

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norprolac 25&50 microgram, tabletten
Norprolac 75 microgram, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Norprolac 25 bevat quinagolide hydrochloride, overeenkomend met 25 microgram quinagolide.

Een tablet Norprolac 50 bevat quinagolide hydrochloride, overeenkomend met 50 microgram quinagolide.

Een tablet Norprolac 75 bevat quinagolide hydrochloride, overeenkomend met 75 microgram quinagolide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet 25 microgram: lichtroze met enkele spikkels, rond, plat, met een diameter van 7 mm. Inscripties: "NORPROLAC" aan een kant en "25" aan de andere kant.

Tablet 50 microgram: lichtblauw met enkele spikkels, rond, plat, met een diameter van 7 mm.. Inscripties: "NORPROLAC" aan een kant en "50" aan de andere kant.

Tablet 75 microgram: wit, rond, plat, met een diameter van 7 mm.
Inscripties: "NORPROLAC" aan een kant en "75" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hyperprolactinemie (idiopatisch of veroorzaakt door een prolactine afscheidend micro- of macro-adenoom van de hypofyse).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Omdat dopaminerge stimulatie kan leiden tot symptomen passend bij orthostatische hypotensie (duizeligheid of zelfs syncope, optredend na opstaan uit zittende of liggende houding), misselijkheid, braken en duizeligheid dient in het begin van de behandeling met Norprolac de dosering geleidelijk verhoogd te worden met behulp van de "startverpakking" (Norprolac 25&50) en uitsluitend éénmaal daags 's avonds met wat voedsel gegeven te worden .

De optimale dosis dient individueel vastgesteld te worden op geleide van het prolactineverlagend effect en de verdraagbaarheid.

Volwassenen:

De behandeling begint met gebruik van de "startverpakking": de eerste 3 dagen 25 µg per dag, nadien 3 dagen 50 µg per dag. De aanbevolen dosering vanaf dag 7 bedraagt 75 µg per dag.

Indien noodzakelijk kan de dosering vanaf dag 14 worden verhoogd tot 150 µg per dag.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 75 tot 150 µg per dag.

Sommige patiënten hebben echter een dagelijkse dosering van 300 µg of meer nodig In dergelijke gevallen kan de dagdosis worden verhoogd met stappen van 75 tot 150 µg, met minimaal 4 weken tussen

elke stap, totdat een therapeutisch effectieve dosis is bereikt of de verdraagbaarheid zodanig afneemt dat verder verhogen van de dosis niet mogelijk is.

Ouderen:

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

Kinderen:

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

Wijze van toediening

Norprolac moet vlak voor het slapen gaan met wat voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor quinagolide of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige lever- of nierfunctiestoornissen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperprolactinemie kan een fysiologische oorzaak hebben (vanwege zwangerschap, lactatie), of een pathologische oorzaak hebben (zoals tumoren in de hypothalamus of hypofyse), of het gevolg zijn van het gebruik van een aantal geneesmiddelen. Daarom is het van belang de specifieke oorzaak van de hyperprolactinemie vast te stellen vóór aanvang van een behandeling.

Omdat orthostatische hypotensie in zeldzame gevallen kan leiden tot syncope, wordt aanbevolen de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding te meten gedurende de eerste dagen van de behandeling en na dosisverhoging. Het kan vooral voor patiënten met ernstige hartziekten relevant zijn dat de orthostatische bloeddruk verandert met reflex toename van de hartslag.

Bij vrouwen die lijden aan prolactine-gerelateerde fertiliteitsproblemen, kan de fertiliteit zich tijdens gebruik van Norprolac herstellen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet zwanger willen worden, wordt daarom geadviseerd een betrouwbare methode van anticonceptie toe te passen.

In incidentele gevallen, inclusief patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis, is de behandeling met Norprolac gepaard gegaan met een acute psychose, die echter na stopzetten van de therapie gewoonlijk reversibel bleek. Extra voorzichtigheid is geboden bij psychotische afwijkingen in de anamnese.

Er bestaat nog geen ervaring met het gebruik van Norprolac door patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie.

Het gebruik van Norprolac wordt in verband gebracht met slaperigheid. Het gebruik van andere dopamine-agonisten is in verband gebracht met plotselinge slaapaanvallen, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Patiënten dienen hiervoor gewaarschuwd te worden en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het rijden of bij het bedienen van machines tijdens de behandeling met Norprolac.

Patiënten waarbij slaperigheid is opgetreden moeten afzien van rijden of het bedienen van machines. Tevens dient een reductie van de dosis of beëindiging van de behandeling overwogen te worden.

Er zijn geen interactie studies uitgevoerd met quinagolide en daarom is voorzichtigheid geboden wanneer 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 verdraagbaarheid van Norprolac kan afnemen door alcohol.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Norprolac, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

Een beperkt aantal oudere patiënten is behandeld met quinagolide voor hypofyse adenoma's en rheumatoïde artritis in een dosering van 50 tot 300 microgram per dag. De duur van de behandeling lag tussen 6 en 93 maanden en de behandeling werd goed verdragen.

