

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОСТИНЕКС®

Регистрационный номер: П N013905/01

Торговое наименование: Достинекс®

Международное непатентованное наименование: каберголин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: каберголин 0,50 мг;

Вспомогательные вещества: лактоза 75,90 мг, лейцин 3,60 мг.

Описание

Белые плоские продолговатые таблетки с маркировкой «P» и «U», разделенными насечкой с одной стороны и «700» с короткими насечками сверху и снизу от центрального числа «0» – с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы пролактина.

Код АТХ: G02CB03

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D₂-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Кроме того, при приеме более высоких доз по сравнению с таковыми для снижения концентрации пролактина в плазме крови, каберголин обладает центральным дофаминергическим эффектом вследствие стимуляции D₂-рецепторов.

Снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 ч после приема препарата и сохраняется в течение 7-28 дней у здоровых добровольцев и пациенток с гиперпролактинемией, и до 14-21 дней – у женщин в послеродовом периоде.

Каберголин обладает строго избирательным действием, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Пролактинснижающее действие

каберголина является дозозависимым как в отношении выраженности, так и длительности действия.

К фармакодинамическим воздействиям каберголина, не связанным с терапевтическим эффектом, относится только снижение артериального давления (АД). При однократном приеме препарата максимальный гипотензивный эффект отмечается в течение первых 6 часов и является дозозависимым.

Фармакокинетика

Всасывание

Каберголин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови после однократного перорального приема в дозе от 0,5 мг до 1,5 мг составляет 30-70 пг/мл и достигается через 2-3 часа. Абсолютная биодоступность каберголина неизвестна. Прием пищи не влияет на всасывание и распределение каберголина.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 41-42 %.

Метаболизм

Основным идентифицированным в моче метаболитом каберголина является 6-аллил-8β-карбоксии-эрголин в концентрации до 4-6 % от принятой дозы, концентрация 3 дополнительных метаболитов – менее 3 % от дозы. Метаболиты обладают значительно меньшим эффектом в отношении подавления секреции пролактина в сравнении с каберголином.

Выведение

Период полувыведения каберголина, оцениваемый по скорости выведения почками, составляет 63-68 часов у здоровых добровольцев и 79-115 часов у пациентов с гиперпролактинемией. Вследствие длительного периода полувыведения состояние равновесной концентрации каберголина достигается через 4 недели. Через 10 дней после приема каберголина в моче и кале обнаруживается соответственно около 18 % и 72 % от принятой дозы, причем доля неизмененного каберголина в моче составляет 2-3 %.

Показания к применению

- Предотвращение физиологической лактации после родов.
- Подавление уже установившейся послеродовой лактации.
- Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею.
- Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы);

идиопатическая гиперпролактинемия; синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к каберголину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи.
- Фиброзные изменения в легких, перикарде или забрюшинном пространстве в анамнезе.
- При длительной терапии: анатомические признаки патологии клапанного аппарата сердца (такие как, утолщение створки клапана, сужение просвета клапана, смешанная патология сужение и стеноз клапана), подтвержденные эхокардиографическим исследованием (ЭхоКГ), проведенным до начала терапии.
- Применение у детей и подростков в возрасте до 16 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность и период грудного вскармливания (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности применения каберголина).

С осторожностью

Как и другие производные спорыньи, каберголин следует назначать с осторожностью при следующих состояниях и/или заболеваниях:

- артериальная гипертензия, развившаяся на фоне беременности, например, преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия (каберголин назначается только в тех случаях, когда потенциальная польза от применения препарата значительно превышает возможный риск);
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, синдром Рейно;
- пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (рекомендуется применение более низких доз);
- тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе);
- одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической артериальной гипотензии).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных контролируемых клинических исследований по применению каберголина у беременных не проводилось. Исследования на животных не продемонстрировали тератогенного действия каберголина, но были выявлены снижение фертильности и эмбриотоксичность. Результаты 12-летнего обсервационного исследования влияния каберголина на исходы беременности показали, что в 6,6% (17 беременностей из 256) привели к серьезным врожденным порокам развития или преждевременному прерыванию беременности (наиболее частыми были пороки развития костно-мышечной системы, сердца и легких). Информации в отношении перинатальных расстройств или долгосрочных наблюдений развития новорожденных, матери которых принимали каберголин во время беременности, нет. В связи с чем, терапия каберголином в период беременности возможна только в случаях крайней необходимости, с учетом тщательной оценки соотношения "пользы-риска" для женщины и плода. Учитывая длительный период полувыведения каберголина и ограниченные данные о действии каберголина на плод, пациентки, планирующие беременность, должны прекратить его прием за месяц до планируемой даты беременности. В случае наступления беременности на фоне терапии каберголином, прием препарата следует прекратить после подтверждения беременности.

