SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Norprolac®, 25 mikrograma;50 mikrograma, tablete
Δ
Norprolac®, 75 mikrograma, tablete
Δ
Norprolac®, 150 mikrograma, tableta

INN: kvinagolid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Norprolac tablete 25 mikrograma;50 mikrograma:
Jedna svetlo ružičasta tableta sadrži: 25 mikrograma kvinagolida (u obliku kvinagolid-hidrohlorida)
Jedna svetlo plava tableta sadrži: 50 mikrograma kvinagolida (u obliku kvinagolid-hidrohlorida)

Norprolac tablete 75 mikrograma:
Jedna tableta sadrži: 75 mikrograma kvinagolida (u obliku kvinagolid-hidrohlorida)

Norprolac tablete 150 mikrograma:
Jedna tableta sadrži: 150 mikrograma kvinagolida (u obliku kvinagolid-hidrohlorida)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna Norprolac tableta od 25 mikrograma sadrži 89,91 mg laktoze, monohidrat.
Jedna Norprolac tableta od 50 mikrograma sadrži 89,82 mg laktoze, monohidrat.
Jedna Norprolac tableta od 75 mikrograma sadrži 86,99 mg laktoze, monohidrat.
Jedna Norprolac tableta od 150 mikrograma sadrži 173,99 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Norprolac tablete 25 mikrograma;50 mikrograma:
Tableta 25 mikrograma: okrugla, ravna, fasetirana tableta svetloružičaste boje sa izolovanim pigmentnim tačkama, sa jedne strane utisnuta je oznaka „25“, a sa druge „NORPROLAC“.
Tableta 50 mikrograma: okrugla, ravna, fasetirana tableta svetloplave boje sa izolovanim pigmentnim tačkama, sa jedne strane utisnuta je oznaka „50“, a sa druge „NORPROLAC“.

Norprolac tablete 75 mikrograma:
Tableta 75 mikrograma: okrugla, ravna, fasetirana tableta skoro bele boje, sa jedne strane utisnuta je oznaka „75“, a sa druge „NORPROLAC“.

Norprolac tablete 150 mikrograma:
Tableta 150 mikrograma: okrugla, ravna, fasetirana tableta skoro bele boje , sa jedne strane utisnuta je oznaka „150“, a sa druge „NORPROLAC“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperprolaktinemija (idiopatska ili poreklom od prolaktin-sekretujućih hipofiznih mikroadenoma ili makroadenoma).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

S obzirom na to da dopaminergička stimulacija može prouzrokovati simptome ortostatske hipotenzije, doziranje lekom Norprolac treba da se započne postepeno, uz pomoć pakovanja za titriranje i davanjem jednom dnevno uveče sa hranom. Optimalna doza mora biti titrirana individualno, na osnovu efekta smanjenja prolaktina i tolerancije.

Odrasli
Sa pakovanjem za titriranje doze terapija počinje sa 25 mikrograma/dan u prva 3 dana, nastavljajući sa 50 mikrograma /dan sledeća 3 dana. Od 7. dana i nadalje preporučena doza je 75 mikrograma /dan.
Kada je neophodno, dnevna doza može da se povećava dodavanjem 75 mikrograma u intervalima ne kraćim od jedne nedelje do postizanja optimalnog individualnog odgovora. Uobičajena doza održavanja je 75 mikrograma/dan ili 150 mikrograma/dan.
Pojedinim pacijentima mogu biti potrebne dnevne doze od 300 mikrograma ili više. U takvim slučajevima, dnevno doziranje se može povećavati u koracima od 75 mikrograma do 150 mikrograma u intervalima ne kraćim od 4 nedelje, do postizanja zadovoljavajuće terapijske efikasnosti ili smanjenja limita tolerancije nakon povećanja doze.

Starija populacija
Iskustva u primeni leka kod starijih su ograničena (videti odeljak 4.4)

Pedijatrijska populacija
Iskustva u primeni leka kod dece su ograničena (videti odeljak 4.4)

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Teško oštećenje funkcije jetre ili bubrega.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hiperprolaktinemija može biti fiziološka (trudnoća, dojenje) ili izazvana različitim patološkim stanjima, kao što je tumor hipotalamusa ili hipofize, a može biti izazvana i primenom lekova.
Veoma je važno da se odredi uzrok hiperprolaktinemije i u zavisnosti od uzorka da se započne lečenje.

