

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

Каберголин Фармасинтез, 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 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до почти белого цвета с риской на одной стороне и фаской с двух сторон. Таблетку можно разделить на равные дозы.

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

Препарат Каберголин Фармасинтез 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 применения**Режим дозирования**

Ингибирование/подавление физиологической лактации

Предотвращение лактации: препарат Каберголин Фармасинтез следует назначать в первый день после родов. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг) однократно.

Подавление установившейся лактации: для подавления лактации рекомендуемая доза препарата составляет 0,25 мг (1/2 таблетки 0,5 мг) два раза в сутки через каждые 12 часов в течение двух дней (общая доза равна 1 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, предпочтительно на 0,5 мг в неделю 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. У пациенток с гиперпролактинемией применяются дозы до 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, поскольку переносимость таких доз при приеме один раз в неделю оценивалась лишь в небольшом числе случаев.

Во время подбора дозы пациентов необходимо наблюдать с целью определения наименьшей эффективной дозы. Уровень пролактина в сыворотке крови следует определять ежемесячно, поскольку его нормализация обычно наблюдается в течение 2–4 недель после подбора эффективной дозы.

После отмены каберголина обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии. Однако в некоторых случаях отмечается стойкое уменьшение уровня пролактина в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение не менее 6 месяцев после отмены каберголина.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 3 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В силу показаний для применения каберголина, опыт его использования у пациентов пожилого возраста крайне ограничен. Доступные данные не свидетельствуют о каком-либо особом риске.

Дети

Эффективность и безопасность применения каберголина у детей в возрасте от 0 до 16 лет не установлены. Данные отсутствуют. Применение препарата у детей в возрасте от 0 до 16 лет противопоказано.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к каберголину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1., а также к любым алкалоидам спорыньи.
- Наличие в анамнезе легочного, перикардального или ретроперитонеального фиброза.
- При длительном лечении: признаки кардиальной вальвулопатии, выявленные до лечения методом эхокардиографии (см. раздел 4.4, подраздел «Фиброз и кардиальная вальвулопатия, и потенциально связанные клинические явления»).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

Препарат Каберголин Фармасинтез, как и другие производные алкалоидов спорыньи, следует назначать с осторожностью при следующих состояниях и/или заболеваниях: тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, синдром Рейно, пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения, наличие в анамнезе тяжелых психических заболеваний, особенно психозов, и умственными нарушениями в анамнезе.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы и галактозы, принимать препарат Каберголин Фармасинтез не следует.

Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, таких как гипертензия, инфаркт миокарда, судороги, инсульт или психические расстройства у женщин, получавших каберголин после родов для подавления лактации. У некоторых пациентов развитию судорог или инсульта предшествовала сильная головная боль и/или преходящие нарушения зрения. Во время лечения необходимо тщательно контролировать артериальное давление. При развитии артериальной гипертензии, предполагаемой боли в груди, сильной, прогрессирующей или постоянной головной боли (с нарушениями зрения или без них) или признаков токсического воздействия на центральную нервную систему лечение каберголином необходимо прекратить и незамедлительно обследовать пациента.

Печеночная недостаточность

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс тяжести С по классификации Чайлд-Пью), которым показана длительная терапия каберголином, следует рассмотреть возможность приема препарата в более низких дозах. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс тяжести С по классификации Чайлд-Пью) после однократного приема препарата в дозе 1 мг значение AUC было выше, чем у здоровых добровольцев и

лиц с менее выраженным нарушением функции печени.

Ортостатическая гипотензия

После приема каберголина может развиваться ортостатическая гипотензия. На фоне терапии препаратами, оказывающими гипотензивное действие, каберголин следует применять с осторожностью.

Фиброз и кардиальная вальвулопатия, и потенциально связанные с ними клинические явления

После длительного применения производных алкалоидов спорыньи, являющихся агонистами серотонинергических рецепторов 5HT_{2B}, например каберголина, наблюдались состояния, протекающие с фиброзом тканей и воспалением серозных оболочек, такие как плеврит, экссудативный плеврит, плеврофиброз, легочный фиброз, перикардит, экссудативный перикардит, фиброз одного или нескольких сердечных клапанов (аортального, митрального и трехстворчатого) и ретроперитонеальный фиброз. В некоторых случаях интенсивность симптомов или проявлений сердечной вальвулопатии уменьшалась после отмены каберголина.

