

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NORPROLAC 25 microgrammes + 50 microgrammes comprimés
NORPROLAC 75 microgrammes comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé à 25 microgrammes contient : 25 microgrammes de quinagolide sous forme de chlorhydrate de quinagolide.

1 comprimé à 50 microgrammes contient : 50 microgrammes de quinagolide sous forme de chlorhydrate de quinagolide.

1 comprimé à 75 microgrammes contient : 75 microgrammes de quinagolide sous forme de chlorhydrate de quinagolide.

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

25 microgrammes : rose pâle, moucheté, rond, plat, à bord biseauté, d'un diamètre de 7 mm. Inscriptions : 'NORPROLAC' en rond sur une face et '25' horizontalement sur l'autre face.

50 microgrammes : bleu pâle, moucheté, rond, plat, à bord biseauté, d'un diamètre de 7 mm. Inscriptions : 'NORPROLAC' en rond sur une face et '50' horizontalement sur l'autre face.

75 microgrammes : blanc, rond, plat, à bord biseauté, d'un diamètre de 7 mm. Inscriptions : 'NORPROLAC' en rond sur une face et '75' horizontalement sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hyperprolactinémie (idiopathique ou due à un micro- ou un macro-adénome hypophysaire sécrétant de la prolactine).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Étant donné qu'une stimulation dopaminergique peut provoquer des symptômes d'hypotension orthostatique, le traitement par NORPROLAC doit être instauré progressivement au moyen de l'emballage permettant la titration et le médicament doit être administré une fois par jour, le soir, avec le repas. La dose optimale doit être titrée individuellement sur la base de la diminution de la prolactine obtenue et de la tolérance.

Adultes

Grâce à l'emballage permettant la titration, le traitement débute avec 25 microgrammes/jour pendant les 3 premiers jours, ensuite avec 50 microgrammes/jour pendant les 3 jours suivants. À partir du 7^e jour, la dose recommandée est de 75 microgrammes/jour.

Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 75 microgrammes en respectant des intervalles d'une semaine au moins, jusqu'à l'obtention de la réponse individuelle optimale. La dose d'entretien habituelle est de 75 microgrammes/jour ou 150 microgrammes/jour.

Certains patients peuvent nécessiter des doses quotidiennes de 300 microgrammes ou plus. Dans ces cas, la dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 75 microgrammes à 150 microgrammes avec des intervalles d'au moins 4 semaines, jusqu'à l'obtention d'une efficacité thérapeutique satisfaisante ou jusqu'à ce qu'une diminution de la tolérance limite une augmentation ultérieure de la posologie.

Sujets âgés

L'expérience est limitée chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'expérience est limitée chez les enfants (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Troubles sévères de la fonction rénale ou hépatique. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'hyperprolactinémie peut être physiologique (grossesse, allaitement) ou résulter d'autres causes, comme des tumeurs au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse ou la prise de certains médicaments. Par conséquent, il est important de rechercher autant que possible la cause spécifique de l'hyperprolactinémie, et d'instaurer un traitement causal.

Étant donné qu'une hypotension orthostatique peut dans de rares cas entraîner une syncope, il est recommandé de contrôler la tension artérielle, tant en position couchée que debout, pendant les premiers jours du traitement et après augmentation de la dose. De plus, les modifications orthostatiques de la tension artérielle s'accompagnant d'une augmentation réflexe de la fréquence cardiaque pourraient s'avérer significatives chez les patients atteints de cardiopathies sévères.

Chez les femmes souffrant de troubles de la fertilité liés à la prolactine, un traitement par NORPROLAC peut rétablir la fertilité. Les femmes en âge de procréer, qui ne désirent pas être enceintes, doivent dès lors être averties de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive fiable.

Dans certains cas, y compris chez des patients n'ayant aucun antécédent préalable de maladies mentales, le traitement par NORPROLAC a été mis en relation avec l'apparition d'une psychose aiguë, habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Une prudence particulière s'impose chez les patients ayant des antécédents d'épisodes psychotiques.

Jusqu'à présent, on ne dispose d'aucune donnée relative à l'utilisation de NORPROLAC chez des patients souffrant de troubles de la fonction rénale ou hépatique.

NORPROLAC a été mis en relation avec de la somnolence. D'autres agonistes dopaminergiques ont été mis en relation avec des épisodes d'endormissement brutal, en particulier chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Les patients doivent en être informés et doivent être incités à la prudence s'ils conduisent un véhicule ou s'ils utilisent des machines pendant le traitement par NORPROLAC.

