

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**КАБЕРГОЛИН****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Каберголин**Международное непатентованное наименование:** каберголин**Лекарственная форма:** таблетки**Состав**

1 таблетка содержит:

действующее вещество: каберголин 0,5 мг;*вспомогательные вещества:* лактоза безводная, лейцин.**Описание**

Продолговатые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: другие средства, применяемые в гинекологии; 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 дозами 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-х ч после приема каберголина и сохраняется в течение 7-28 дней у здоровых добровольцев и пациенток с гиперпролактинемией и до 14-21 дня — у женщин в послеродовом периоде.

Каберголин обладает строго избирательным действием, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Пролактинснижающее действие препарата 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 (C_{\max}) в плазме крови после однократного перорального приема в дозе 0,5-1,5 мг составляет 30-70 нг/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-карбокси-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 ($T_{1/2}$) каберголина, оцениваемый по скорости выведения почками, составляет 63–68 часов у здоровых добровольцев и 79–115 часов у пациентов с гиперпролактинемией. Вследствие длительного $T_{1/2}$ состояние равновесной концентрации достигается через 4 недели. Через 10 дней после приема каберголина в моче и кале обнаруживаются соответственно около 18% и 72% от принятой дозы, причем доля неизмененного каберголина в моче составляет 2–3%.

Показания к применению

Препарат Каберголин показан для применения у пациентов в возрасте от 16 лет и старше для:

- предотвращения физиологической лактации после родов;
- подавления уже установившейся послеродовой лактации;
- лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею;
- лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза (микро - и макропролактином); идиопатической гиперпролактинемии; синдрома «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к каберголину или другим алкалоидам спорыньи, и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Фиброзные изменения в легких, перикарде или забрюшинном пространстве в анамнезе.
- При длительной терапии: анатомические признаки патологии клапанного аппарата сердца (такие как утолщение створок клапана, сужение просвета клапана, смешанная патология – сужение и стеноз клапана), подтвержденные эхокардиографическим исследованием (ЭхоКГ), проведенным до начала терапии.
- Возраст до 16 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности каберголина в данной возрастной популяции).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- 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 наличии следующих состояний/заболеваний или факторов риска:

- артериальная гипертензия, развившаяся на фоне беременности, например, преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия (назначается только в тех случаях, когда потенциальная польза терапии каберголином значительно превышает возможный риск его применения);
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, синдром Рейно;
- пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (рекомендуется применение более низких доз каберголина);
- тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе);
- одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической 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 нарушений в перинатальном периоде 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 случае крайней необходимости, с учетом тщательной оценки соотношения «пользы-риска» для женщины и плода. Учитывая длительный $T_{1/2}$ 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.

Назначение препарата пациенткам с гиперпролактинемией, планирующим грудное вскармливание, противопоказано (каберголин предотвращает лактацию).

Способ применения и дозы

Внутри, во время еды.

Предотвращение лактации: 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в 1-й 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 2 дней (общая доза — 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 1 прием (1 таблетка по 0,5 мг) или в 2 приема (по 1/2 таблетки по 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно — на 0,5 мг с интервалом в 1 месяц 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 каберголина для пациентов с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю.

В зависимости от переносимости, недельную дозу каберголина 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, начиная терапию каберголином в более низкой дозе (например, по 0,25 мг 1 раз в неделю) с последующим постепенным ее увеличением до достижения терапевтической дозы. Для улучшения переносимости терапии каберголином при возникновении выраженных нежелательных реакций возможно временное снижение дозы с последующим более постепенным ее увеличением (например, увеличение на 0,25 мг в неделю каждые 2 недели).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В связи с показаниями для терапии каберголином, опыт его применения у пациентов пожилого возраста крайне ограничен. Имеющиеся данные не указывают на наличие особого риска. Учитывая снижение функции почек, печени, сердца, а также наличие сопутствующей патологии у пожилых пациентов, подбор дозы следует осуществлять с осторожностью, начиная с самой низкой дозы каберголина в пределах диапазона режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени следует применять более низкие дозы каберголина.

Дети

Эффективность и безопасность применения каберголина у детей и подростков в возрасте до 16 лет не установлены. Применение препарата Каберголин у детей и подростков в возрасте до 16 лет противопоказано.

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.

Нежелательные реакции при применении каберголина распределены по системно-органному 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 основании имеющихся данных).

Табличное резюме нежелательных реакций:

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, патологическая склонность к азартным играм, психотические расстройства, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение /вертиго	Сонливость	Преходящая гемипарезия, 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 т.ч. 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 мо-	Спазм сосудов верхних и нижних конечностей, обморок			

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		жет иметь место ортостатическая артериальная гипотензия, «приливы»				
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 эпигастриальной 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 соединительной ткани			Судороги нижних конечностей			
Нарушения со стороны половых органов и молочной/грудной 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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

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

Лечение

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

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) для длительной терапии следует применять низкие дозы каберголина (у этих пациентов после однократного приема каберголина в дозе 1 мг значение AUC было выше, чем у здоровых добровольцев или пациентов с меньшей выраженностью печеночной недостаточности).

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.

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

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 прекращения терапии каберголином 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.

Перед началом длительной терапии каберголином все пациенты должны пройти обследование состояния сердечно-сосудистой системы, включая ЭхоКГ (с целью исключения бессимптомно протекающих пороков сердца). Кроме того, целесообразно определение С-

реактивного белка и других маркеров воспаления, рентгенография органов грудной клетки, исследование функции легких и 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. В связи с чем, 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. Терапию каберголином следует прекратить при появлении признаков или усиления признаков нарушения внутрисердечной гемодинамики (регургитации крови, сужения клапанов или утолщения створок клапанов).

Было установлено, что скорость оседания эритроцитов (СОЭ) возрастает при развитии плеврального выпота или фиброза. В случае обнаружения необъяснимого увеличения СОЭ, рекомендуется выполнить рентгенологическое обследование 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 состояния. Неизвестно может ли каберголин ухудшать состояние пациентов с признаками регургитации крови. В связи с чем, каберголин не следует применять при выявлении фиброзного поражения клапанного аппарата сердца.

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:

- плевролегочные 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 боковой области живота или поясницы и отеками нижних конечностей, любые припухлости или болезненность при пальпации 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 обследование 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.

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

С целью выявления признаков расстройств импульсивного контроля при длительной те-

рапии 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 после прекращения терапии.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Пациенты, принимающие препарат 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, 8 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 8 таблеток в банку полимерную из полипропилена для лекарственных средств с контролем первого вскрытия, укупоренную крышкой с силикагелем. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся.

По 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г.о. город Обнинск, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел. (484) 399-38-41

Факс: (484) 399-38-42

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

Производитель

АО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (АО «ОХФК»), Россия.

Адрес места производства:

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, шоссе Киевское, зд. 107.

Тел. (484) 399-38-41

Факс: (484) 399-38-42

E-mail: obninsk@mirpharm.ru.

Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Обнинская химико-фармацевтическая компания»
(АО «ОХФК»), Россия.

Юридический адрес: 249036, Калужская обл., г.о. город Обнинск, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел. (484) 399-38-41

Факс: (484) 399-38-42

E-mail: obninsk@mirpharm.ru