При развитии экссудативного плеврита/плеврофиброза было зарегистрировано увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выше нормы. В случае необъяснимого патологического увеличения СОЭ рекомендуется выполнение рентгенографии органов грудной клетки.

При длительном применении каберголина наблюдались случаи вальвулопатии, в связи с этим, для лечения следует использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Врач при каждом осмотре пациента должен оценивать потенциальные риск и пользу при применении каберголина с целью определения необходимости его дальнейшего продолжения.

До начала длительного лечения препаратом

Для выявления возможной бессимптомной патологии сердечных клапанов всем пациентам необходимо выполнить обследование сердечно-сосудистой системы, включающее эхокардиографию.

Также до начала лечения целесообразно определить СОЭ или уровень других маркеров воспаления, оценить функцию легких, выполнить рентгенографию органов грудной клетки и оценить функцию почек.

Данные о возможном ухудшении течения основного заболевания у пациентов с клапанной регургитацией отсутствуют. При выявлении фиброза клапанов сердца назначать каберголин не следует (см. раздел 4.3).

Во время длительного приема препарата

Фиброзные изменения могут развиваться бессимптомно, поэтому необходимо регулярно контролировать состояние пациентов для того, чтобы избежать риска возможных проявлений прогрессирующего фиброза. Следовательно, во время лечения необходимо обращать внимание на следующие признаки и 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 образования или болезненность в области брюшной полости, что может свидетельствовать о развитии ретроперитонеального фиброза;
- сердечная недостаточность, поскольку фиброз створок клапанов сердца или перикардиальный фиброз часто манифестировали как сердечная недостаточность. Таким образом, при появлении указанных симптомов необходимо исключить фиброз створок клапанов сердца (и констриктивный перикардит).

С целью выявления фиброзных изменений рекомендуется проведение соответствующего клинико-диагностического мониторинга. После начала лечения первое эхокардиографическое обследование необходимо выполнить в течение 3–6 месяцев; впоследствии необходимость эхокардиографического обследования должна определяться результатами соответствующего клинического обследования в каждом конкретном случае с уделением особого внимания вышеупомянутым признакам и симптомам, но оно должно выполняться не реже одного раза в 6–12 месяцев.

При выявлении впервые при эхокардиографии клапанной регургитации, ограничения подвижности створок клапанов или их утолщения, а также при выявлении признаков утяжеления течения названных состояний, лечение каберголином должно быть прекращено (см. раздел 4.3).

Необходимость использования других методов обследования (например, клинического обследования, включающего аускультацию сердца, рентгенологического исследования и компьютерной томографии) должна определяться индивидуально.

Дополнительное лабораторное обследование, например определение СОЭ и содержания креатинина в сыворотке крови, следует проводить при необходимости подтверждения фиброзных изменений.

Сонливость/внезапное засыпание

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 (см. раздел 4.7).

Ингибирование/подавление физиологической лактации

Каберголин, как и другие производные алкалоидов спорыньи, не следует назначать женщинам с обусловленной артериальной гипертензией, например, с преэклампсией или послеродовой гипертензией, за исключением случаев, когда потенциальная польза от применения препарата превышает возможный риск, связанный с лечением.

Во избежание возникновения постуральной гипотензии у кормящих грудью матерей, получающих каберголин для подавления лактации, его разовая доза не должна превышать 0,25 мг (см. раздел 4.2, подраздел выше «Ортостатическая гипотензия»).

Лечение нарушений, обусловленных гиперлактинемией

В связи с тем, что гиперпролактинемия с аменореей или галактореей и бесплодием может наблюдаться при опухолях гипофиза, до начала лечения каберголином функция этой железы должна быть всесторонне исследована.

Каберголин восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. До начала лечения каберголином следует исключить беременность. Учитывая длительный период полувыведения каберголина и ограниченные данные о действии каберголина на плод, в качестве меры предосторожности после появления овуляторных циклов пациенткам, планирующим беременность, рекомендуется прекратить его прием за месяц до предполагаемого зачатия.

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 препаратом Каберголин Фармасинтез, а также после отмены препарата и 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 уже существовавших опухолей гипофиза.

