

NB! Startpakningen (3 tabl. à 25 mikrogram + 3 tabl. à 50 mikrogram) er avregistrert fra 01.09.2023, og all tekst som angår denne pakningen/disse styrkene er angitt i grått.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Norprolac startpakning (3 tabl. à 25 mikrogram + 3 tabl. à 50 mikrogram)

Norprolac 75 mikrogram tabletter

Norprolac 150 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder kvinagolidhydroklorid tilsvarende 25 mikrogram, resp. 50 mikrogram, 75 mikrogram eller 150 mikrogram kvinagolid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

25 mikrogram: Farge: Lys rosa med spredte pigmentflekker. Rund, flat tablett med skråkant på begge sider. Den ene siden er merket NORPROLAC, og den andre er merket 25. Diameter: 7 mm.

50 mikrogram: Farge: Helt svakt blå med spredte pigmentflekker. Rund, flat tablett med skråkant på begge sider. Den ene siden er merket NORPROLAC, og den andre er merket 50. Diameter: 7 mm.

75 mikrogram: Hvitaktig, rund, flat tablett med skråkant på begge sider. Den ene siden er merket NORPROLAC, og den andre er merket 75. Diameter: 7 mm.

150 mikrogram: Hvitaktig, rund, flat tablett med skråkant på begge sider. Den ene siden er merket NORPROLAC, og den andre er merket 150. Diameter: 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hyperprolaktinemi med kliniske manifestasjoner som galaktoré, oligomenoré, amenoré, infertilitet og nedsatt libido.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Preparatet bør doseres én gang daglig med et lett måltid ved sengetid, da dopaminerg stimulering kan gi symptomer på ortostatisk hypotensjon. Optimal dose titreres individuelt ut fra prolaktinsenkende effekt og toleranse.

Voksne

Behandlingen startes med 25 mikrogram daglig i tre dager etterfulgt av 50 mikrogram daglig de neste tre dager*. Fra og med syvende dag anbefales 75 mikrogram daglig. Hvis nødvendig, kan daglig dose

økes trinnvis inntil optimal respons hos pasienten er oppnådd. Vanlig vedlikeholdsdose er 75-150 mikrogram daglig. Cirka hver tredje pasient krever daglig dose på 300 mikrogram eller mer. Hos disse pasientene kan dosen økes med 75-150 mikrogram, men da med fire ukers intervall mellom hver doseøkning.

* Ettersom startpakningen ikke lenger er tilgjengelig, er det ikke mulig å starte ny behandling med Norprolac.

Eldre

Erfaring med bruk hos eldre er begrenset (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Erfaring med bruk hos barn er begrenset (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperprolaktinemi kan være fysiologisk (graviditet/amming) så vel som grunnet andre årsaker, deriblant tumorer i hypotalamus eller hypofyse og bruk av en rekke legemidler. Derfor er det viktig at den spesifikke årsaken til hyperprolaktinemi utredes så langt det er mulig, og at kausal behandling iverksettes.

Siden ortostatisk hypotensjon i sjeldne tilfeller kan føre til synkope, anbefales blodtrykkskontroll, både liggende og stående, de første behandlingsdagene og etter doseøkning. Videre kan endringer i ortostatisk blodtrykk med refleksøkninger i hjerterytme være relevant for pasienter med alvorlig hjertesykdom.

Hos kvinner som lider av prolaktinrelaterte fertilitetsforstyrrelser, kan kvinagolidbehandling gjenopprette fertilitet. Kvinner i fruktbar alder, som ikke ønsker å bli gravid, må derfor anbefales å bruke en form for sikker prevensjon.

Aktsomhet kreves når kvinagolid gis til pasienter med tidligere forekomst av psykotiske lidelser. Det har også vært rapportert noen få tilfeller der pasienter uten tidligere forekomst av mentale lidelser har opplevd akutt psykose, normalt reversibel ved seponering.

Data fra behandling av pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon foreligger ikke.

Kvinagolid har vært forbundet med søvnighet. Andre dopaminagonister kan, særlig hos pasienter med Parkinsons sykdom, være forbundet med episoder av plutselig innsovning. Pasienter som behandles med kvinagolid, og som opplever søvnighet, skal frarådes å kjøre bil eller å delta i aktiviteter hvor redusert våkenhet kan medføre risiko for alvorlig personskade eller død (f.eks. betjening av maskiner). Videre kan dosereduksjon eller seponering vurderes.

Det er ikke utført interaksjonsstudier med kvinagolid, og forsiktighet anbefales dersom Norprolac kombineres med andre legemidler (se pkt. 4.5).

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Alkohol kan gi redusert toleranse av kvinagolid (se også pkt. 4.5).

