

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Агалатес, 0,5 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каберголин.

Каждая таблетка содержит 0,5 мг каберголина.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная – 75,8 мг (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Белые плоские овальные таблетки с фаской и риской на одной стороне, с гравировкой «0.5» с одной стороны от риски и «CBG» с другой стороны от риски.

Линия разлома (риска) нанесена для деления таблетки на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых и подростков в возрасте старше 16 лет.

- 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.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

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 (½ таблетки) 2 раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух 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 0,5 мг) или в 2 приема (по ½ таблетки 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 для пациенток с гиперпролактинемией не должна превышать 4,5 мг в неделю. В зависимости от переносимости препарата 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, начав 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 препарата с последующим более постепенным ее увеличением (например, увеличение на 0,25 мг в неделю или 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, подбор дозы у пожилых пациентов 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 (см. раздел 4.4).

Дети

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

Способ применения

Внутри, во время приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Для того, чтобы открыть флакон сначала необходимо нажать на крышку, затем повернуть ее, как показано на крышке. Мешочек с силикагелем из флакона не извлекать и не употреблять внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к каберголину или другим алкалоидам спорыньи, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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, наличие смешанной патологии клапана), подтвержденные эхокардиографическим исследованием (ЭхоКГ) до начала терапии.
- Применение у детей и подростков в возрасте до 16 лет (безопасность и эффективность каберголина не установлены).
- 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 (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).

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

Перед началом длительной терапии препаратом Агалатес 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, сделать рентгенографию грудной клетки, провести 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. Терапию каберголином следует прекратить при появлении или ухудшении регургитации, сужения просвета клапанов или утолщения створок клапанов сердца (см. раздел 4.3).

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 4.3).

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.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени для длительной терапии следует применять низкие дозы каберголина. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C 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, повышение либидо и гиперсексуальность были зарегистрированы у пациентов, получающих терапию агонистами дофаминергических рецепторов, включая каберголин. Эти явления были обычно обратимы после уменьшения дозы или прекращения терапии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 «польза-риск» 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.

Лактация

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.

Фертильность

Прием каберголина восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. До начала применения каберголина следует исключить беременность. Поскольку беременность может наступить до возобновления менструаций, тесты на беременность рекомендуется проводить не реже 1 раза в 4 недели в период аменореи, а после восстановления менструального цикла – во всех случаях их задержки более чем на 3 дня. Женщинам, не планирующим беременность, рекомендуется применять эффективные негормональные средства контрацепции во время лечения препаратом Агалатес, 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

Резюме нежелательных реакций

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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, игровая зависимость/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 том числе регургитация, и сопутствующие нарушения (перикардит и выпот в перикард)		ощущение сердцебиения			стенокардия
Нарушения со стороны сосудов		при длительном применении каберголин оказывает гипотензивное действие, в некоторых случаях может иметь место ортостатическая артериальная	спазм сосудов верхних и нижних конечностей, обморок			

		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 ЖКТ	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 железы		мастодиния				
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения, повышенная утомляемость		отеки, периферические отеки			
Лабораторные и инструментальные данные		бессимптомное снижение артериального	возможно уменьшение содержания гемоглобина	отклонение от нормы стандартных лабораторных		увеличение активности креатинфосфоки-

		ного давле- ния (систо- лического – не менее чем на 20 мм рт. ст.; диастоли- ческого – не менее чем на 10 мм рт. ст.)	у женщин с аменореей в первые месяцы по- сле возоб- новления менструа- ций	показате- лей при длительной терапии с примене- нием ка- берголина		назы, от- клонения от нормы показате- лей функ- ции 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы пролактина.

Код АТХ: G02CB03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Каберголин – синтетический алкалоид спорыньи, производное эрголина, агонист дофамина длительного действия, ингибирующий секрецию пролактина. Механизм действия каберголина включает стимуляцию центральных дофаминергических рецепторов гипоталамуса. В дозах более высоких, чем требуются для подавления секреции пролактина, препарат вызывает центральный дофаминергический эффект, обусловленный стимуляцией дофаминовых D₂-рецепторов. Действие препарата носит дозозависимый характер. Снижение содержания пролактина в крови обычно наблюдается через 3 ч и сохраняется в течение 2-3 недель, в связи с чем для подавления секреции молока обычно достаточно приема одной дозы препарата. При лечении гиперпролактинемии содержание пролактина в крови нормализуется через 2-4 недели применения препарата в эффективной дозе. Нормальный уровень пролактина может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

Каберголин обладает высоко селективным действием и не влияет на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Единственным фармакодинамическим эффектом, не связанным с терапевтическим действием, является снижение артериального давления (АД). Максимальный гипотензивный эффект развивается обычно через 6 часов после однократного приема препарата; степень снижения АД и частота развития гипотензивного эффекта дозозависимы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 %.

Биотрансформация

Основным идентифицированным в моче метаболитом каберголина является 6-аллил-8β-карбокسي-эргонин 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.

Элиминация

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 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 %.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная

L-лейцин

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в плотно закрытом оригинальном флаконе.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 или 8 таблеток во флаконы из темного стекла (тип III) с горлышком, запечатанным мембраной из алюминиевой фольги и крафт-бумаги, с крышкой из полипропилена, снабженной системой против вскрытия детьми; флакон содержит мешочек с силикагелем.

1 флакон с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел.: +7 (495) 644 22 34,

Аакс: +7 (495) 644 22 35

Электронная почта: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-
РЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Агалатес доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>