Психиатрические расстройства

С целью выявления признаков контроля над побуждениями пациенты должны находиться под регулярным наблюдением. Пациенты и лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о возможных расстройствах импульсивного контроля, включая патологическое пристрастие к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность,

непреодолимое влечение к покупкам или тратам, импульсивное обжорство и компульсивное переедание на фоне терапии дофаминовыми агонистами, в том числе каберголином. При возникновении этих симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы/постепенной отмены препарата.

Вспомогательные вещества

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

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

Надлежащих и строго контролируемых исследований по изучению каберголина у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных не выявили каких-либо тератогенных свойств у каберголина, однако показали наряду с фармакодинамической активностью препарата его негативное влияние на фертильность и эмбриотоксическое действие (см. раздел 5.3).

В наблюдательном исследовании длительностью двенадцать лет по изучению эффектов каберголина у беременных женщин были получены данные о течении 256 беременностей. Из этих 256 беременностей в 17 случаях (6,6 %) наблюдались либо тяжелые врожденные пороки развития у плода, либо имел место аборт. Имеются данные о 23 из 258

новорожденных, у которых в общей сложности имелось 27 пороков развития, как тяжелых, так и не тяжелых. Наиболее частыми врожденными аномалиями являлись пороки развития скелетно-мышечной системы (10) и пороки развития сердца и легких (5). Данные о перинатальных нарушениях у новорожденных, подвергнутых воздействию каберголина в утробе матери, а также данные об их долговременном развитии, отсутствуют. Согласно недавно опубликованным данным распространенность тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции составляет 6,9 % или выше и отличается в различных популяциях. Определить точно возможное увеличение риска возникновения врожденных пороков развития невозможно в связи с отсутствием в исследовании контрольной группы. Перед началом лечения препаратом Каберголин Фармасинтез необходимо исключить беременность.

Каберголин следует применять у беременных женщин только при явной на то необходимости и после тщательной оценки соотношения риска и пользы, связанных с применением препарата (см. раздел 4.4, подраздел «Лечение нарушений, обусловленных гиперпролактинемией»).

С учетом длительного периода полувыведения каберголина (79–115 часов) и ограниченных данных о воздействии препарата на плод женщинам, планирующим беременность, после появления регулярных овуляторных циклов следует прекратить прием каберголина за один месяц до предполагаемого зачатия. Это позволит предотвратить возможное воздействие препарата на плод и не повлияет на способность к зачатию, поскольку овуляторные циклы сохраняются в некоторых случаях в течение 6 месяцев после прекращения лечения. При наступлении беременности во время лечения каберголин следует отменить сразу после ее подтверждения для уменьшения длительности воздействия препарата на плод.

Лактация

У крыс каберголин и/или его метаболиты выводятся с молоком. Информация о выведении каберголина с грудным молоком у человека отсутствует; тем не менее, если лактацию не удалось предотвратить или подавить каберголином, матерям следует отказаться от грудного вскармливания. Поскольку каберголин предотвращает лактацию, назначать его матерям, имеющим нарушения, связанные с гиперпролактинемией, и желающим кормить грудью, не следует.

Фертильность

Данные отсутствуют.

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

В начале лечения пациентам следует быть осторожными при выполнении действий, требующих быстрой и точной реакции.

Пациентов, получающих лечение каберголином, у которых наблюдается сонливость и/или эпизоды внезапного наступления сна, следует информировать о необходимости воздержания от управления автотранспортными средствами или от занятия деятельностью, при которой нарушение концентрации может подвергнуть их самих или окружающих риску серьезной травмы или смерти (например, работа с механизмами), до тех пор, пока они не перестанут испытывать рецидивы подобных эпизодов и сонливость (см. также раздел 4.4, подраздел «Сонливость/внезапное засыпания»).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

При применении каберголина были выявлены и зарегистрированы следующие нежелательные эффекты, которые были классифицированы по частоте их проявления следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные эффекты
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Психические нарушения	Часто	Депрессия
	Нечасто	Повышение либидо
	Частота неизвестна	Агрессивность, бред, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм, психические нарушения, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль*, головокружение или вертиго
	Часто	Сонливость
	Нечасто	Преходящая гемианопсия, обморок, парестезия
	Частота неизвестна	Внезапное засыпание, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Нарушение зрения
Нарушения со стороны	Очень часто	Вальвулопатия (включая клапанную регургитацию) и вязанные нарушения

