

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juin 2014

NORPROLAC 25 et 50 µg, comprimés

B/6 : 3 comprimés à 25 µg et 3 comprimés à 50 µg (CIP : 34009 338 647 7 4)

NORPROLAC 75 µg, comprimés

B/30 (CIP : 34009 338 650 8 5)

NORPROLAC 150 µg, comprimés

B/30 (CIP : 34009 338 651 4 6)

Laboratoire FERRING SAS

DCI	quinagolide
Code ATC (2013)	G02CB04 (inhibiteurs de la prolactine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hyperprolactinémie idiopathique. Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire et leurs manifestations cliniques : · chez la femme : galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité ; · chez l'homme : gynécomastie, impuissance. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 23/02/1995 Rectificatifs (modification de RCP) les 17/04/1995, 22/05/2002, 12/02/2004, 07/04/2008, 22/08/2012 et 14/11/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G02	Autres médicaments gynécologiques
	G02C	Autres médicaments gynécologiques
	G02CB	Inhibiteurs de la prolactine
	G02CB04	Quinagolide

02 CONTEXTE

Le quinagolide est un agoniste dopaminergique D2 sélectif, non dérivé de l'ergot de seigle.

Le présent avis concerne une demande de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités NORPROLAC 25 et 50, 75 et 150 µg, précédemment réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 06/11/2009 (JO du 20/11/2009). Dans son avis du 16 décembre 2009 la Commission de la transparence avait maintenu un SMR important à ces spécialités dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hyperprolactinémie idiopathique.

Hyperprolactinémie liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire et leurs manifestations cliniques :

- chez la femme : galactorrhée, oligo- ou aménorrhée, infertilité ;
- chez l'homme : gynécomastie, impuissance. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Une revue systématique et une méta-analyse¹ ont comparé l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux (cabergoline, bromocriptine et quinagolide), de la chirurgie et de la radiothérapie dans le traitement de l'hyperprolactinémie.

Au total, 8 études randomisées et 178 études non randomisées de qualité méthodologique limitée ont été incluses (soit 3 000 patients).

La comparaison des agonistes dopaminergiques versus l'absence de traitement a montré que les agonistes dopaminergiques réduisent significativement le taux de prolactine (WMD² - 45, IC95% [-77 ; -11]) et le risque d'une hyperprolactinémie persistante (risque relatif = 0,9 ; IC95% [0,81 ; 0,99]).

La comparaison des agonistes dopaminergiques versus la chirurgie ou l'association des deux a montré que les agonistes dopaminergiques sont plus efficaces dans la réduction du risque d'une hyperprolactinémie persistante qu'un traitement chirurgical seul. La chirurgie et la radiothérapie sont efficaces chez les patients ayant une intolérance ou une résistance aux agonistes dopaminergiques.

Parmi les études incluses, 4 études cliniques et 2 études observationnelles ont comparé le quinagolide et la bromocriptine. Aucune différence significative sur la normalisation du taux de prolactine, ni sur les autres critères de jugement, n'a été observée entre ces deux médicaments.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 1^{er} janvier 2009 au 30 juin 2012 et du 1^{er} juillet 2012 au 30 janvier 2013). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

► A la suite d'une évaluation par l'EMA du risque de troubles du contrôle des impulsions associé à tous les agonistes dopaminergiques, quelle que soit leur indication, des précautions concernant ce risque (jeu pathologique, hypersexualité, dépenses compulsives, alimentation compulsive) ont été ajoutées dans le RCP³. D'autres modifications du RCP ont été effectuées depuis le précédent avis (16/12/2009). Au total, les rubriques modifiées sont les suivantes (voir le détail des modifications en annexe) :

- Posologie et mode d'administration
- Mises en garde spéciales et précautions particulières
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- Effets indésirables
- Surdosage
- Propriétés pharmacodynamiques

¹ Wang AT *et al.* Treatment of hyperprolactinemia : a systematic review and meta-analysis. Systematic Reviews 2012, 1 : 33

² WMD : Weighted Mean Difference

³ Heads of Medicines Agencies. PhVWP monthly report on safety concerns. Guidelines and general matters. July 2012

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de l'IMS, les spécialités NORPROLAC 25 et 50 µg, 75 µg et 150 µg ont fait l'objet d'environ 14 000 prescriptions (cumul mobil annuel automne 2013).

Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse des données.

04.4 Stratégie thérapeutique^{4,5}

Les patients ayant une hyperprolactinémie symptomatique et/ou tumorale doivent être traités.

Après recherche d'une cause médicamenteuse et éviction du médicament en question si possible, le traitement repose sur les agonistes dopaminergiques (cabergoline, quinagolide, lisuride et bromocriptine). La cabergoline et le quinagolide sont désormais plus souvent utilisés en première intention en raison de leurs avantages en termes de tolérance et d'efficacité.

En pratique, la cabergoline est préférée, notamment pour sa commodité d'emploi. Le quinagolide est le traitement de choix chez les patients ayant une valvulopathie. La bromocriptine reste privilégiée en cas de grossesse lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire.

En cas de microadénome ou de macroadénome à prolactine, la chirurgie peut être proposée en complément du traitement médicamenteux ou en seconde intention.

La radiothérapie a peu de place dans la stratégie thérapeutique ; elle peut être utilisée en cas de résistance au traitement médical et lorsqu'une décompression chirurgicale n'est plus possible.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ L'hyperprolactinémie d'origine idiopathique ou en rapport avec un microadénome ou un macroadénome peut évoluer vers un handicap (céphalées, troubles visuels...) et/ou vers une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ou curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'indication est important.
- ▀ Le quinagolide est un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la cabergoline, de meilleure commodité d'emploi.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NORPROLAC reste important dans les indications de l'AMM.

⁴ Melmed S *et al.* Diagnosis and treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ; 96 : 273-88.

⁵ Brue T, Delemer B, Bertherat J *et al.* Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies. Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie. *Médecine clinique endocrinologie & diabète, Hors série*, 2006 : 1-7

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

1 **ANNEXE :**

2 Tableau comparatif du RCP actuel (rectificatifs du 21/08/2012 et du 14/11/2013) et de la précédente version (07/04/2008).

