

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NORPROLAC; 25 mikrogramów, 50 mikrogramów, tabletki
NORPROLAC; 75 mikrogramów, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 25, 50 lub 75 mikrogramów chinagolidu (*Quinagolidum*) w postaci chinagolidu chlorowodoru.

NORPROLAC 25 mikrogramów, 50 mikrogramów zawiera dwa rodzaje tabletek: 25 mikrogramów i 50 mikrogramów chinagolidu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki 25 mikrogramów: jasno różowe, okrągłe, płaskie, z fazowanymi krawędziami, o średnicy 7 mm. Napisy: na jednej stronie kolisty napis „NORPROLAC”, na drugiej stronie liniowy napis „25”.

Tabletki 50 mikrogramów: jasno niebieskie, okrągłe, płaskie, z fazowanymi krawędziami, o średnicy 7 mm. Napisy: na jednej stronie kolisty napis „NORPROLAC”, na drugiej stronie liniowy napis „50”.

Tabletki 75 mikrogramów: białe, okrągłe, płaskie, z fazowanymi krawędziami, o średnicy 7 mm. Napisy: na jednej stronie kolisty napis „NORPROLAC”, na drugiej stronie liniowy napis „75”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hiperprolaktynemia (samoistna lub spowodowana mikro- lub makrogruczolakiem przysadki wydzielającym prolaktynę).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pobudzenie dopaminergiczne może powodować niedociśnienie ortostatyczne, nudności, wymioty i zawroty głowy, dlatego dawkę produktu leczniczego Norprolac należy zwiększać stopniowo, używając „opakowania startowego”. Produkt należy podawać raz na dobę, wieczorem, z niewielką ilością pożywienia.

Dawkę optymalną należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stopień zmniejszenia stężenia prolaktyny i tolerancję produktu.

Dorośli

Leczenie rozpoczyna się od „opakowania startowego” - przez pierwsze 3 doby podaje się po 25 mikrogramów na dobę, a przez kolejne 3 doby po 50 mikrogramów na dobę.

Od siódmego dnia zalecana dawka wynosi 75 mikrogramów na dobę. W razie potrzeby, można stopniowo zwiększać dawkę dobową o 75 mikrogramów w odstępach nie krótszych niż 1 tydzień, aż do uzyskania

zadowalającego efektu leczniczego. Przeciętna dawka podtrzymująca wynosi 75 lub 150 mikrogramów na dobę.

Mniej niż 1/3 pacjentów wymaga stosowania 300 mikrogramów chinagolidu na dobę lub więcej. W takich przypadkach dawka dobową może być zwiększana o 75 lub 150 mikrogramów w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie, do czasu uzyskania zadowalających efektów terapeutycznych lub do czasu, gdy zmniejszona tolerancja ogranicza dalsze zwiększanie dawki

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie u osób w podeszłym wieku jest ograniczone, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie u dzieci jest ograniczone, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperprolaktynemia może być fizjologiczna (ciąża, laktacja), ale może też być spowodowana innymi przyczynami, w tym także guzami podwzgórza lub przysadki mózgowej i stosowaniem niektórych leków. Ważne jest zatem określenie swoistej przyczyny hiperprolaktynemii i wdrożenie właściwego leczenia.

Ponieważ niedociśnienie ortostatyczne może rzadko prowadzić do omdlenia, zaleca się pomiar ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej w pierwszych dniach leczenia oraz w czasie zwiększania dawki. Ponadto, ortostatyczne zmiany ciśnienia krwi z odruchowym przyspieszeniem czynności serca mogą mieć znaczenie dla pacjentów z ciężkimi chorobami serca.