сердца		(перикардит и экссудативный перикардит)
	Нечасто	Ощущение сердцебиения
	Частота неизвестна	Стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Каберголин обычно оказывает гипотензивное действие при длительном применении; ортостатическая гипотензия, приливы**
	Нечасто	Спазм сосудов пальцев, обморок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ, экссудативный плеврит, фиброз (включая легочной фиброз), носовое кровотечение
	Очень редко	Плеврофиброз
	Частота неизвестна	Нарушения со стороны органов дыхания, дыхательная недостаточность, плеврит, боль в грудной клетке
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота*, диспепсия, гастрит, боль в животе*
	Часто	Запор, рвота**
	Редко	Боль в эпигастральной области
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, алопеция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Судороги ног
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Боль в молочных железах
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения***, повышенная утомляемость
	Нечасто	Отек, периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Бессимптомное снижение артериального давления (систолическое артериальное давление ≥ 20 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление ≥ 10 мм рт. ст.)
	Нечасто	У женщин с аменореей в течение первых нескольких месяцев после возобновления менструаций наблюдалось уменьшение уровня гемоглобина
	Частота неизвестна	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, отклонение от нормы

		биохимических показателей функции печени
--	--	--

* Очень часто у пациентов, получавших препарат для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией; часто у пациентов, получавших препарат для предотвращения или подавления лактации.

** Часто у пациентов, получавших препарат для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией; нечасто у пациентов, получавших препарат для предотвращения или подавления лактации.

*** Очень часто у пациентов, получавших препарат для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией; нечасто у пациентов, получавших препарат для предотвращения или подавления лактации.

Описание отдельных нежелательных реакций

Расстройства контроля над побуждениями

У пациентов, получающих агонисты дофамина, включая каберголин, могут наблюдаться патологическое влечение к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, склонность к компульсивным тратам или покупкам, импульсивное обжорство и компульсивное переедание (см. раздел 4.4).

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки, вероятнее всего, будут такими же, как и при чрезмерной стимуляции дофаминовых рецепторов, а именно тошнота, рвота диспептические

расстройства, ортостатическая гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

Лечение

При необходимости следует проводить общие поддерживающие мероприятия, направленные на выведение не всосавшегося препарата и, при необходимости, поддержание артериального давления. Кроме того, рекомендуется назначение антагонистов дофамина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Мочеполовая система и половые гормоны. Другие препараты для лечения гинекологических заболеваний. Пролактина секретирующие ингибиторы. Каберголин.

Код АТХ: G02CB03.

Фармакодинамические эффекты

Каберголин является производным алкалоида спорыньи, обладающим дофаминергическим действием и характеризуется мощным и продолжительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D₂-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза, что ингибирует секрецию пролактина у крыс при внутрижелудочном введении в дозах 3–25 мкг/кг, а *in vitro* – при концентрации 45 пг/мл. Кроме того, при приеме более высоких доз по сравнению с таковыми для снижения уровня пролактина в сыворотке крови, каберголин обладает центральным дофаминергическим эффектом вследствие стимуляции D₂-рецепторов.

Длительное снижение концентрации пролактина в крови после приема каберголина, вероятно, обусловлено его долгим присутствием в тканях гипофиза, на что указывает медленное уменьшение радиоактивного излучения в области названной железы у крыс после однократного перорального введения каберголина с радиоактивной меткой ($t_{1/2}$ около 60 часов).

Фармакодинамика каберголина изучалась у здоровых добровольцев, женщин в послеродовом периоде и у пациентов с гиперпролактинемией. После однократного перорального приема каберголина в дозе 0,3–1,5 мг существенное уменьшение уровня пролактина в сыворотке крови наблюдается у лиц всех исследуемых популяций. Этот эффект развивается быстро, снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 ч после приема препарата и сохраняется в течение 7–28 дней при нормальном уровне пролактина и гиперпролактинемии, и до 14–21 дней – у женщин в послеродовом периоде. Степень и длительность снижения уровня пролактина зависит от дозы препарата.

Что касается других эндокринных эффектов каберголина, не связанных с его антипролактинемическим действием, доступная информация о применении препарата у людей подтверждает экспериментальные данные, указывающие на то, что каберголин обладает строго избирательным действием, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола.