3

4 Les ajouts sont identifiés **en gras surligné**

5 Les suppressions sont ~~barrées~~

6

	RCP précédent du 07/04/2008	RCP du 12 novembre 2013
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>Le quinagolide doit être administré en une prise par jour, au coucher, avec une légère collation.</p> <p>Le conditionnement d'initiation au traitement permet une prise quotidienne de 25 microgrammes les trois premiers jours, puis 50 microgrammes les trois jours suivants. Une posologie de 75 microgrammes par jour sera maintenue jusqu'à la fin du premier mois de traitement. En fonction de la prolactinémie, elle sera augmentée par paliers mensuels.</p> <p>La plupart des patients sont contrôlés par une dose inférieure ou égale à 150 microgrammes/jour. Une posologie plus élevée, jusqu'à 300 microgrammes et plus, peut être nécessaire. Dans de tels cas, la dose journalière peut être augmentée par palier de 75 microgrammes à 150 microgrammes à intervalles de 4 semaines au moins jusqu'à une réponse thérapeutique satisfaisante ou atteinte de la dose maximale tolérée.</p> <p>Il n'y a pas de données disponibles chez le sujet âgé et chez l'enfant.</p>	<p>Posologie</p> <p>La stimulation dopaminergique pouvant induire de l'hypotension orthostatique, des nausées, vomissements et vertiges, le dosage de NORPROLAC doit être initié progressivement avec le conditionnement d'initiation au traitement. Le quinagolide doit être administré en une prise par jour le soir au moment du repas. La dose optimale doit être déterminée individuellement en fonction de l'effet inhibiteur sur la prolactine et de la tolérance.</p> <p>Chez l'adulte :</p> <p>Le conditionnement d'initiation au traitement permet une prise quotidienne de 25 microgrammes les trois premiers jours, puis 50 microgrammes les trois jours suivants. A partir du 7ème jour, la posologie recommandée est de 75 microgrammes par jour.</p> <p>Si besoin, la dose journalière peut être augmentée par palier de 75 microgrammes à intervalle mensuel jusqu'à atteindre une réponse individuelle optimale. La posologie habituelle d'entretien est de 75 microgrammes/jour ou 150 microgrammes/jour.</p> <p>Certains patients peuvent avoir besoin de posologies journalières de 300 microgrammes et plus. Dans de tels cas, la posologie journalière peut être augmentée par palier de 75 microgrammes à 150 microgrammes, à intervalle d'au moins 4 semaines jusqu'à obtenir une réponse thérapeutique satisfaisante ou jusqu'à atteindre les limites de tolérance suite à l'augmentation de la dose.</p> <p>Population âgée :</p> <p>Les données dans la population âgée sont limitées (voir rubrique 4.4).</p> <p>Population pédiatrique :</p> <p>Les données chez les enfants sont limitées (voir rubrique 4.4).</p>
4.3 Contre-indications	<p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● hypersensibilité au quinagolide, ● altération des fonctions rénales ou hépatiques, 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ; • Altération sévère des fonctions rénales ou hépatiques. <p>En association avec :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● en association avec : <ul style="list-style-type: none"> ○ les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine), (voir rubrique Interactions), ○ les neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique Interactions). 	<ul style="list-style-type: none"> • les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) (voir rubrique 4.5). • les neuroleptiques antiémétiques (voir rubrique 4.5).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>Surveillance tensionnelle au cours des premiers jours de traitement et lors de toute augmentation de doses.</p> <p>Le quinagolide pouvant restaurer la fertilité, une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes ne souhaitant pas de grossesse.</p> <p>La prudence est recommandée en cas d'antécédents psychotiques. En effet, des cas isolés de syndromes psychotiques aigus ont été signalés. Ils sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.</p> <p>Une somnolence a été rapportée lors du traitement par quinagolide et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement avec quinagolide.</p> <p>Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.</p>	<p>L'hyperprolactinémie peut être physiologique (grossesse, allaitement) et peut aussi être secondaire entre autres à une tumeur hypothalamique ou hypophysaire et à l'administration d'un certain nombre de médicaments. Il est donc important que la cause précise de l'hyperprolactinémie soit identifiée le plus tôt possible et que le traitement de la cause soit initié.</p> <p>Comme l'hypotension orthostatique peut engendrer des syncopes dans de rares cas, il est recommandé de vérifier la tension artérielle (position allongée et debout) au cours des premiers jours de traitement et lors de toute augmentation de doses. De plus, des changements de tension artérielle orthostatique associés à des augmentations du rythme cardiaque peuvent être révélateurs chez les patients avec des maladies cardiaques sévères.</p> <p>Chez les femmes souffrant de troubles de la fertilité liés à la prolactine, le traitement par NORPROLAC peut restaurer la fertilité. Une méthode adéquate de contraception doit être adoptée chez les femmes en âge de procréer ne souhaitant pas de grossesse.</p> <p>Chez quelques patients traités par NORPROLAC, y compris chez des patients sans antécédents psychotiques, des cas de syndromes psychotiques aigus ont été signalés. Ils sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients avec antécédents psychotiques.</p> <p>Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de NORPROLAC chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>Une somnolence a été rapportée lors du traitement par NORPROLAC et des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors du traitement par agonistes dopaminergiques, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou lors de l'utilisation de machines pendant le traitement par NORPROLAC.</p> <p>Les patients ayant présenté une somnolence ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.</p> <p>La prise de boissons alcoolisées peut réduire la tolérance au traitement par NORPROLAC.</p>