Een beperkt aantal kinderen in de leeftijd van 7 tot 17 jaar is behandeld met Norprolac voor prolactinoma in een dosering van 75 tot 600 microgram per dag. De duur van de behandeling lag tussen 1 en 5 jaar en de behandeling werd goed verdragen,

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met quinagolide en tot dusver zijn er geen meldingen ontvangen van een interactie tussen Norprolac en andere geneesmiddelen. Op theoretische gronden kan een afname van het prolactineverlagend effect worden verwacht wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden gebruikt met een sterk antidopaminerg effect (zoals antipsychotica).

Het effect van Norprolac op 5-HT₁ en 5-HT₂ receptoren is ongeveer 100 maal kleiner dan het effect op D₂ receptoren. Het ontstaan van een interactie tussen Norprolac en 5-HT_{1a} receptoren wordt dan ook onwaarschijnlijk geacht. Desondanks dient bij gelijktijdig gebruik van middelen met een effect op deze receptoren de nodige voorzichtigheid in acht te worden genomen.

Doordat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot de enzymen die een rol spelen in het metabolisme van quinagolide, zijn potentieel farmacokinetische interacties moeilijk te voorspellen. Er ontbreken ook gegevens met betrekking tot de mogelijkheid dat quinagolide de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen beïnvloedt, b.v. via enzymremming. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Norprolac samen met andere geneesmiddelen gebruikt wordt, in het bijzonder met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geneesmiddel-metaboliserende enzymen kunnen remmen.

De verdraagbaarheid van Norprolac kan ongunstig worden beïnvloed door alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen uit dierproeven voor embryotoxische of teratogene schadelijkheid, maar klinische ervaring bij zwangere vrouwen is beperkt. .

Bij vrouwen met kinderwens dient het gebruik van Norprolac te worden gestaakt zodra zwangerschap vaststaat, behalve wanneer er een medische reden bestaat om de behandeling voort te zetten. Er is geen verhoogde incidentie van abortus waargenomen wanneer de behandeling op dat moment werd beëindigd. Als zwangerschap optreedt bij patiënten met een hypofysetumor en de behandeling met Norprolac is beëindigd, is nauwgezette observatie gedurende de zwangerschap essentieel.

Gebruik tijdens borstvoeding

Omdat Norprolac de lactatie onderdrukt is borstvoeding geven in het algemeen niet mogelijk. Bij onvoldoende lactatieremming wordt borstvoeding niet aangeraden, omdat niet bekend is of quinagolide in de moedermelk overgaat.

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

Behandeling met Norprolac kan bij sommige patiënten het reactievermogen verminderen tijdens de eerste dagen van de behandeling. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer een verhoogde alertheid gevraagd wordt, zoals bij het besturen van voertuigen. Patiënten die met quinagolide worden behandeld en die last hebben van slaperigheid en/of plotseling in slaap vallen moeten geadviseerd worden af te zien

van rijden of van activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen of anderen in gevaar kan brengen met als gevolg ernstig letsel of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines), totdat men van het optreden van slaperigheid geen last meer heeft (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn dosis-afhankelijk en van voorbijgaande aard. Zij zijn meestal niet ernstig genoeg om beëindiging van de behandeling noodzakelijk te maken.

Orgaan system volgens MedDRA	Zeer vaak (≥10%)	Vaak (1-10%)	Zelden (0,01-0,1%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	-	anorexie	-
Psychische stoornissen	-	slapeloosheid	reversibele acute psychose
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	-	Slaperigheid
Bloedvataandoeningen	-	Orthostatische hypotensie	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	-	Verstopte neus	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Buikpijn, verstopping, diarree	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	-	spierzwakte	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	-	-

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder Norprolac (zie rubriek 4.4).

Orthostatische hypotensie gerapporteerd na gebruik van Norprolac, kan in zeldzame gevallen resulteren in flauwvallen.

De mogelijkheid van overgevoeligheidsreacties kan niet uitgesloten worden.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering. Symptomen waarvan men kan verwachten dat zij zullen optreden zijn misselijkheid, braken, hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, hypotensie, hallucinaties.

Behandeling: Deze zou symptomatisch moeten zijn. Eventueel wanneer gerechtvaardigd maagspoeling of geactiveerde kool.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: prolactine remmers (ATC code: G02CB04)

Quinagolide, het werkzame bestanddeel van Norprolac, is een selectieve D₂ receptoragonist, niet behorende tot de ergotalkaloïden of daaraan chemisch verwante stoffen. Quinagolide heeft een remmende 16030 Norprolac, SPC

werking op de secretie van prolactine, maar reduceert niet de normale spiegels van andere hypofysehormonen. Afname van de prolactine hoeveelheid vindt plaats binnen 2 uur na inname, bereikt een maximum binnen 4-6 uur en houdt aan gedurende 24 uur. De duur is dosisafhankelijk. Bij langdurige behandeling met Norprolac bleek de grootte van hypofysaire prolactine-uitscheidende macro-adenomen af te nemen of de groei daarvan te worden geremd.