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 его выраженность и частота возникновения зависят от дозы препарата.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика и метаболизм каберголина изучались у здоровых добровольцев мужского и женского пола и у пациентов с гиперпролактинемией.

Абсорбция и распределение

После перорального приема меченный радиоактивной меткой каберголин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5–4 часа. Через 10 дней после приема препарата в моче и кале обнаруживаются соответственно около 18 % и 72 % от принятой дозы, меченой радиоактивной меткой, причем доля неизмененного препарата в моче составляет 2 – 3 %.

Биотрансформация

Основным продуктом метаболизма каберголина, идентифицированным в моче, является 6-аллил-8β-карбокси-эрголин в концентрации до 4 – 6 % от принятой дозы. Содержание в моче 3 дополнительных метаболитов не превышает 3 % от принятой дозы. Установлено, что *in vitro* продукты метаболизма обладают значительно меньшим эффектом в отношении подавления секреции пролактина по сравнению с каберголином.

Биотрансформация меченого радиоактивной меткой каберголина также изучалась у здоровых добровольцев мужского пола, при этом она была быстрой и значительной.

Элиминация

Низкий уровень выведения неизмененного каберголина с мочой был подтвержден также в исследованиях с использованием препарата без радиоактивной метки. По результатам оценки показателей выделения с мочой каберголин обладает длительным периодом полувыведения (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, что подтверждается средними значениями максимальной

концентрации каберголина в плазме крови, полученными после его однократного приема ($37 \text{ нг/мл} \pm 8 \text{ нг/мл}$) и многократного приема в течение 4 недель ($101 \text{ нг/мл} \pm 43 \text{ нг/мл}$). Эксперименты *in vitro* показали, что при концентрациях 0,1–10 нг/мл каберголин связывается с белками плазмы крови на 41–42 %.

Прием пищи не оказывает влияние на абсорбцию и биодоступность каберголина.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эксперименты на беременных мышах, получавших каберголин в дозах до 8 мг/кг/сут. (примерно в 55 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека) во время органогенеза у эмбрионов, показали токсическое действие препарата на самок, но не выявили у него тератогенных свойств.

У беременных крыс, получавших каберголин в дозе 0,012 мг/кг (примерно 1/7 максимальной рекомендуемой дозы для человека) во время органогенеза у эмбрионов, наблюдалось увеличение частоты постимплантационной гибели эмбрионов. Этот феномен может быть обусловлен подавлением каберголином секреции пролактина. В эксперименте на беременных самках кролика, получавших каберголин в дозе 0,5 мг/кг/сут. (примерно в 19 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека) во время органогенеза у эмбрионов, наблюдалось токсическое действие препарата на самок, характеризовавшееся уменьшением у них массы тела и уменьшением объема потребляемой ими пищи. У самок кролика, получавших каберголин в дозе 4 мг/кг (примерно в 150 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека) во время органогенеза у эмбрионов, наблюдалась более высокая частота рождения детенышей с различными пороками развития. Однако в другом исследовании на самках кролика, получавших каберголин в дозах до 8 мг/кг/сут. (примерно в 300 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека), связанных с исследуемым препаратом пороков развития у плодов и эмбриотоксичности не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза безводная

L-лейцин

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 оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 2, 8 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной непрозрачной (белой) и фольги алюминиевой печатной лакированной или из пленки полиамидной/алюминиевой/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 8 таблеток помещают банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой или навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления с силикагелем. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Промежуточная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 4 контурные ячейковые упаковки №2, по 1 контурной ячейковой упаковке №8 или №10 из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной непрозрачной (белой) и фольги алюминиевой вместе с пакетиком влагопоглотителя помещают в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной, или из полимерных материалов. На пакет может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 пакету термосвариваемому вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Методом печати или наклеиванием самоклеящейся этикетки на пачку наносится код Data Matrix.

По 1 или 4 контурные ячейковые упаковки №2 или по 1 контурной ячейковой упаковке №8 или №10 из пленки полиамидной/алюминиевой/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Методом печати или наклеиванием самоклеящейся этикетки на пачку наносится код Data Matrix.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Методом печати или наклеиванием самоклеящейся этикетки на пачку наносится код Data Matrix.

Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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