	<p>La prise de boissons alcoolisées peut réduire la tolérance au traitement.</p>	<p>Troubles du contrôle des impulsions</p> <p>Les patients doivent être surveillés de façon régulière à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions comportant le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture (binge eating) et une alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont le quinagolide. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif doit être envisagés si ces symptômes apparaissent.</p> <p>Un nombre limité de patients âgés a été traité par quinagolide pour des adénomes hypophysaires et de l'arthrite rhumatoïde à des doses entre 50 et 300 µg/jour. Le traitement a duré entre 6 et 93 mois et a été bien toléré.</p> <p>Un nombre limité d'enfants âgés de 7 à 17 ans a été traité pour des prolactinomes par NORPROLAC à des doses entre 75 et 600 µg/jour. Le traitement a duré entre 1 et 5 ans et a été bien toléré.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)</p> <p>Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.</p> <p>En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique, mais utiliser un anticholinergique.</p> <p>+ Neuroleptiques antiémétiques</p> <p>Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.</p> <p>Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)</p> <p>Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.</p> <p>En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.</p> <p>+ Neuroleptiques antiémétiques</p> <p>Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.</p> <p>Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux</p> <p><u>Associations déconseillés</u></p> <p>+ Tetrabenazine</p> <p>Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des tetrabenazine.</p> <p>+ Consommation d'alcool</p> <p>Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicule et l'utilisation de machine. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool</p> <p><u>A prendre en compte</u></p> <p>+ Autres médicaments sédatifs</p> <p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p>

<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>	<p>Grossesse</p> <p>Absence de potentiel embryotoxique ou tératogène, d'après les données expérimentales. L'expérience clinique est encore limitée. Chez les femmes souhaitant une grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par quinagolide, sauf indication précise à la poursuite du traitement.</p> <p>En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte, et si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable. L'interruption du traitement n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des avortements.</p> <p>En cas de signes d'expansion tumorale (altération du champ visuel ou céphalées), le quinagolide peut être réadministré et un traitement chirurgical peut être envisagé.</p> <p>Allaitement</p> <p>En raison de son effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine, le quinagolide rend l'allaitement maternel impossible.</p>	<p>Grossesse</p> <p>Les données chez l'animal montrent l'absence de potentiel embryotoxique ou tératogène de NORPROLAC, mais l'expérience clinique chez la femme enceinte est limitée.</p> <p>Chez les femmes souhaitant une grossesse, il est recommandé d'interrompre le traitement par NORPROLAC, sauf indication précise à la poursuite du traitement. L'interruption du traitement n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des avortements.</p> <p>En cas d'adénome hypophysaire chez une femme enceinte et si le traitement a été interrompu, une surveillance attentive de l'adénome tout au long de la grossesse est indispensable.</p> <p>Allaitement</p> <p>En raison de l'effet inhibiteur du quinagolide sur la lactation, l'allaitement maternel est en général impossible. Si la lactation continue pendant le traitement, l'allaitement n'est pas recommandé car le passage de quinagolide dans le lait maternel n'est pas connu.</p>								
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	<p>En début de traitement, notamment, l'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines doit être attirée sur le risque de baisses tensionnelles.</p> <p>Les patients traités par quinagolide présentant une somnolence doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une baisse de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à disparition de ces effets (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).</p>	<p>Le traitement par NORPROLAC peut - chez certains patients - diminuer la capacité de réagir pendant les premiers jours de traitement, en raison d'un risque de baisses tensionnelles. Cela doit être pris en considération quand une vigilance accrue est nécessaire, par exemple pour la conduite de véhicule.</p> <p>Les patients traités par NORPROLAC et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une baisse de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines) jusqu'à disparition de ces effets ou de la somnolence. Voir aussi rubrique 4.4.</p>								
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>Estimation de la fréquence : très fréquent : ≥10% ; fréquent : ≥1%, <10% ; peu fréquent : ≥0,1%, <1 % ; rare : ≥ 0,01%, <0,1 % ; très rare : <0,01 % (données calculées sur la base des effets rapportés durant les essais cliniques).</p> <p>Ces effets sont communs à tous les agonistes dopaminergiques.</p> <p>Effets très fréquents : nausées, vomissements, céphalées, sensations vertigineuses et fatigue. Ils surviennent habituellement les tous premiers jours de traitement, ne nécessitent pas son interruption et disparaissent généralement avec sa poursuite.</p> <p>Effets fréquents : anorexie, douleur abdominale, constipation, insomnie, congestion nasale, hypotension. Une hypotension orthostatique peut se traduire par un malaise ou une syncope (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).</p>	<p>Estimation de la fréquence: très fréquent: ≥ 10 % ; fréquent : ≥ 1 % - < 10 % ; peu fréquent : ≥ 0,1 % - < 1 % ; rare : ≥ 0,01 % - < 0,1 % ; très rare : < 0,01 % (données calculées sur la base des effets rapportés durant les essais cliniques).</p> <p>Ces effets sont communs à tous les agonistes dopaminergiques.</p> <table border="1" data-bbox="1238 1177 2045 1385"> <thead> <tr> <th>Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes</th> <th>Très fréquent (≥1/10)</th> <th>Fréquent (≥1/100, <1/10)</th> <th>Rare (≥1/1000, <1/10000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> <td>-</td> <td>anorexie</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Rare (≥1/1000, <1/10000)	Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	anorexie	-
Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Rare (≥1/1000, <1/10000)							
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	anorexie	-							