Период грудного вскармливания

Каберголин проникает в молоко лактирующих крыс, сведений о проникновении каберголина в грудное молоко человека нет. Тем не менее, при отсутствии достаточного эффекта применения каберголина для предотвращения или подавления лактации от грудного вскармливания следует отказаться.

Так как каберголин предотвращает лактацию, прием препарата пациенткам с гиперпролактинемией, планирующим грудное вскармливание, противопоказан.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в первый день после родов (предпочтительно с первым приемом пищи после родов).

Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух дней (общая доза равна 1 мг). С целью снижения риска ортостатической артериальной гипотензии у женщины, однократная доза каберголина не должна превышать 0,25 мг.

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 таблетка 0,5 мг) или в два приема (по 1/2

таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно – на 0,5 мг с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

В зависимости от переносимости, недельную дозу можно принимать однократно или разделить на 2 и более приемов в неделю. Разделение недельной дозы на несколько приемов рекомендуется при назначении препарата в дозе более 1 мг в неделю.

У пациентов с повышенной чувствительностью к дофаминергическим препаратам вероятность развития нежелательных реакций можно уменьшить, начав терапию каберголином в более низкой дозе (например, по 0,25 мг один раз в неделю), с последующим постепенным ее увеличением до достижения терапевтической дозы. Для улучшения переносимости препарата при возникновении выраженных нежелательных реакций возможно временное снижение дозы с последующим более постепенным ее увеличением (например, увеличение на 0,25 мг в неделю или каждые 2 недели).

При увеличении дозы пациенты должны проходить регулярное обследование для установления наименьшей эффективной дозы каберголина. Рекомендуется, как минимум 1 раз в месяц, определение концентрации пролактина в плазме крови, так как нормализация его концентрации обычно наступает в течение 2-4 недель после подбора эффективной дозы каберголина.

После отмены каберголина обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии. Однако у некоторых пациенток наблюдается стойкое снижение концентрации пролактина в плазме крови в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение, по меньшей мере, 6 месяцев после прекращения терапии.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

У детей и подростков

Эффективность и безопасность применения каберголина у детей и подростков в возрасте 16 лет не установлены.

У пожилых пациентов

В связи с показаниями к применению каберголина, опыт его применения у пациентов пожилого возраста крайне ограничен. Имеющиеся данные не указывают на наличие особого риска.

У пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени следует применять более низкие дозы каберголина (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

В ходе клинических исследований с применением каберголина для предотвращения физиологической лактации (1 мг однократно) и для подавления лактации (по 0,25 мг каждые 12 часов в течение 2 дней) нежелательные реакции отмечались приблизительно у 14 % женщин. При применении каберголина в течение 6 месяцев в дозе 1-2 мг в неделю, разделенной на 2 приема, для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, частота нежелательных реакций составляла 68 %. Нежелательные реакции возникали, в основном, в течение первых 2 недель терапии и в большинстве случаев исчезали по мере продолжения терапии или через несколько дней после отмены каберголина. Нежелательные реакции обычно были преходящими, по степени тяжести - слабо или умеренно выражены и носили дозозависимый характер. По крайней мере, однократно в ходе терапии тяжелые нежелательные реакции отмечались у 14 % пациентов; из-за нежелательных реакций лечение было прекращено примерно у 3 % пациентов.

Возможные нежелательные реакции при применении каберголина распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ (очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$), неизвестно (невозможно определить на основе имеющихся данных):

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности			
Нарушения психики		депрессия	повышение либидо			агрессивность, бред, гиперсексуальность, игровая зависимость / патологическая склонность к азартным играм, психотические расстройства, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение / вертиго	сонливость	преходящая гемианопсия, синкопе (кратковременный обморок с потерей сознания), парестезия			приступы внезапного засыпания, тремор