Impulskontrollforstyrrelser

Pasienter bør regelmessig kontrolleres for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksomme på at adferdssymptomer på impulskontrollidelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangssopping, overspising og tvangsspising, kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert Norprolac. Dersom pasienten utvikler slike symptomer bør behandlingen revurderes.

Et begrenset antall eldre pasienter har blitt behandlet med kvinagolid for hypofyseadenom og reumatoid artritt, i doser fra 50-300 mikrogram daglig. Varigheten av behandlingen var 6-93 måneder, og behandlingen ble godt tolerert.

Et begrenset antall barn i alderen 7-17 år har blitt behandlet med Norprolac for prolaktinom, i doser fra 75-600 mikrogram daglig. Varigheten av behandlingen var 1-5 år, og behandlingen ble godt tolerert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det er så langt ikke rapportert om interaksjoner mellom Norprolac og andre legemidler. Teoretisk antas det at kvinagolids prolaktinsenkende effekt kan avta ved samtidig inntak av sterke dopaminantagonister, f.eks. neuroleptika.

Da kvinagolids affinitet til 5-HT₁- og 5-HT₂-reseptorer er ca. 100 ganger lavere enn til D₂-reseptorer, er det lite sannsynlig at Norprolac interagerer med 5-HT_{1a}-reseptorer. Forsiktighet bør likevel utvises ved samtidig bruk av legemidler som bindes til disse reseptorene.

Da det kun finnes begrenset data med hensyn til enzym(er) som er involvert i metabolismen av kvinagolid, er det vanskelig å forutsi potensielle farmakokinetiske interaksjoner. Det mangler også data med tanke på kvinagolids potensielle påvirkning på andre legemidlers farmakokinetikk, f.eks. via enzymhemming. Det bør derfor utvises forsiktighet dersom Norprolac kombineres med andre legemidler, spesielt med legemidler som er kjent for å være potente hemmere av legemiddelmetaboliserende enzymer.

Alkohol kan gi redusert toleranse av kvinagolid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra dyrestudier indikerer ikke at Norprolac har embryotoksisk eller teratogent potensial, men klinisk erfaring fra gravide kvinner er begrenset.

Hos pasienter som ønsker å bli gravide, bør Norprolac seponeres når graviditet er bekreftet med mindre medisinske grunner tilsier videre behandling. Det er ikke observert økt insidens av abort etter seponering av legemidlet på dette stadium.

Dersom graviditet inntreffer hos pasienter med hypofyseadenom, og behandling med Norprolac er seponert, er det viktig med nøye overvåking gjennom hele graviditeten.

Amming

Amming er normalt ikke mulig da kvinagolid hemmer laktasjon. Dersom laktasjon likevel fortsetter, anbefales ikke amming da det er ukjent om kvinagolid går over i morsmelk.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hos noen pasienter kan Norprolac medføre nedsatt reaksjonsevne de første behandlingsdagene og etter doseøkning. Dette må tas hensyn til når økt årvåkenhet er nødvendig, f.eks. i forbindelse med bilkjøring.

Pasienter som behandles med kvinagolid, og som opplever søvnighet og/eller episoder med plutselig innsovning, skal frarådes å kjøre bil eller å delta i aktiviteter hvor redusert våkenhet kan medføre en risiko for alvorlig personskade eller død (f.eks. betjening av maskiner) inntil disse episodene eller søvnigheten ikke lenger inntreffer. Se også pkt. 4.4.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene er doseavhengig og forbigående. Bivirkningene er sjelden alvorlige nok til å kreve seponering.

MedDRA organklasse	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Reversibel akutt psykose
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine		Somnolens
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Tett nese	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Abdominalmerter Forstoppelse Diaré	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Flushing Ødemer	

Impulskontrollforstyrrelser

Patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangssopping, overspising og tvangsspising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert Norprolac (se pkt. 4.4).

Ortostatisk hypotensjon rapportert som en følge av bruk av Norprolac, kan i sjeldne tilfeller resultere i synkope.

Risiko for overfølsomhetsreaksjoner kan ikke utelukkes.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering.

Symptomer

Forventede effekter er kvalme, oppkast, hodepine, svimmelhet, tretthet, hypotensjon, hallusinasjoner og mulig kollaps.

Behandling

Behandling av overdose bør være symptomatisk. Dersom indisert, kan ventrikkeltømming eller aktivt kull anvendes.

Se pkt. 5.3 angående akutt forgiftning hos dyr.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Prolaktinhemmende midler; ATC-kode: G02C B04.

Kvinagolid er en selektiv dopamin D₂-reseptoragonist.