	<p>De rare cas de somnolence ont été rapportés.</p> <p>Des cas isolés de syndromes psychotiques aigus ont été signalés (cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).</p>	<table border="1"> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>-</td> <td>Insomnie</td> <td>syndrome psychotique aigu réversible</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>sensations vertigineuses, céphalées</td> <td>-</td> <td>somnolence</td> </tr> <tr> <td>Affections vasculaires</td> <td>-</td> <td>hypotension orthostatique</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td> <td>-</td> <td>congestion nasale</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>nausées, vomissements</td> <td>douleur abdominale, constipation, diarrhée</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td> <td>-</td> <td>Faiblesse musculaire</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>fatigue</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </table>	Affections psychiatriques	-	Insomnie	syndrome psychotique aigu réversible	Affections du système nerveux	sensations vertigineuses, céphalées	-	somnolence	Affections vasculaires	-	hypotension orthostatique	-	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	congestion nasale	-	Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements	douleur abdominale, constipation, diarrhée	-	Affections musculo-squelettiques et systémiques	-	Faiblesse musculaire	-	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	-	-
Affections psychiatriques	-	Insomnie	syndrome psychotique aigu réversible																											
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses, céphalées	-	somnolence																											
Affections vasculaires	-	hypotension orthostatique	-																											
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	congestion nasale	-																											
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements	douleur abdominale, constipation, diarrhée	-																											
Affections musculo-squelettiques et systémiques	-	Faiblesse musculaire	-																											
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	-	-																											
4.9 Surdosage	<p>Les troubles potentiels sont : nausées et vomissements sévères, céphalées, vertiges et somnolence, hypotension, voire collapsus, possibilité d'hallucinations.</p> <p>Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique</p>	<p>Troubles du contrôle des impulsions Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture (binge eating) et l'alimentation compulsive, sont des troubles qui peuvent survenir chez des patients traités avec des agonistes dopaminergiques, dont le quinagolide (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p> <p>L'hypotension orthostatique rapportée suite à l'utilisation de NORPROLAC engendre rarement des syncopes.</p> <p>Le risque de réactions d'hypersensibilité ne peut être exclu.</p> <p>Les données concernant le surdosage sont limitées.</p> <p>Les troubles potentiels sont : nausées, vomissements, céphalées, vertiges, et somnolence, hypotension, hallucinations.</p> <p>Le traitement de l'intoxication aiguë est symptomatique. Si justifié, lavage d'estomac ou utilisation de charbon.</p>																												
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	INHIBITEUR DE LA PROLACTINE CODE ATC : G02CB04	Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de la prolactine, code ATC : G02CB04																												