U kobiet z zaburzeniami płodności zależnymi od prolaktyny leczenie produktem leczniczym Norprolac może przywrócić płodność. Dlatego kobietom w wieku rozrodczym, które nie chcą zajść w ciążę, należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

W kilku przypadkach, także u pacjentów, u których w wywiadzie nie występowała choroba psychiczna, leczenie produktem leczniczym Norprolac powiązane było z występowaniem ostrej psychozy, która zwykle ustępowała po przerwaniu leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z epizodami psychotycznymi w wywiadzie.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Norprolac u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego Norprolac powiązane było z występowaniem senności. Stosowaniu innych agonistów dopaminy towarzyszyły nagłe napady snu, szczególnie u pacjentów z chorobą Parkinsona. Pacjentów należy o tym poinformować i zalecić, żeby w czasie leczenia produktem leczniczym Norprolac zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom, u których wystąpiła senność nie wolno prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn. Ponadto należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji chinagolidu z innymi produktami leczniczymi i dlatego zaleca się ostrożne stosowanie produktu leczniczego Norprolac z innymi produktami leczniczymi, patrz punkt 4.5.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

Alkohol może zmniejszać tolerancję organizmu na Norprolac.

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Norprolac, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się. W takich przypadkach zaleca się rozważenie zmniejszenia dawki lub stopniowe odstawienie leku.

Ograniczona liczba pacjentów w podeszłym wieku leczona była chinagolidem w dawce od 50 do 300 mikrogramów na dobę z powodu gruczolaków przysadki mózgowej i reumatoidalnego zapalenia stawów. Leczenie trwało od 6 do 93 miesięcy i było dobrze tolerowane.

Ograniczona liczba dzieci w wieku od 7 do 17 lat leczona była produktem leczniczym Norprolac w dawce od 75 do 600 mikrogramów na dobę z powodu gruczolaków wydzielających prolaktynę. Leczenie trwało od 1 roku do 5 lat i było dobrze tolerowane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji i jak dotąd nie ma doniesień o interakcjach produktu leczniczego Norprolac z innymi produktami leczniczymi. Teoretycznie można spodziewać się osłabienia działania zmniejszającego stężenie prolaktyny, jeśli równocześnie stosowane są produkty lecznicze o silnym działaniu antagonistycznym w stosunku do dopaminy (np. neuroleptyki).

Ponieważ powinowactwo chinagolidu do receptorów 5-HT₁ i 5-HT₂ jest około 100 razy mniejsze niż do receptorów D₂ interakcja między produktem leczniczym Norprolac i receptorami 5-HT_{1a} jest mało prawdopodobna. Należy jednak zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych interferujących z tymi receptorami.

Z uwagi na ograniczone dane dotyczące enzymu(ów) biorącego(ych) udział w metabolizmie chinagolidu, potencjalne interakcje farmakokinetyczne są trudne do przewidzenia. Brak jest także danych dotyczących możliwego wpływu chinagolidu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych, np. poprzez hamowanie enzymatyczne. Należy zatem zachować ostrożność, jeśli Norprolac stosuje się z innymi produktami leczniczymi, w szczególności z produktami leczniczymi silnie hamującymi enzymy metabolizujące leki.

Alkohol może zmniejszać tolerancję organizmu na Norprolac.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Badania na zwierzętach nie wykazują embriotoksycznego lub teratogennego działania produktu leczniczego Norprolac, jednak doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży jest ograniczone. U pacjentek pragnących zajść w ciążę należy, po jej potwierdzeniu, zaprzestać podawania produktu leczniczego Norprolac, chyba że kontynuacja leczenia jest uzasadniona medycznie. Nie stwierdzono zwiększenia ilości poronień po odstawieniu leku w tym czasie.

Jeżeli pacjentka z gruczolakiem przysadki zaszła w ciążę i leczenie produktem leczniczym Norprolac zostało przerwane, niezbędna jest uważna kontrola podczas całej ciąży.

Karmienie piersią: Ponieważ Norprolac hamuje laktację, karmienie piersią jest zwykle niemożliwe. Jeżeli podczas leczenia utrzymuje się laktacja, nie zaleca się karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy chinagolid przenika do mleka matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów leczenie produktem leczniczym Norprolac może w pierwszych dniach leczenia zmniejszać zdolność reagowania. Należy to wziąć pod uwagę w sytuacjach wymagających zachowania wyostrożonej czujności, np. podczas prowadzenia pojazdów.