Нарушения со стороны органа зрения						нарушения зрения
Нарушения со стороны сердца	поражение клапанов сердца (вальвулопатия), в том числе регургитация, и сопутствующие нарушения (перикардит и выпот в перикард)		ощущение сердцебиения			стенокардия
Нарушения со стороны сосудов		при длительном применении каберголин обычно оказывает гипотензивное действие, в некоторых случаях может иметь мезь ортостатическая артериальная гипотензия, «приливы»	спазм сосудов верхних и нижних конечностей, обморок			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			одышка, плевральный выпот, фиброз (фиброз легких), носовое кровотечение		плевральный фиброз	нарушения дыхания, дыхательная недостаточность, плеврит и боль в грудной клетке
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, диспепсия, гастрит, боль в животе	запор, рвота		боль в эпигастральной области		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			сыпь, алопеция			
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и			судороги нижних конечностей			

соединительной ткани						
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		мастодиния				
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения, повышенная утомляемость		отеки, периферические отеки			
Лабораторные и инструментальные данные		бессимптомное снижение артериального давления (систолического – не менее чем на 20 мм рт. ст.; диастолического – не менее чем на 10 мм рт.ст.)	возможно уменьшение содержания гемоглобина у женщин с аменореей в первые месяцы после возобновления менструаций	отклонение от нормы стандартных лабораторных показателей при длительной терапии с применением каберголина		увеличение активности креатинфосфокиназы, отклонения от нормы показателей функции печени

Расстройства импульсного контроля: патологическое пристрастие к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, склонность к неадекватным тратам или компульсивным покупкам, булимическое переедание и булимия могут возникать у пациентов, получающих терапию агонистами дофаминергических рецепторов, включая каберголин.

Передозировка

Симптомы передозировки (вероятнее, симптомы гиперстимуляции дофаминовых рецепторов): тошнота, рвота, диспептические расстройства, ортостатическая артериальная гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

При передозировке следует провести вспомогательные мероприятия, направленные на выведение невсосавшегося препарата (промывание желудка) и, при необходимости, поддержание артериального давления. Возможно назначение антагонистов дофамина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Информация о взаимодействии каберголина и других алкалоидов спорыньи отсутствует, поэтому одновременное применение этих лекарственных средств во время длительной

терапии каберголином не рекомендуется.

Поскольку каберголин оказывает терапевтическое действие путем прямой стимуляции дофаминовых рецепторов, его нельзя назначать одновременно с препаратами, действующими как антагонисты дофамина (фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены, метоклопрамид, домперидон, ализаприд и др.), т.к. они могут ослабить действие каберголина, направленное на снижение концентрации пролактина.

Как и другие производные спорыньи, каберголин нельзя применять одновременно с антибиотиками класса макролидов (например, эритромицином, джозамицином, тролеандомицином), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

Особые указания

Перед началом терапии каберголином с целью лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, необходимо провести полное обследование гипофиза.

Перед началом длительной терапии каберголином все пациенты должны пройти обследование сердечно-сосудистой системы, включая эхокардиограмму (с целью исключения бессимптомно протекающих пороков сердца). Кроме того, целесообразно определение СРБ или других маркеров воспаления, рентгенография грудной клетки, исследование функции легких и функции почек.

Как и при применении других производных спорыньи, после длительного приема каберголина у пациентов наблюдались плевральный выпот/плевральный фиброз и вальвулопатия. В некоторых случаях пациенты получали предшествующую терапию эрготониновыми агонистами дофамина. Поэтому каберголин не следует применять у пациентов с имеющимися признаками и/или клиническими симптомами нарушения функции сердца или дыхания, связанными с фиброзными изменениями или с такими состояниями в анамнезе. Следует отменить прием препарата в случае обнаружения признаков появления или ухудшения регургитации крови, сужения просвета клапанов или утолщения створок клапанов (см. раздел «Противопоказания»).

Было установлено, что скорость оседания эритроцитов возрастает при развитии плеврального выпота или фиброза. В случае обнаружения необъяснимого увеличения скорости оседания эритроцитов, рекомендуется выполнить рентгенографическое исследование грудной клетки. В постановке диагноза может помочь определение концентрации креатинина в плазме крови и оценка функции почек. После прекращения приема каберголина у пациентов с наличием плеврального выпота/плеврального фиброза или вальвулопатии отмечалось улучшение симптомов.

Неизвестно может ли каберголин ухудшать состояние пациентов с признаками

регургитации крови. Каберголин не следует применять при выявлении фиброзных поражений клапанного аппарата сердца (см. раздел «Противопоказания»).