Bij enkele patiënten kan een verlaging van de prolactinesecretie samengaan met een kortdurende, geringe verhoging van de groeihormoon-spiegel. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Informatie over de absolute biologische beschikbaarheid, klaring en verdelingsvolume ontbreekt, omdat het niet mogelijk is om intraveneuze studies uit te voeren. Quinagolide wordt snel geabsorbeerd. De invloed van gelijktijdige inname van voedsel op de absorptie is niet onderzocht. De maximale plasmaconcentratie (ongeveer 10 picogram/ml bij steady state) werd 30 minuten na inname van 75 microgram quinagolide bereikt. Het schijnbaar verdelingsvolume van quinagolide na eenmalige orale toediening van radioactief gemerkte substantie, werd berekend als ca. 100 l.

De eiwitbinding van de stof is ongeveer 90% en niet specifiek. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 11 uur (na enkelvoudige dosis) en 17 uur (steady state). Het metabolisme van quinagolide is uitgebreid. Quinagolide en de N-desethylanalogue komen in kleine hoeveelheden voor in het bloed, ongeveer 10% van de totale radio-activiteit. De sulfaat- en glucuronideconjugaten zijn de belangrijkste circulerende metabolieten. De belangrijkste metabolieten in de urine zijn de sulfaat- en glucuronideconjugaten van quinagolide en de N-desethyl en N,N-bidesethylanalogen. In de faeces worden de niet-geconjugeerde vormen van deze stoffen gevonden.

De farmacokinetiek is niet onderzocht bij oudere patiënten of bij patiënten met lever- of nierstoornissen. Een duidelijke dosis-effect relatie kon worden vastgesteld met betrekking tot de duur, maar niet de grootte, van het prolactineverlagend effect dat bij een eenmalige orale dosis van 50 µg vrijwel maximaal was. Hogere doses leidden niet tot een aanzienlijk groter effect maar tot verlenging van de duur daarvan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Non-klinische data laten geen speciaal gevaar zien voor mensen, gebaseerd op conventionele studies naar veiligheid, farmacologie, repeat dose toxiciteit en genotoxiciteit.

Norprolac veroorzaakt geen embryotoxiciteit of teratogeniteit in dierstudies. Verhoogde mortaliteit en afname van het lichaamsgewicht van neonatale ratten werd gezien na behandeling van de moeders met Norprolac. Meest waarschijnlijk werd dit veroorzaakt door de afname van de moedermelkproductie veroorzaakt door de afgenomen prolactine concentratie.

Een afname van fertiliteit (aantal zwangerschappen) werd geconstateerd bij vrouwelijke ratten en dit werd gerelateerd aan de remming van de prolactine secretie veroorzaakt door quinagolide. Omdat prolactine niet noodzakelijk is voor de implantatie van het humane embryo, zijn deze bevindingen niet direct van belang voor de situatie bij de mens.

Chronische behandeling met Norprolac veroorzaakte zowel een toename van het totale aantal mesodermale tumoren van het vrouwelijke reproductieve stelsel in de muis, als een toename van Leydig celltumoren in testikels van mannelijke ratten. Deze neoplasma's waren soort specifiek en - naar aangenomen- gerelateerd aan de rodent specifieke regulering van het endocriene systeem dat anders is dan de regulering bij mensen. Deze observaties lijken dan ook niet relevant te zijn voor mensen.

Chronische toxiciteit

Het ontstaan van verlaagde concentraties cholesterol bij behandelde vrouwelijke ratten suggereert dat quinagolide het lipide-metabolisme beïnvloedt. Omdat gelijksoortige bevindingen zijn gedaan met andere dopaminerge middelen wordt een oorzakelijk verband met lage prolactinespiegels verondersteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

1 tablet van 25 microgram bevat:

lactose monohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
maïszetmeel
hypromellose (E464)
magnesiumstearaat (E572)
colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
rood ijzeroxide (E172)

1 tablet van 50 microgram bevat:

lactose monohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
maïszetmeel
hypromellose (E464)
magnesiumstearaat (E572)
colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
indigokarmijn (E132)

1 tablet van 75 microgram bevat:

lactose monohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
maïszetmeel
hypromellose (E464)
magnesiumstearaat (E572)
colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

In de "startverpakking" (Norprolac 25&50) bevinden zich 3 tabletten van 25 µg en 3 tabletten van 50 µg. Deze zijn verpakt in een aluminium/PVC/PVDC doordrukstrip, die op zijn beurt verpakt is in een vochtbestendig aluminium zakje.

De tabletten van 75 µg bevinden zich in verpakkingen van 30 tabletten (3 maal 10 tabletten in aluminium/aluminium doordrukstrips).

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

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp
16030 Norprolac, SPC

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Norprolac 25&50 microgram, tabletten	RVG 16289
Norprolac 75 microgram, tabletten	RVG 16290

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 1993

Datum van laatste hernieuwing: 29 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 21 maart 2016