U retkim slučajevima ortostatska hipotenzija može da dovede do sinkope, te se tokom prvih dana lečenja i nakon povećanja doze preporučuje kontrola krvnog pritiska u stojećem i ležećem stavu.
Ortostatske promene krvnog pritiska, koje se reflektuju na povećanje broja srčanih otkucaja, mogu biti značajne kod pacijenata sa teškim oboljenjima srca.

Kod žena koje pate od poremećaja plodnosti koji je u vezi sa prolaktinom, plodnost se može povratiti terapijom lekom Norprolac. Pacijentkinjama u reproduktivnom periodu koje ne planiraju trudnoću, treba uz terapiju kvinagolidom preporučiti i primenu pouzdane kontraceptivne metode.

U malom broju slučajeva, uključujući i pacijente bez prethodne istorije mentalnih oboljenja, terapija Norprolac tabletama je povezana sa pojavom akutne psihoze, obično reverzibilne u slučaju prekida terapije. Posebna pažnja je potrebna kod pacijenata koji su već prethodno imali psihotične epizode.

Nema dostupnih podataka o upotrebi leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Primena leka Norprolac može da dovede do somnolencije. Primena drugih agonista dopamina može da izazove iznenadne napade spavanja, naročito kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti. Pacijenti o tome moraju biti obavešteni i treba im savetovati oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Pacijenti kod kojih se javila somnolencija ne smeju da upravljaju vozilom niti da rukuju mašinama. U tom slučaju trebalo bi razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Studije interakcija kvinagolida sa drugim lekovima nisu izvođene, i zato primenu leka Norprolac u kombinaciji sa drugim lekovima, treba preporučivati uz oprez (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp. laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Alkohol može da smanji podnošljivost leka Norprolac.

Poremećaji kontrole impulsa
Stanje pacijenata treba redovno pratiti radi uočavanja poremećaja kontrole impulsa. Kod pacijenata koji se leče agonistima dopamina, uključujući lek Norprolac, mogu se javiti bihejvioralni simptomi ovog poremećaja koji uključuju patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulsivnu kupovinu ili prekomerno trošenje novca, kao i prekomerni unos hrane. Ukoliko se pojave ovakvi simptomi, treba razmotriti smanjenje doze ili postepeni prekid dalje primene agoniste dopamina.

Ograničen broj starijih pacijenata sa pituitarnim adenomima i reumatoidnim artritisom tretiran je sa dozama kvinagolida od 50 – 300 mikrograma/dan. Ovakav tretman trajao je 6 – 93 meseci i pacijenti su ga dobro podnosili.

Ograničen broj dece uzrasta od 7-17 godina lečen je lekom Norprolac zbog prolaktinoma, primenom doza od 75 - 600 mikrograma/dan. Ovo lečenje trajalo je 1 – 5 godina i pacijenti su ga dobro podnosili.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije nisu ispitivane u posebnim studijama i do sada nije bilo prijava interakcija između leka Norprolac i drugih lekova. Na osnovu teorijskog znanja, smanjenje dejstva može da se očekuje u slučaju njegove istovremene primene sa snažnim antagonistima dopamina (npr. sa neurolepticima).

Budući da je potencijal kvinalogida prema 5-HT_1 i 5-HT_2 receptorima oko 100 puta niži nego prema D_2 receptorima, mala je verovatnoća da dođe do interakcije između leka Norprolac i 5-HT_{1a} receptora. Ipak, treba povesti računa kada se istovremeno primenjuju lekovi koji se vezuju za ove receptore.

Zbog ograničenih podataka o enzimima koji učestvuju u metabolizmu kvinagolida, teško je predvideti potencijalne farmakokinetičke interakcije. Takođe, ne postoje podaci o potencijalu kvinagolida da utiče na farmakokinetiku drugih lekova npr. putem inhibicije enzima. Stoga se savetuje oprez pri istovremenoj primeni leka Norprolac i drugih lekova, a posebno snažnih inhibitora enzima koji učestvuju u metabolizmu lekova.

Istovremeno konzumiranje alkohola može da dovede do smanjene podnošljivosti leka Norprolac.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost: kod žena koje imaju poremećaj plodnosti povezan sa prolaktinom, plodnost se može ponovo uspostaviti primenom leka Norprolac. Žene koje ne žele da zatrudne treba posavetovati da koriste pouzdanu metodu kontracepcije (videti odeljak 4.4).