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Norprolac, u których występuje senność i (lub) nagle napady snu, należy poinstruować, aby do czasu ustąpienia tych objawów nie prowadzili pojazdów i nie podejmowali działań, których wykonywanie w czasie upośledzenia sprawności może narazić ich lub inne osoby na ryzyko poważnego urazu lub śmierci. Patrz również punkt 4.4.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych zależy od wielkości dawki i ma charakter przemijający. Działania niepożądane są rzadko na tyle ciężkie, aby wymagały przerwania leczenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt	
Zaburzenia psychiczne		bezsenna	przemijająca ostra psychoza
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy		senność
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		upośledzenie drożności nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	ból brzucha, zaparcie, biegunka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		osłabienie mięśniowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia		

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Norprolac, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsyjne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsyjne lub napadowe objadanie się (patrz punkt 4.4).

Niedociśnienie ortostatyczne, zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego Norprolac, może rzadko prowadzić do omdlenia.

Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Aleje Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. W razie przedawkowania można oczekiwać wystąpienia nudności, wymiotów, bólów i zawrotów głowy, senności, niedociśnienia i halucynacji.

Leczenie powinno być objawowe. W uzasadnionych przypadkach podaje się węgiel lub wykonuje płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Agonista receptora dopaminowego, inhibitor wydzielania prolaktyny; kod ATC: G02CB04

Chinagolid, substancja czynna produktu leczniczego Norprolac, jest wybiórczym agonistą receptora dopaminowego D₂, nie należącym do grupy związków sporyszu lub ergoliny.

Dzięki swojemu działaniu dopaminergicznemu, lek wywiera silny wpływ hamujący na wydzielanie hormonu przedniego płata przysadki - prolaktyny, ale nie zmniejsza prawidłowych stężeń innych hormonów przysadkowych. U niektórych pacjentów zmniejszeniu wydzielania prolaktyny mogą towarzyszyć krótkotrwałe, niewielkie zwiększenia stężenia hormonu wzrostu w osoczu. Ich znaczenie kliniczne nie jest znane.

Będąc swoistym inhibitorem wydzielania prolaktyny o przedłużonym działaniu, produkt leczniczy Norprolac podawany raz na dobę, doustnie okazał się skuteczny w leczeniu hiperprolaktynemii i jej klinicznych objawów takich jak: mlekotok, skąpe miesiączki, brak miesiączek, niepłodność i zmniejszony popęd płciowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu znakowanego leku, chinagolid jest szybko i dobrze wchłaniany.

Stężenia w osoczu chinagolidu łącznie z niektórymi jego metabolitami, uzyskane za pomocą nieselektywnej metody radioimmunologicznej (RIA), były bliskie granicy wykrywalności i nie dostarczyły miarodajnych informacji.

Objętość dystrybucji chinagolidu po doustnym podaniu pojedynczej dawki znakowanego związku została oceniona na około 100 l. Końcowy okres półtrwania dla leku macierzystego po podaniu jednorazowym wynosił 11,5 godziny, a w stanie równowagi 17 godzin.

Chinagolid jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę.

Badania z użyciem ³H-znakowanego chinagolidu wykazały, że ponad 95% leku wydalą się w postaci metabolitów. Zakres całkowitej radioaktywności był prawie identyczny w kale i moczu.

We krwi znajdowano niewielkie ilości chinagolidu i jego N-deetylowej pochodnej, które są biologicznie aktywne. Ich nieczynne związki siarczanowe lub glukuronowe stanowią główne metabolity we krwi. W moczu, głównymi metabolitami są związki glukuronowe i siarczanowe chinagolidu oraz jego N-deetylowej i N,N-dideetylowej pochodnej. W kale stwierdzono niezwiązane postacie wszystkich trzech związków.

Wiązanie chinagolidu z białkami wynosi około 90% i jest nieswoiste.

Wyniki uzyskane w badaniach farmakodynamicznych wskazują, że stosując zalecane dawki terapeutyczne istotne klinicznie zmniejszenie stężenia prolaktyny następuje w ciągu 2 godzin po podaniu leku, maksimum osiągnięte jest w ciągu 4 do 6 godzin i utrzymuje się około 24 godziny.

Zdecydowaną zależność między dawką a odpowiedzią terapeutyczną stwierdza się dla czasu trwania, ale nie dla stopnia zmniejszenia stężenia prolaktyny. Zmniejszenie stężenia prolaktyny było zbliżone do maksymalnego po podaniu pojedynczej doustnej dawki dobowej 50 mikrogramów, a większe dawki nie powodowały istotnie silniejszego działania, ale wydłużały czas jego trwania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Wysokość dawki LD₅₀ określono dla następujących gatunków zwierząt, którym podawano pojedynczą doustną dawkę chinagolidu: myszy 357 do >500 mg/kg; szczury > 500 mg/kg; króliki > 150 mg/kg.