Фибротические нарушения могут развиваться бессимптомно. В связи с этим следует регулярно контролировать состояние пациентов, получающих длительную терапию каберголином и обращать особое внимание, на следующие симптомы:

- плевро-легочные нарушения: такие, как одышка, затруднение дыхания, непроходящий кашель или боль в грудной клетке;
- почечная недостаточность или обструкция сосудов мочеточников или органов брюшной полости, которые могут сопровождаться болью в боку или в области поясницы и отеками нижних конечностей, любые припухлости или болезненность при дотрагивании в области живота, что может свидетельствовать о развитии ретроперитонеального фиброза;
- перикардиальный фиброз и фиброз створок клапанов сердца часто манифестируют сердечной недостаточностью. В связи с этим необходимо исключить фиброз створок клапанов сердца (и констриктивный перикардит) при появлении симптомов сердечной недостаточности.

Следует регулярно проводить мониторинг состояния пациента на предмет развития фибротических нарушений. Первый раз ЭхоКГ должна быть проведена через 3-6 месяцев после начала терапии. Затем данное исследование необходимо проводить в зависимости от клинической оценки состояния пациента, уделяя особое внимание симптомам, описанным выше, как минимум каждые 6-12 месяцев терапии.

Необходимость других методов мониторинга (например, физикальное обследование, включая аускультацию сердца, рентгенографию, компьютерную томографию) оценивается индивидуально для каждого пациента.

Каберголин восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. До начала применения каберголина следует исключить беременность. Поскольку беременность может наступить до восстановления менструации, рекомендуется проводить тесты на беременность не реже одного раза в 4 недели в течение периода аменореи, а после восстановления менструации - каждый раз, когда отмечается задержка менструации более чем на 3 дня. Женщинам, желающим избежать беременности, следует использовать барьерные методы контрацепции во время лечения каберголином, а также после отмены препарата до повторения ановуляции. Женщины, у которых наступила беременность, должны находиться под наблюдением врача для своевременного выявления симптомов увеличения гипофиза, поскольку во время беременности возможно увеличение размеров уже существовавших опухолей гипофиза.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени для длительной терапии следует применять низкие дозы каберголина. У пациентов с печеночной недостаточностью

тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема каберголина в дозе 1 мг значение AUC было выше, чем у здоровых добровольцев или пациентов с меньшей выраженностью печеночной недостаточности.

Применение каберголина вызывает сонливость. У пациентов с болезнью Паркинсона применение агонистов дофаминовых рецепторов может вызвать внезапное засыпание. В подобных случаях рекомендуется снизить дозу каберголина или прекратить терапию.

Не рекомендуется применение каберголина у пациентов с нарушением функции почек, в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности каберголина в данной популяции пациентов.

С целью выявления признаков расстройств импульсного контроля при длительной терапии каберголином пациенты должны находиться под регулярным наблюдением, пациенты и/или осуществляющие за ними уход люди должны быть проинформированы о возможных расстройствах поведения на фоне терапии. Расстройства импульсного контроля, такие как патологическое пристрастие к азартным играм, повышенное либидо и гиперсексуальность были зарегистрированы у пациентов, получающих терапию агонистами дофаминергических рецепторов, включая каберголин. Эти явления были обычно обратимы после уменьшения дозы или отмены препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациенты, принимающие каберголин, должны воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами и другой потенциально опасной деятельности, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 0.5 мг.

По 2 или 8 таблеток во флакон темного стекла типа I, закрытый навинчивающейся алюминиевой крышкой с пластиковой вставкой, содержащей подсушивающий агент и пористую бумагу на дне.

По 2 или 8 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, закрытый навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми и с пластиковой вставкой, содержащей подсушивающий агент.

По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Производитель

Пфайзер Италия С.р.л., Италия

Адрес: Населенный пункт Марино дель Тронто, 63100 - Асколи Пичено (АП), Италия

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Пфайзер Инновации», РФ

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10,

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

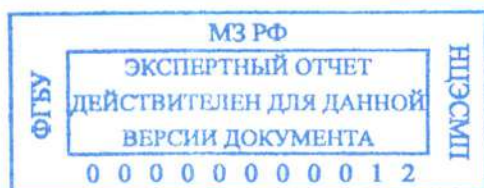
Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Руководитель отдела регистрации



С.А. Осипова



122293