Trudnoća: klinička iskustva sa primenom leka kod trudnica su ograničena. U studijama na životinjama, kvinagolid nije pokazao embriotoksičnost, niti teratogenost, ali kliničko iskustvo je ograničeno.

Kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću, treba prekinuti primenu leka Norprolac, kada se trudnoća potvrdi, osim ukoliko ne postoje medicinski razlozi za nastavak terapije. Nije zabeležena veća incidenca abortusa, nakon prekida primene ovog leka u periodu trudnoće.

U slučaju da kod pacijentkinja koje pate od pituitarnog adenoma dođe do trudnoće i do prekida terapije lekom Norprolac, potrebno je pažljivo pratiti stanje ovih pacijentkinja tokom cele trudnoće.

Dojenje: kvinagolid suprimira laktaciju. Majke koje uzimaju kvinagolid ne mogu da doje. Ako se laktacija nastavi tokom primene kvinagolida, treba znati da dojenje nije preporučljivo, budući da nije poznato da li kvinagolid prolazi u majčino mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na početku terapije, primena kvinagolida može da smanji sposobnost brzog reagovanja. Oprez je potreban kada se zahteva povećana pažnja npr. prilikom upravljanja vozilima. Pacijenti kod kojih usled primene leka dolazi do somnolencije i/ili iznenadnih epizoda spavanja, ne treba da obavljaju radnje pri kojima bi smanjenje pažnje moglo da izazove teške povrede ili smrt same osobe ili drugih osoba (npr. rukovanje mašinama), sve do prestanka takvih epizoda i/ili somnolencije (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

4.8. Neželjena dejstva

Većina neželjenih reakcija je dozno-zavisna i prolaznog karaktera. U retkim slučajevima, neželjene reakcije su ozbiljne i zahtevaju prekid terapije.

MedDRA sistem organa	**Veoma često (≥1/10)**	**Često (≥1/100 do <1/10)**	**Retko (≥1/10000 do <1/1000)**
Poremećaji metabolizma i ishrane	-	anoreksija	-
Psihijatrijski poremećaji	-	insomnija	reverzibilna akutna psihoza,
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, glavobolja	-	solmolencija
Vaskularni poremećaji	-	ortostatska hipotenzija	-
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	-	nazalna kongestija	-
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje	abdominalni bol, konstipacija, dijareja	-
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	-	slabost u mišićima	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	zamor	-	-

Poremećaji kontrole impulsa
Patološka potreba za kockanjem, povećan libido, hiperseksualnost, kompulsivno trošenje novca ili kupovina i kompulsivno (prekomerno) uzimanje hrane, mogu se ispoljiti kod pacijenata koji se leče nekim agonistom dopamina, uključujući lek Norprolac (videti odeljak 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ortostatska hipotenzija koja je prijavljena nakon primene lekaNorprolac, retko može da dovede do sinkope.

Rizik nastanka reakcija preosetljivosti se ne može isključiti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustva sa predoziranjem su ograničena. Može se očekivati da se jave mučnina, povraćanje, glavobolja vrtoglavica, pospanost, hipotenzija, halucinacije. Lečenje predoziranja je simptomatsko. Ukoliko je opravdano, treba izvršiti ispiranje želuca ili primeniti medicinski ugalj.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali ginekološki lekovi, inhibitori prolaktina

ATC šifra: G02CB04

Kvinagolid je selektivan agonista dopaminskih D_2- receptora. Kvinagolid deluje inhibitorno na sekreciju prolaktina, ali ne smanjuje nivoe ostalih hormona hipofize. Do smanjenja nivoa prolaktina dolazi u roku od 2 sata nakon primene kvinagolida, maksimalno smanjenje se postiže za oko 4 – 6 sati, a održava se tokom 24 sata. Dužina trajanja dejstva je dozno zavisna.

Utvrđeno je da dugotrajna primena kvinagolida smanjuje veličinu ili limitira rast prolaktin-sekretujućih makro- i mikroadenoma hipofize.