Les patients souffrant de somnolence ne peuvent ni conduire un véhicule ni utiliser des machines. En outre, on peut envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

On n'a pas réalisé d'études d'interaction avec le quinagolide. La prudence est donc de rigueur lorsque NORPROLAC est combiné à d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

L'alcool peut diminuer la tolérance à NORPROLAC.

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être régulièrement surveillés pour le développement de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être avertis du risque de survenue de symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions, entre autres jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses inconsidérées ou achats compulsifs, crises d'hyperphagie et consommation compulsive de nourriture sont possibles chez les patients traités au moyen d'agonistes de la dopamine, dont NORPROLAC. Une diminution de la dose/un arrêt progressif doit être envisagé si de tels symptômes apparaissent.

Un nombre limité de patients âgés ont été traités pour des adénomes hypophysaires et une polyarthrite rhumatoïde avec des doses de quinagolide allant de 50 à 300 microgrammes/jour. La durée du traitement était de 6 à 93 mois et le traitement était bien toléré.

Un nombre limité d'enfants âgés de 7 à 17 ans ont été traités pour un prolactinome avec des doses de NORPROLAC allant de 75 à 600 microgrammes/jour. La durée du traitement était de 1 à 5 ans et le traitement était bien toléré.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

On n'a pas réalisé d'études d'interaction et, jusqu'à présent, on n'a pas rapporté d'interactions entre NORPROLAC et d'autres médicaments. Théoriquement, on peut s'attendre à une diminution de l'effet hypoprolactinémiant en cas d'utilisation simultanée de médicaments (p.ex. neuroleptiques) dotés de puissantes propriétés antagonistes de la dopamine.

Étant donné que la puissance du quinagolide pour les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ est à peu près 100 fois plus faible que pour les récepteurs D₂, une interaction entre NORPROLAC et les récepteurs 5-HT_{1a} est improbable. Toutefois, il faut faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec ces récepteurs.

En raison des données limitées disponibles au sujet de l'enzyme (des enzymes) impliquée(s) dans le métabolisme du quinagolide, les interactions pharmacocinétiques potentielles sont difficilement prévisibles. On ne sait pas non plus si le quinagolide est susceptible d'influencer la pharmacocinétique d'autres médicaments, p.ex. via inhibition enzymatique. Par conséquent, la prudence est de rigueur si l'on combine NORPROLAC avec d'autres médicaments, en particulier des médicaments dont on sait qu'ils sont de puissants inhibiteurs des enzymes qui métabolisent les médicaments.

L'alcool peut diminuer la tolérance à NORPROLAC.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Chez les femmes souffrant de troubles de la fertilité liés à la prolactine, un traitement par NORPROLAC peut rétablir la fertilité. Les femmes en âge de procréer, qui ne désirent pas être enceintes, doivent dès lors être averties de la nécessité d'utiliser une méthode contraceptive fiable (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Les données animales n'indiquent pas que NORPROLAC a un effet embryotoxique ou tératogène, mais l'expérience clinique chez les femmes enceintes est limitée.

Chez les patientes qui désirent une grossesse, NORPROLAC doit être arrêté lorsque la grossesse est confirmée, excepté s'il y a une raison médicale de poursuivre le traitement. On n'a pas constaté d'incidence accrue d'avortements après l'arrêt du médicament à ce stade.

Chez une femme enceinte présentant un adénome hypophysaire, si le traitement par NORPROLAC a été arrêté, il est absolument nécessaire de suivre rigoureusement la grossesse.

Allaitement

L'allaitement est généralement impossible puisque NORPROLAC inhibe la lactation. Toutefois, si une lactation survient malgré tout durant le traitement, l'allaitement ne peut être conseillé car on ignore si le quinagolide est excrété dans le lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez certains patients, le traitement par NORPROLAC peut perturber les capacités de réaction pendant les premiers jours du traitement. Il faut en tenir compte si une vigilance accrue est nécessaire, par exemple lors de la conduite d'un véhicule. Les patients traités par NORPROLAC qui présentent de la somnolence et/ou des épisodes d'endormissement brutal doivent être avisés de ne pas conduire et de ne pas exercer d'activités au cours desquelles des troubles de la vigilance peuvent les exposer et exposer les autres à un risque de dommages sévères ou de décès (p.ex. lors de l'utilisation de machines), et ce jusqu'à disparition de ces épisodes de somnolence.

Voir aussi rubrique 4.4.

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont dose-dépendants et transitoires. Les effets indésirables sont rarement sévères au point de nécessiter l'arrêt du traitement.

MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie	
Affections psychiatriques		insomnie	psychose aiguë réversible
Affections du système nerveux	céphalées, vertiges		somnolence
Affections vasculaires		hypotension orthostatique	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		congestion nasale	
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements	douleurs abdominales, constipation, diarrhée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		faiblesse musculaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue		

Troubles du contrôle des impulsions

Jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses inconsidérées ou achats compulsifs, crises d'hyperphagie et consommation compulsive de nourriture sont possibles chez les patients traités au moyen d'agonistes de la dopamine, dont NORPROLAC (voir rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Hypotension orthostatique rapportée après utilisation de NORPROLAC, peut aboutir à une syncope dans des cas isolés.

Le risque des réactions d'hypersensibilité ne peut pas être exclu.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance
Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles
site internet : www.afmps.be – e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

On a peu d'expérience en matière de surdosage. On pourrait s'attendre à l'apparition des symptômes suivants : nausées, vomissements, céphalées, vertiges, somnolence, hypotension, hallucinations. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Le cas échéant, lavage gastrique ou charbon activé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agoniste des récepteurs dopaminergiques, inhibiteurs de la prolactine.
Code ATC : G02CB04.

Le quinagolide est un agoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D₂. Le quinagolide a un effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine, mais il n'abaisse pas les taux normaux d'autres hormones hypophysaires. La diminution de la prolactinémie se produit dans les 2 heures suivant l'ingestion, atteint un maximum dans les 4 à 6 heures et se maintient environ 24 heures. La durée dépend de la dose. Il a été démontré qu'un traitement prolongé par NORPROLAC réduit la taille ou limite la croissance des micro- ou macro-adénomes hypophysaires sécrétant de la prolactine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Étant donné qu'on n'a pas pu pratiquer d'études intraveineuses, on ne dispose pas de données sur la biodisponibilité absolue, la clairance et le volume de distribution. Le quinagolide est rapidement absorbé. L'influence de la prise concomitante de nourriture sur l'absorption n'a pas été étudiée. Le taux plasmatique maximal (environ 10 picogrammes/ml à l'état d'équilibre) a été atteint après 30 minutes si on administrait 75 microgrammes de quinagolide. La liaison de la substance aux protéines atteint environ 90% et n'est pas spécifique. La demi-vie d'élimination est d'environ 11 heures (dose unique) et de 17 heures à l'état d'équilibre. Le quinagolide est largement métabolisé. On retrouve de petites quantités de quinagolide et de son analogue N-déséthylé dans le sang, soit environ un dixième de la radioactivité totale. L'analogue N-déséthylé a un effet pharmacologique comparable à celui de la molécule mère, mais moins puissant, et il ne contribue probablement pas à l'effet clinique. Les dérivés sulfo- et glucuro-conjugués sont les principaux métabolites circulants. Dans l'urine, les principaux métabolites sont les dérivés sulfo- et glucuro-conjugués du quinagolide, ainsi que les analogues N-déséthylé et N,N-bidéséthylé. On a retrouvé les formes non conjuguées des trois composants dans les fèces.

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les patients âgés ni chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de mutagénicité détaillées menées *in vitro* et *in vivo* avec le quinagolide n'ont pas indiqué d'effet mutagène. Les études de cancérogenèse ont montré une augmentation des tumeurs de l'appareil reproducteur chez les souris femelles et des adénomes bénins des cellules de Leydig chez les rats. Ces constatations résultent des effets dopaminergiques centraux de l'inhibition prolongée de la prolactine chez les rongeurs, qui ont une physiologie hormonale spécifique, différente de celle de l'homme. Par conséquent, ces effets ne sont pas considérés comme pertinents pour la pratique clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

1 comprimé à 25 microgrammes contient :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Dioxyde de silice anhydre
Oxyde de fer rouge (E172)

1 comprimé à 50 microgrammes contient :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Dioxyde de silice anhydre
Carmin d'indigo (E132)

1 comprimé à 75 microgrammes contient :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Hypromellose
Stéarate de magnésium
Dioxyde de silice anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentations:

Emballage permettant la titration : 25 microgrammes + 50 microgrammes, 3+3 comprimés

Emballés sous plaquettes thermoformées ALU/PVC/PVDC scellées sous un sachet en aluminium étanche.

30 comprimés à 75 microgrammes

Emballés sous plaquettes thermoformées ALU/ALU.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

nv Ferring sa, Capucienelaan 93C, B-9300 Aalst

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NORPROLAC 25 microgrammes + 50 microgrammes comprimés : BE 302836.

NORPROLAC 75 microgrammes comprimés : BE 302845.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03/12/1993.

Date de dernier renouvellement : 03/12/2008.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2015.