Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norprolac 0,075 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Quinagolidhydrochlorid

1 Tablette Norprolac 0,075 mg enthält 81,9 Mikrogramm Quinagolidhydrochlorid (entsprechend 75 Mikrogramm Quinagolid)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 86,99 mg Lactosemonohydrat/ 0,075 mg Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Norprolac 0,075 mg: weiße, runde, flache, facettierte Tablette, 7 mm Durchmesser
Aufschrift: „NORPROLAC“ auf der einen Seite und „75“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Norprolac wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Behandlung der Hyperprolaktinämie (idiopathisch oder als Folge eines Prolaktin-sezernierenden Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Da die dopaminerge Stimulation zu Symptomen einer orthostatischen Hypotonie Übelkeit, Erbrechen und Schwindel führen kann, soll Norprolac zu Behandlungsbeginn mit Hilfe der "Startpackung" einschleichend dosiert werden und einmal täglich vor dem Schlafengehen mit einer Mahlzeit verabreicht werden.

Die optimale Dosis ist auf Basis der Prolaktin-senkenden Wirkung und der Verträglichkeit individuell einzustellen.

Beginn der Behandlung:

1 . -3. Tag:	25 Mikrogramm Quinagolid einmal täglich
4. - 6. Tag:	50 Mikrogramm Quinagolid einmal täglich
Ab dem 7. Tag:	75 Mikrogramm Quinagolid einmal täglich.

Wenn nötig, kann die Tagesdosis dann in Schritten von 75 Mikrogramm in Abständen von mindestens 1 Woche angehoben werden, bis die für den Einzelfall optimale Wirkung erreicht ist.

Übliche Erhaltungsdosis: 75 - 150 Mikrogramm Quinagolid einmal täglich.

Tagesdosen von 300 Mikrogramm oder höhere Dosen sind bei weniger als einem Drittel der Patienten erforderlich. In solchen Fällen kann die Tagesdosis in Abständen von mindestens 4 Wochen in Schritten von 75 - 150 Mikrogramm angehoben werden.

Ältere Patienten (>65 Jahre), Kinder und Jugendliche:

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Norprolac bei älteren Patienten, Kindern und Jugendlichen sind begrenzt. Zur Zeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

Über die Anwendung von Norprolac bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sind keine Daten verfügbar (siehe 4.4).

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden einmal täglich vor dem Schlafengehen mit etwas Essen eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stark eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion
- EPH-Gestose (Präeklampsie)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperprolaktinämie kann physiologisch (Schwangerschaft, Stillzeit) sowie durch Tumoren im Hypothalamus und in der Hypophyse oder durch Arzneimittel hervorgerufen sein. Daher sollte die Ursache für die Hyperprolaktinämie diagnostiziert werden, um eine kausale Therapie beginnen zu können.

Da die orthostatische Hypotonie in seltenen Fällen eine zu Synkopen führen kann, empfiehlt es sich, während der ersten Behandlungstage und nach Dosiserhöhungen den Blutdruck im Liegen und Stehen zu kontrollieren. Darüber hinaus kann die orthostatische Blutdruckveränderung mit einer reflektorischen Zunahme der Herzfrequenz insbesondere für Patienten mit schweren Herzerkrankungen relevant sein.

Bei Frauen, die an Prolaktin-bedingten Fertilitätsstörungen leiden, kann die Fertilität durch eine Norprolac-Behandlung wiederhergestellt werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen Kinderwunsch haben, sollten daher darauf hingewiesen werden, zuverlässige Kontrazeptiva zu verwenden.

In einigen vereinzelt Fällen, u.a. bei Patienten mit keiner anamnestisch bekannten Geisteskrankheit, ist die Behandlung mit Norprolac mit dem Auftreten einer akuten Psychose in Verbindung gebracht worden, die gewöhnlich nach Abbruch der Behandlung reversibel war. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Norprolac Patienten mit anamnestisch bekannten psychotischen Störungen verabreicht wird.

Über die Anwendung von Norprolac bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sind keine Daten verfügbar.