5.2. Farmakokinetički podaci

Budući da nije bilo moguće izvršiti ispitivanja intravenskom dozom i tako odrediti apsolutnu bioraspoloživost leka, nedostaju podaci o klirensu i volumenu distribucije leka. Nakon oralne primene, kvinagolid se brzo resorbuje. Uticaj hrane na resorpciju nije ispitivan. U periodu od oko 30 minuta nakon primene 75 mikrograma kvinagolida, dostižu se maksimalne koncentracije leka u plazmi (oko 10 pikograma/mL u stanju ravnoteže). Oko 90% leka nespecifično se vezuje za proteine. Poluvreme eliminacije je oko 11 sati (pojedinačna doza) i 17 sati u stanju ravnoteže. Kvinagolid podleže ekstenzivnom metabolizmu.

Kvinagolid i njegov biološki aktivan N-deetil analog, prisutni su u malim količinama u cirkulaciji, oko jedne desetine unete radioaktivno obeležene doze. N-deetil metabolit ima farmakološko dejstvo slično kvinagolidu, premda znatno slabije i pretpostavlja se da ne doprinosi kliničkom dejstvu leka. Većina metabolita u cirkulaciji, u obliku je konjugata sa glukuronskom i sulfatnom kiselinom. U urinu su glavni metaboliti prisutni u obliku konjugata kvinagolida, N-deetil i N,N-bisdeetil analoga i to sa glukuronskom i sulfatnom kiselinom. U fecesu su nađeni nekonjugovani oblici ova tri jedinjenja.

Farmakokinetičke studije nisu izvođene kod starijih pacijenata ili kod pacijenata koji imaju oštećenu funkcije jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U *in vitro* i *in vivo* studijama na mutagenost koje su sprovedene sa kvinagolidom, nisu dokazani mutageni efekti. Studije na karcinogenost pokazale su povećanje pojave karcinoma reproduktivnog trakta kod ženki miševa, kao i do benignog adenoma Lejdigovih ćelija u testisima mužjaka pacova. Navedene promene su posledica centralnog dopaminergičkog efekta dugotrajne inhbicije prolaktina kod glodara sa specifičnom regulacijom endokrinog sistema koja je drugačija kod ljudi. Posledično, ova saznanja se ne mogu smatrati relevantnim za kliničku upotrebu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Norprolac tablete 25 mikrograma;50 mikrograma:
tablete 25 mikrograma:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
hipromeloza;
magnezijum-stearat;
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)

tablete 50 mikrograma:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Indigo carmine lake (FD + C Blue No 2 Al) (E 132);
Laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
hipromeloza;
magnezijum-stearat

Norprolac tablete 75 mikrograma:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
hipromeloza;
magnezijum-stearat

Norprolac tablete 150 mikrograma:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
skrob, kukuruzni;
hipromeloza;
magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju
Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Norprolac tablete 25 mikrograma;50 mikrograma:
Unutrašnje pakovanje je ALU/PVC/PVDC blister. U jednom blisteru se nalazi 6 tableta i to 3 tablete jačine 25 mikrograma i 3 tablete jačine 50 mikrograma.
Intermedijerno pakovanje leka je aluminijumska kesa.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijumska kesa, u kojoj je smešten 1 blister sa 6 tableta i Uputstvo za lek.

Norprolac tablete 75 mikrograma:
Unutrašnje pakovanje je ALU/ALU blister. U jednom blisteru se nalazi 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za lek.

Norprolac tablete 150 mikrograma:
Unutrašnje pakovanje je ALU/ALU blister.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek uništava se u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FERRING PHARMACEUTICALS SA PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD-STARI GRAD
Gospodar Jevremova 47/V, Stari Grad-Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Norprolac tablete, 25 mikrograma;50 mikrograma: 515-01-01574-17-001
Norprolac tablete, 75 mikrograma: 515-01-01577-17-001
Norprolac tablete, 150 mikrograma: 515-01-01579-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Norprolac tablete, 25 mikrograma;50 mikrograma:
Datum prve dozvole: 11.01.2007
Datum poslednje obnove dozvole: 17.04.2018.

Norprolac tablete, 75 mikrograma:
Datum prve dozvole: 11.01.2007
Datum poslednje obnove dozvole: 17.04.2018.

Norprolac tablete, 150 mikrograma:
Datum prve dozvole: 11.01.2007
Datum poslednje obnove dozvole: 17.04.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2018.