Toksyczność przewlekła

Zmniejszenie stężenia cholesterolu u leczonych samic szczura sugeruje, że chinagolid wpływa na metabolizm lipidów. Podobne zmiany obserwowano po podaniu innych leków dopaminergicznych i dlatego przyjmuje się istnienie związku przyczynowo-skutkowego z niskimi stężeniami prolaktyny. W kilku badaniach z przewlekłym zastosowaniem leku obserwowano powiększenie jajników badanych zwierząt spowodowane zwiększeniem liczby ciałek żółtych, wodomacicze i zapalenie błony śluzowej macicy. Zmiany te były odwracalne, a ich występowanie jest wynikiem właściwości farmakodynamicznych chinagolidu: zahamowanie sekrecji prolaktyny blokuje luteolizę powodując zaburzenia prawidłowego cyklu płciowego. U ludzi, jednak, prolaktyna nie uczestniczy w luteolizie.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

W kompleksowych badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zgromadzono żadnych dowodów potwierdzających mutagenne działanie leku.

Zmiany obserwowane w badaniach nad rakotwórczym działaniem leku odzwierciedlają właściwości farmakodynamiczne chinagolidu. Lek wpływa na stężenia prolaktyny, jak również, zwłaszcza u szczurów, na stężenie hormonu luteinizującego, a u samic gryzoni, także na stosunek progesteronu do estrogenu.

Długotrwałe badania z zastosowaniem dużych dawek chinagolidu wykazały występowanie guzów komórek Leydiga u szczurów oraz guzów mezenchymalnych macicy u myszy. Częstość występowania guzów komórek Leydiga obserwowanych w badaniach rakotwórczości wzrosła już po podaniu małych dawek leku (0,01 mg/kg). Odkrycia te pozostają bez znaczenia dla terapeutycznego zastosowania chinagolidu u ludzi, z uwagi na zasadnicze różnice pomiędzy ludźmi i gryzoniami w zakresie mechanizmów regulacyjnych układu wewnątrzwydzielniczego.

Wpływ na zdolności rozrodcze

Badania prowadzone na szczurach i królikach nie przyniosły dowodów na embriotoksyczne lub teratogenne działanie leku. Zahamowanie wydzielania prolaktyny spowodowało mniejsze wydzielanie mleka u samic szczura, co z kolei przyczyniło się do wzrostu śmiertelności wśród potomstwa tych samic. Możliwe działania na noworodki związane ze stosowaniem leku w czasie ciąży (w II i III trymestrze) oraz wpływ na zdolności rozrodcze kobiet nie zostały wystarczająco zbadane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka 25 mikrogramów:

- krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny
- magnezu stearynian
- skrobia kukurydziana
- celuloza mikrokrystaliczna
- hypromeloza
- laktoza jednowodna
- żelaza tlenek czerwony

Tabletka 50 mikrogramów:

- krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny
- magnezu stearynian
- skrobia kukurydziana

- celuloza mikrokrystaliczna
- hypromeloza
- laktoza jednowodna
- indygotyna

Tabletka 75 mikrogramów:

- krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny
- magnezu stearynian
- skrobia kukurydziana
- celuloza mikrokrystaliczna
- hypromeloza
- laktoza jednowodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat w blistrze

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- NORPROLAC 25 mikrogramów, 50 mikrogramów: 3 tabletki po 25 mikrogramów i 3 tabletki po 50 mikrogramów („opakowanie startowe”) w blistrze Al/PVC/PVDC, w torebce z folii aluminiowej, w tekturowym pudełku.
- NORPROLAC 75 mikrogramów: 10 tabletek w blistrze Al/Al, 3 blistry w tekturowym pudełku

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6809 - NORPROLAC 25 mikrogramów, 50 mikrogramów, tabletki
R/6811 - NORPROLAC 75 mikrogramów, tabletki

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 września 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 września 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**