Norprolac wurde mit Somnolenz assoziiert. Andere Dopamin-Agonisten können mit plötzlichem Einsetzen von Schlafepisoden, besonders bei Patienten mit Morbus Parkinson, in Verbindung gebracht werden. Patienten müssen über diese Möglichkeiten informiert werden. Während der Behandlung mit Norprolac sollte ihnen vom Auto fahren oder Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

Patienten mit bekannter Somnolenz dürfen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen. Weiters ist eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Bisher wurden keine Interaktionsstudien mit Quinagolid durchgeführt. Bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die Einnahme von Alkohol kann die Verträglichkeit von Norprolac vermindern.

Impulskontrollstörungen

Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen untersucht werden. Patienten und deren Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass unter der Therapie mit Dopamin-Agonisten einschließlich Norprolac Verhaltensauffälligkeiten bei Impulskontrollstörungen wie Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht, Essattacken/Binge Eating und zwanghaftes Essen auftreten können. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosis schrittweise reduziert oder beendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt und bisher sind keine Interaktionen zwischen Norprolac und anderen Substanzen beobachtet worden. Theoretisch könnte eine Verminderung der Prolaktin-senkenden Wirkung erwartet werden, wenn gleichzeitig Medikamente (z.B. Neuroleptika) mit starken Dopamin-antagonistischen Eigenschaften verwendet werden.

Da die Affinität von Norprolac zu den 5-HT₁- und 5-HT₂-Rezeptoren einige 100-Male geringer ist als zu den D₂-Rezeptoren, ist eine Interaktion zwischen Norprolac und Substanzen, die an 5-HT_{1a}-Rezeptoren wirken, unwahrscheinlich. Dennoch ist bei gleichzeitiger Anwendung solcher Medikamente Vorsicht angezeigt.

Aufgrund der begrenzten Daten über Enzyme, die in den Metabolismus von Quinagolid involviert sind, ist es schwierig, mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen vorherzusagen. Daten zum Potential von Quinagolid, die Pharmakokinetik anderer Medikamente (z. B. über Enzymhemmung) zu beeinflussen, liegen ebenfalls nicht vor. Vorsicht ist daher geboten, wenn Norprolac mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, insbesondere mit Wirkstoffen, die Inhibitoren Arzneimittel-metabolisierender Enzyme sind

Die Einnahme von Alkohol kann die Verträglichkeit von Norprolac vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Tierversuche liefern keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen von Norprolac, die Erfahrungen bei schwangeren Frauen sind aber noch beschränkt. Falls Norprolac zur Erreichung einer Schwangerschaft eingesetzt wird, sollte es abgesetzt werden, wenn die Schwangerschaft bestätigt wird.

Es wurde keine vermehrte Aborthäufigkeit nach Absetzen des Medikaments zu diesem Zeitpunkt beobachtet.

Wenn eine Schwangerschaft in Gegenwart eines Hypophysenadenoms eintritt und die Behandlung mit Norprolac abgebrochen wurde, ist eine sorgfältige Überwachung während der ganzen Schwangerschaft unerlässlich.

Stillzeit:

Aufgrund seiner Hemmwirkung auf die Prolaktin-Sekretion unterdrückt Norprolac die Laktation. Deshalb können Mütter, die Norprolac erhalten nicht stillen. Außerdem ist ein Übertritt des Medikaments in die Muttermilch nicht ausgeschlossen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien am Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf ein Fertilitätsrisiko beim Menschen schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Die menschliche Fertilität kann durch eine Hyperprolaktinämie verringert sein, wodurch die Behandlung mit Quinagolid die Fertilität durch Normalisierung des Prolaktinspiegels wiederherstellen kann. Sollte eine Schwangerschaft nicht erwünscht sein, müssen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Norprolac hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Da Norprolac zu einer Hypotonie führen kann, ist besonders während der ersten Behandlungstage bei Tätigkeiten, die besondere Aufmerksamkeit erfordern (z.B. Auto fahren, Betätigung von Maschinen) Vorsicht geboten.

