide
Indigo karmijn (E132)

1 tablet 75 microgram bevat:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij siliciumdioxide

1 tablet 150 microgram bevat:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij siliciumdioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten:
Titratieverpakking 25 microgram + 50 microgram, 3+3 tabletten
Verpakt in een ALU/PVC/PVDC blisterverpakking die verzegeld is in een vochtdichte aluminiumzak.

75 microgram: 30 tabletten
150 microgram: 30 tabletten
Verpakt in ALU/ALU blisterverpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

nv Ferring sa, Capucienenlaan 93C, B-9300 Aalst

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

NORPROLAC 25 microgram + 50 microgram tabletten: BE302836
NORPROLAC 75 microgram tabletten: BE302845
NORPROLAC 150 microgram tabletten: BE302854

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/12/1993

Datum van laatste verlenging: 03/12/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2015

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2015