	<p>Le quinagolide est un AGONISTE DOPAMINERGIQUE D2 SÉLECTIF. Il ne s'agit pas d'un dérivé de l'ergot de seigle.</p> <p>Le quinagolide par son action dopaminergique, est un puissant inhibiteur de la sécrétion de prolactine, <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p> <p>Excepté son effet inhibiteur sur la sécrétion d'hormone de croissance, le quinagolide ne réduit pas la sécrétion des autres hormones antéhypophysaires.</p> <p>Le quinagolide, en une prise par jour, est efficace, cliniquement, vis-à-vis des manifestations de l'hyperprolactinémie.</p> <p>En traitement prolongé, il peut réduire la taille ou limiter l'expansion des adénomes à prolactine.</p>	<p>Le quinagolide est un agoniste dopaminergique D2 sélectif. Il ne s'agit pas d'un dérivé de l'ergot de seigle.</p> <p>Le quinagolide par son action dopaminergique, est un puissant inhibiteur de la sécrétion de prolactine, <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>.</p> <p>Excepté son effet inhibiteur sur la sécrétion d'hormone de croissance, le quinagolide ne réduit pas la sécrétion des autres hormones antéhypophysaires.</p> <p>La réduction de la sécrétion de prolactine apparait dans les 2 heures suivant l'ingestion, atteint un maximum dans les 4 à 6 heures et est maintenue pendant environ 24 heures. La durée est fonction de la dose.</p> <p>Le quinagolide, en une prise par jour, est efficace, cliniquement, vis-à-vis des manifestations de l'hyperprolactinémie.</p> <p>En traitement prolongé, il peut réduire la taille ou limiter l'extension des adénomes à prolactine.</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>	<p><u>Toxicité aiguë</u></p> <p>La DL50 du quinagolide a été déterminée chez plusieurs espèces animales après une administration orale unique : souris 357 à > 500mg/kg ; rat > 500 mg/kg ; lapin > 150 mg/kg.</p> <p><u>Toxicité chronique et cancérogénèse</u></p> <p>Les anomalies observées lors des études de toxicité chronique et de cancérogénèse sont le reflet de l'action pharmacodynamique du quinagolide qui module non seulement la sécrétion de prolactine mais aussi celle de l'hormone lutéinisante (surtout chez le rat mâle) et qui interfère sur le rapport progestérone/oestrogène chez les rongeurs femelles.</p> <p>Ainsi, les organes endocrines - et plus particulièrement les testicules et ovaires - mais aussi, à un moindre degré, le métabolisme du cholestérol, se sont révélés être les cibles potentielles des fortes doses de quinagolide.</p> <p>Les études à long terme ont révélé des adénomes des cellules de Leydig chez le rat et des tumeurs du mésenchyme utérin chez la souris. Cependant, il a été démontré que ces observations n'étaient pas transposables à l'homme à cause des différences fondamentales dans la régulation du système endocrinien entre les rongeurs et l'espèce humaine.</p> <p>Par ailleurs, le quinagolide ne présente pas de potentiel mutagène ou clastogène, pas plus que de potentiel tératogène ou embryotoxique.</p> <p>L'hypoprolactinémie induite par le quinagolide a inhibé la lactation des rats femelles, provoquant une augmentation de la mortalité des rats nouveau-nés.</p>	<p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>NORPROLAC n'a pas montré d'embryotoxicité ou de tératogénicité au cours des études chez l'animal. Une augmentation de la mortalité et une diminution de la prise de poids des rats nouveau-nés ont été observées suite au traitement maternel par Norprolac. Cela est probablement dû à une diminution de la production de lait maternel causée par une diminution de la concentration de prolactine.</p> <p>Une diminution de la fertilité (taux de grossesse) a été observée chez les rats femelles et ceci a été relié à l'inhibition de la sécrétion de prolactine causée par le quinagolide. Comme la prolactine n'est pas nécessaire à l'implantation de l'embryon humain, cette observation n'est pas transposable directement à l'homme ; cependant, comme la fertilité humaine peut être réduite par une hyperprolactinémie, le traitement par le quinagolide peut restaurer la fertilité humaine en normalisant les taux de prolactine.</p> <p>Le traitement chronique par Norprolac engendre une augmentation du nombre total de tumeurs mésodermiques de l'utérus chez la souris femelle et des adénomes des cellules de Leydig chez les rats mâles. Ces néoplasmes sont spécifiques à chaque espèce et sont considérés comme liés à la régulation spécifique du système endocrinien chez les rongeurs, qui est différente de la régulation dans l'espèce humaine. Ces observations ne sont pas applicables à l'espèce humaine.</p>