Man muss Patienten, die mit Norprolac behandelt werden und gleichzeitig somnolent sind, raten, dass sie solange nicht fahren oder keine Aktivitäten unternehmen, bei denen Unaufmerksamkeit sie selbst oder andere gefährden kann (z.B. Bedienen von Maschinen), solange diese Somnolenz anhält (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (>1/10)
- Häufig (>1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (>1/1.000 bis <1/100)
- Selten (>1/10.000 bis <1/1.000)
- Sehr selten (<1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die meisten Nebenwirkungen sind dosisabhängig und vorübergehend. Die beobachteten Nebenwirkungen sind normalerweise nicht so schwerwiegend, dass ein Abbruch der Behandlung erforderlich wäre.

MedDRA Organklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Selten (≥1/10000, <1/1000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	Anorexie	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	Schlaflosigkeit	Reversible akute Psychose
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	-	Somnolenz
Gefäßerkrankungen	-	Orthostatische Hypotonie, Flush-Symptomatik, Ödeme	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	verstopfte Nase	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	Muskelschwäche	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	-	-

Die sehr häufigen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit) treten vorwiegend während der ersten Tage der Initialbehandlung oder, meist als vorübergehendes Phänomen, nach Dosiserhöhungen auf. Übelkeit und Erbrechen können durch eine mehrtägige Einnahme eines peripheren Dopamin-Antagonisten (z.B. Domperidon) mindestens eine Stunde vor der Einnahme von Norprolac verhindert werden.

Orthostatische Hypotonie kann zu einem Kollaps und sehr selten zu Synkopen führen. Es ist deshalb empfehlenswert, Blutdruckkontrollen im Stehen und Liegen durchzuführen. (siehe auch Abschnitt 4.4)

Impulskontrollstörungen

Unter der Behandlung mit Dopamin-Agonisten einschließlich Norprolac können Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht, Essattacken/Binge Eating und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4.).

Das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen des Immunsystems kann nicht ausgeschlossen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen nur wenige Daten zur Überdosierung mit Norprolac vor. Mögliche Symptome einer Intoxikation wären: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Hypotonie und Halluzinationen. Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung (z.B. Metoclopramid) angezeigt. In begründeten Fällen kommt eine Magenspülung oder die Einnahme von Aktivkohle in Frage.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, Dopaminrezeptor-Agonist, Prolaktinhemmer
ATC-Code: G02CB04

Quinagolid, der Wirkstoff von Norprolac, ist ein selektiver Dopamin-D₂-Agonist. Quinagolid ist weder ein Mutterkornalkaloid noch eine Ergolinverbindung. Der Wirkstoff besitzt eine starke Hemmwirkung auf die Prolaktin-Sekretion des Hypophysenvorderlappens, setzt aber die normalen Spiegel der anderen Hypophysenhormone nicht herab. Die Reduktion des Prolaktinlevels geschieht innerhalb von 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme, erreicht nach 4 bis 6 Stunden ihr Maximum und hält 24 Stunden an. Die Dauer ist dosisabhängig. Bei einigen Patienten wurde ein kurz dauernder, geringer Anstieg des Wachstumshormons beobachtet.

Als spezifischer Hemmer der Prolaktin-Sekretion mit einer lang anhaltenden Wirkungsdauer hat sich Norprolac zur oralen Einmal-pro-Tag-Behandlung von Patienten mit Hyperprolaktinämie und deren klinischen Manifestationen (wie Galaktorrhoe, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Infertilität und Libidoverlust) als wirksam erwiesen. Dazu gehören Patienten, die auf Bromocriptin nicht angemessen angesprochen hatten oder Verträglichkeitsprobleme hatten.

Es wurde festgestellt, dass die Langzeitbehandlung mit Norprolac das Volumen von Prolaktin-sezierenden Makro- und Mikroadenomen der Hypophyse reduzieren oder ihr Wachstum einschränken kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Informationen über die absolute Bioverfügbarkeit, die Clearance und das Verteilungsvolumen fehlen, da intravenöse Untersuchungen nicht durchgeführt werden konnten.

Absorption

Quinagolid wird rasch absorbiert. Der Einfluss gleichzeitiger Nahrungsmittelaufnahme auf die Absorption wurde nicht untersucht. Die maximale Plasmakonzentration (ca. 10 Pikogramm/ml im steady state) wurde nach 30 Minuten erreicht, dabei wurden 75 Mikrogramm Quinagolid verabreicht.