Kvinagolid hemmer utskillelsen av adenohipofysehormonet prolaktin uten å påvirke andre hypofysehormoner. Langtidsbehandling har vist reduksjon av størrelse eller begrenset vekst av prolaktinproduserende makroadenomer i hypofysen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det har ikke vært mulig å få resultater fra intravenøse studier med kvinagolid, da konsentrasjonen av virkestoffet er svært lav. Informasjon om absolutt biotilgjengelighet, clearance og distribusjonsvolum foreligger derfor ikke.

Absorpsjon

Kvinagolid absorberes raskt. Ved anbefalt dosering oppnås en klinisk signifikant prolaktinsenkende effekt etter to timer. Maksimal effekt oppnås etter 4-6 timer og vedvarer i 24 timer. En enkeltdose på 50 mikrogram gir maksimal effekt. Høyere doser resulterer ikke i kraftigere prolaktinsenkende effekt, men forlenger effektens varighet.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum etter enkeltdose er ca. 100 liter. Proteinbinding er ca. 90% og uspesifikk.

Biotransformasjon

Kvinagolid gjennomgår omfattende "first pass"-metabolisme. Hovedmetabolittene i blod er de inaktive glukuronid- og sulfatkonjugater, mens det biologisk aktive kvinagolid og dets N-desetylanalog forekommer i små mengder.

Eliminasjon

Halveringstiden er 11,5 timer etter enkeltdose og 17 timer ved "steady state". Mer enn 95% av legemidlet utskilles som metabolitter. Glukuronid- og sulfatkonjugater av kvinagolid og dets N-desetyl- og N,N-didesetylanaloger utskilles i urin, mens ukonjugerte former av de tre analogene utskilles i feces. Like mye utskilles via feces som via urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

LD₅₀-verdier for kvinagolid ble bestemt i flere arter etter én oral dose:

Mus	357 til >500 mg/kg
Rotte	>500 mg/kg
Kanin	>150 mg/kg

Kronisk toksisitet

Nedsatt kolesterolnivå hos behandlede hunnrotter viser at kvinagolid kan påvirke lipidmetabolismen. Tilsvarende observasjoner er sett med andre dopaminerge legemidler, og man antar at det har sammenheng med lavt prolaktinnivå. I flere kroniske studier med rotte er det observert forstørrede eggstokker på grunn av et økt antall gule legemer, samt væskeansamling og betennelse i livmorhulen. Disse forandringene var reversible og reflekterer den farmakodynamiske effekten av kvinagolid: Undertrykkelse av prolaktinsekresjon hemmer tilbakedannelsen av gule legemer (luteolyse) hos rotte og influerer dermed på normal kjønnsyklus. Prolaktin er ikke involvert i denne prosessen hos menneske.

Karsinogen og mutagent potensiale

In vitro- og *in vivo*-mutagenitetsstudier har ikke vist mutagen effekt.

Langtidsstudier med høye doser av kvinagolid viste Leydig-celletumorer hos rotte og mesenkymale livmورتumorer hos mus. Forekomsten av Leydig-celletumorer i en karsinogenitetsstudie hos rotte var økt, selv ved lave doser (0,01 mg/kg). Forekomst av Leydig-celletumorer anses å være en artsspesifikk effekt hos rotte.

De endringene som er observert i karsinogenitetsstudier reflekterer sannsynligvis den farmakodynamiske aktiviteten til kvinagolid. Legemidlet modulerer prolaktinnivået, men også, særlig hos hannrotte, nivået av luteiniserende hormon, og hos hunnagere, forholdet mellom progesteron og østrogen.

Reproduksjonstoksitet

Det er sett tendens til teratogent potensiale hos kanin. Reproduksjonstester hos rotte har gitt utslag på adferdsparametre, noe som kan stå i forbindelse med den dopaminerge effekt på CNS. Prolaktin-inhiberende effekt førte til nedsatt morsmelkproduksjon hos rotte, noe som ble assosiert med en økning av antallet rotteunger som døde. En mulig postnatal effekt av kvinagolidpåvirkning under fosterutviklingen (andre og tredje trimester) og effekt på morens fertilitet er ikke tilstrekkelig undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat
Hypromellose
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat

Fargestoffer:

25 mikrogram: Rødt jernoksid (E 172)

50 mikrogram: Indigotin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Startpakning: Ett blisterbrett med 3 tabletter à 25 mikrogram og 3 tabletter à 50 mikrogram. Blisterbrettet ligger i en forseglet aluminiumspose.

75 mikrogram og 150 mikrogram: Tre blisterbrett à 10 tabletter.

Ikke alle styrker og pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Startpakning: 8117
75 mikrogram: 8118
150 mikrogram: 8119

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.07.1995

Dato for siste fornyelse: 02.09.2009

10. OPPDATERINGSDATO

11.8.2023