Distribution

Die Proteinbindung von Quinagolid beträgt ca. 90% und ist unspezifisch. Nach einer Einzelgabe wurde eine terminale Halbwertszeit von ca. 11 Stunden ermittelt bzw. von 17 Stunden im steady state.

Biotransformation

Quinagolid wird weitestgehend metabolisiert. Quinagolid und sein N-Desethyl-Analogen kommen in geringen Mengen im Blut vor, ca. ein Zehntel der Gesamtradioaktivität. Das N-Desethyl-Analogen hat einen ähnlichen Effekt wie Quinagolid, jedoch mit geringerer Potenz, und trägt wahrscheinlich nicht zur Wirkung bei. Deren Sulfat- und Glucuronid-Konjugate stellen die hauptsächlich zirkulierenden Metaboliten dar.

Elimination:

Im Urin sind die Hauptmetaboliten die Sulfat- und Glucuronid-Konjugate von Quinagolid und die N-Desethyl- sowie die N,N-Bidesethyl-Analoga. In den Fäzes wurden die unkonjugierten Formen der drei Substanzen gefunden.

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion wurde nicht überprüft.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Eine begrenzte Anzahl an älteren Patienten wurde bei Hypophysenadenomen und rheumatoide Arthritis mit Quinagolid in einer Dosierung von 50 – 300 Mikrogramm/Tag behandelt. Die Dauer der Behandlung reichte von 6 bis 93 Monaten und die Behandlung wurde gut vertragen.

Kinder und Jugendliche

Eine begrenzte Anzahl an Kindern von 7-17 Jahren wurde bei Prolaktinomen mit Norprolac in einer Dosierung von 75 – 600 Mikrogramm/Tag behandelt. Die Dauer der Behandlung reichte von 1 bis 5 Jahren und die Behandlung wurde gut vertragen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien über Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Norprolac verursacht keine Embryotoxizität oder Reproduktionstoxizität in Tierstudien. Bei neugeborenen Ratten wurde eine erhöhte Mortalität und vermindertes Körpergewicht als Folge der Norprolac-Verabreichung an die Muttertiere beobachtet. Dies geschah auf Grund der gesunkenen mütterlichen Milchproduktion, die wiederum auf eine verringerte Prolaktinkonzentration zurückzuführen ist.

Die durch Quinagolid verursachte Hemmung der Prolaktin-Sekretion führte bei weiblichen Ratten zu einer verringerten Fertilität (Trächtigkeitsrate). Die Hemmung der Prolaktin-Sekretion spielt jedoch eine untergeordnete Rolle, da Prolaktin für die Einnistung des menschlichen Embryos nicht erforderlich ist. Da jedoch die menschliche Fertilität durch eine Hyperprolaktinämie verringert sein kann, kann die Behandlung mit Quinagolid die Fertilität durch Normalisierung des Prolaktinspiegels wiederherstellen.

Langzeitbehandlung mit Norprolac führte zu einem Anstieg von mesodermalen Tumoren im Bereich des Reproduktionstraktes weiblicher Mäuse, und zu Leydig-Zelladenomen bei Rattenhoden. Diese Neoplasmen waren jedoch Spezies-spezifisch und sind für die therapeutische Anwendung beim Menschen ohne Relevanz, da in Bezug auf die Regulation des endokrinen Systems zwischen Menschen und Nagetieren grundsätzliche Unterschiede bestehen. Präklinische Effekte wurden an Tieren nur in Dosen, die deutlich über den maximalen humantherapeutischen Dosen lagen, beobachtet. Diese präklinischen Effekte sind für den klinischen Gebrauch wenig relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Tablette Norprolac 0,075 mg enthält:

Lactose-Monohydrat, Cellulose, Maisstärke, Hypromellose, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterstreifen mit je 10 Tabletten.

Die Packung enthält 3 Blisterstreifen (= 30 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H.

1100 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-20874

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. April 1995 /

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Jänner 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig