

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Каберголин, 0,5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каберголин.

Каждая таблетка содержит 0,5 мг каберголина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

Таблетку можно разделить на 2 равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Каберголин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 16 до 18 лет для:

- предотвращения физиологической лактации сразу после родов и для подавления имеющейся лактации в следующих случаях:
 - после родов, когда мать принимает решение отказаться от грудного вскармливания ребёнка, или в случаях, когда грудное вскармливание противопоказано матери или ребёнку по медицинским показаниям;
 - после рождения мертвого плода или искусственного прерывания беременности.
- лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, таких как аменорея, олигоменорея, ановуляция, галакторея;
- 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

Предотвращение лактации: В 1-й день после родов (предпочтительно во время первого приёма пищи) — 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг).

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).

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией: начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в 1 приём (1 таблетка по 0,5 мг) или в 2 приёма (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 не должна превышать 4,5 мг в неделю.

В зависимости от переносимости, недельную дозу каберголина можно принимать однократно или разделить на 2 и более приёмов в неделю. Разделение недельной дозы на несколько приёмов рекомендуется при назначении препарата в дозе более 1 мг в неделю, поскольку переносимость таких доз при приёме 1 раз в неделю оценивалась лишь в небольшом числе случаев.

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 её увеличением до достижения терапевтического эффекта.

При увеличении дозы пациенты должны проходить регулярное обследование для установления наименьшей эффективной дозы каберголина. Рекомендуется, как минимум 1 раз в месяц, определять концентрацию 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.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Каберголин у детей от 0 до 16 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, во время еды, запивая небольшим количеством воды.

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 лёгочного, перикардального или ретроперитонеального фиброза.
- При длительном лечении: признаки кардиальной вальвулопатии (см. раздел 4.4), выявленные до лечения методом эхокардиографии (ЭхоКГ).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

Препарат Каберголин, как и другие производные алкалоидов спорыньи, следует назначать с осторожностью при наличии следующих состояниях и/или заболеваний:

тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания,

синдром Рейно,

пептическая язва,

желудочно-кишечные кровотечения,

наличие в анамнезе тяжёлых психических заболеваний (особенно психозов),

умственные нарушения в анамнезе.

Сообщалось о серьёзных 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 (АД). 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.

Печёночная недостаточность

Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс тяжести С по классификации Чайлд-Пью), которым показана длительная терапия препаратом Каберголин, следует рассмотреть возможность приёма препарата в более низких дозах. У пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью после однократного приёма препарата в дозе 1 мг значение AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время») было выше, чем у здоровых добровольцев и лиц с менее выраженным нарушением функции печени.

Ортостатическая гипотензия

После приёма 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, лёгочной фиброз, перикардит, экссудативный перикар-

дит, фиброз одного или нескольких сердечных клапанов (аортального, митрального и трёхстворчатого) 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 ЭхоКГ.

Также до начала лечения целесообразно определить СОЭ, уровень других маркеров воспаления, оценить функцию лёгких, 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 приёма препарата

Фиброзные изменения могут развиваться бессимптомно, поэтому необходимо регулярно контролировать состояние пациентов для того, чтобы избежать риска возможных проявлений прогрессирующего фиброза. Во время лечения необходимо обращать внимание на следующие признаки и симптомы:

- плевро-лёгочные 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 отёками 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 перикардальный фиброз часто манифестировали как сердечная недостаточность.

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 ЭхоКГ обследование необходимо выполнить в течение 3–6 месяцев; впоследствии необходимость ЭхоКГ 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 ЭхоКГ 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 артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, например, с преэклампсией, а также 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 «Ортостатическая гипотензия»).

Лечение нарушений, обусловленных гиперпролактинемией

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 ($T_{1/2}$) каберголина и ограниченные данные о действии каберголина на плод, в качестве меры предосторожности после появления овуляторных циклов пациенткам, планирующим беременность, рекомендуется прекратить его приём 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 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.

Психические 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 импульсного контроля, включая патологическое пристрастие к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, импульсное обжорство и компульсивное переедание на фоне терапии дофаминовыми агонистами, в том числе препаратом Каберголин. При возникновении этих симптомов следует рассмотреть возможность снижения дозы/постепенной отмены препарата.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефици-

том лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции 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 и др.), так как они могут ослабить ингибирующее действие каберголина, направленное на секрецию пролактина.

Каберголин, как и другие производные алкалоидов спорыньи, не следует применять одновременно с антибиотиками-макролидами (например, эритромицином), так как это может привести к увеличению 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 тяжёлые 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 тяжёлых, так и не тяжёлых. Наиболее частыми врождёнными аномалиями являлись пороки развития скелетно-мышечной системы (10) и пороки развития сердца и лёгких (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 распространённость тяжёлых врождённых пороков развития в общей популяции составляет 6,9 % или выше и отличается в разных популяциях. Определить точно возможное увеличение риска возникновения врождённых пороков развития невозможно в связи с отсутствием в исследовании контрольной группы.

Перед началом лечения препаратом Каберголин 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 учётом длительного $T_{1/2}$ каберголина (79–115 часов) и ограниченных данных о воздействии препарата на плод женщинам, планирующим беременность, после появления регулярных овуляторных циклов следует прекратить приём 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 её 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

Каберголин оказывает выраженное 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 засыпание»).

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* ($>1/10$), *часто* (*от* $>1/100$ *до* $<1/10$), *нечасто* (*от* $>1/1000$ *до* $<1/100$), *редко* (*от* $>1/10000$ *до* $<1/1000$), *очень редко* (*от* $<1/10000$) и 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
	Неизвестна	Агрессивность, бред, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм, психотические нарушения, галлюцинации
	Очень часто	Головная боль*, головокружение / вертиго
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость
	Нечасто	Преходящая гемипарезия, синкопе (кратковременный обморок с потерей сознания), парестезии
	Неизвестна	Внезапное засыпание, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Неизвестна	Нарушение зрения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные эффекты
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Вальвулопатия (включая клапанную регургитацию) и сопутствующие нарушения (перикардит и экссудативный перикардит)
	Нечасто	Ощущение сердцебиения
	Неизвестна	Стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Снижение АД (при длительном применении); ортостатическая гипотензия, приливы**
	Нечасто	Спазм сосудов пальцев, обморок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка (диспноэ), экссудативный плеврит, фиброз (включая лёгочной фиброз), носовое кровотечение
	Очень редко	Плевральный фиброз
	Неизвестна	Дыхательная недостаточность, плеврит, боль в грудной клетке
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота*, диспепсия, гастрит, боль в животе*
	Часто	Запор, рвота**
	Редко	Боль в эпигастральной области
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Неизвестна	Нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, алопеция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Судороги мышц ног
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Боль в молочных железах (мастодиния)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения***, повышенная утомляемость
	Нечасто	Отёки (в т.ч. периферические)
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Бессимптомное снижение АД (систолическое АД ≥ 20 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥ 10 мм рт. ст.)
	Нечасто	Снижение содержания гемоглобина у женщин с аменореей в первые месяцы после возобновления менструаций
	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).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор)

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-коммуникационной сети «Интернет»: 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 АД. Кроме того, рекомендуется назначение антагонистов дофамина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие средства, применяемые в гинекологии; ингибиторы пролактина.

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 приёме более высоких доз по сравнению с таковыми для снижения уровня пролактина в плазме крови, каберголин обладает центральным дофаминергическим эффектом вследствие стимуляции D₂-рецепторов.

Длительное снижение концентрации пролактина в крови после приёма 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 приёма 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 приёма 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 АД. При однократном приёме препарата максимальный гипотензивный эффект отмечается в течение первых 6 часов, его выраженность и частота возникновения зависят от дозы препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования показали, что одна доза каберголина 1 мг в первый день после родов эффективно подавляет секрецию молока и уменьшает нагрубание молочных желез и боль в молочных железах у 70–90 % женщин. Лишь у небольшой части пациенток наблюдалось на 3-ей неделе после родов возвращение симптомов со стороны молочных желез, имевшее, как правило, слабую интенсивность.

Примерно у 85 % женщин, получивших в совокупности 1 мг каберголина в 4 приёма в течение 2-х дней, наблюдалось подавление секреции молока и ослабление интенсивности симптомов, связанных с нагрубанием молочных желез и болью после лактогенеза.

Возвращение симптомов со стороны молочных желез после 10 дней наблюдается редко.

Каберголин при длительном еженедельном приеме в дозе 1–2 мг обеспечивал нормализацию сывороточных концентраций пролактина при гиперпролактинемии примерно в 84 % случаев. Возобновление регулярных менструаций наблюдалось у 83 % женщин с аменореей до начала лечения. Согласно результатам определения уровня прогестерона во время лютеиновой фазы менструального цикла стабильная овуляция имела место у 89 % получавших препарат женщин, а галакторея исчезла у 90 % получавших препарат пациенток.

У 50–90 % женщин и мужчин с микро- или макропролактиномой наблюдалось уменьшение массы опухоли.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция и распределение

После перорального приёма 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 приёма препарата, меченного радиоактивной меткой, в моче и кале обнаруживаются около 18 % и 72 % от принятой дозы, соответственно, причём доля неизменного 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 мо-

че 3-х 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 каберголина. меченного радиоактивной меткой, также изучалась у здоровых добровольцев мужского пола, при этом она также была быстрой и значительной.

Элиминация

Низкий уровень выведения неизменённого каберголина с мочой был подтвержден также в исследованиях с использованием препарата без радиоактивной метки. По результатам оценки показателей выделения с мочой каберголин обладает длительным $T_{1/2}$ (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, что подтверждается средними значениями максимальной концентрации каберголина в плазме крови, полученными после его однократного приёма (37 мг/мл $\pm$ 8 пг/мл) и многократного приёма в течение 4-х недель (101 пг/мл $\pm$ 43 пг/мл). Эксперименты *in vitro* показали, что при концентрациях 0,1–10 нг/мл каберголин связывается с белками плазмы крови на 41–42 %.

Приём пищи не оказывает влияния на абсорбцию и биодоступность каберголина.

5.3. Данные доклинической безопасности

Эксперименты на беременных мышках, получавших каберголин в дозах до 8 мг/кг/сутки (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/сутки (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/сутки (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.

Лейцин.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

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 листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

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

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

Тел.: +7 (484) 399-38-41;

Факс: +7 (484) 399-38-42.

Адрес электронной почты: obninsk@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

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

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

Тел.: +7 (484) 399-38-41; +7 (495) 984-28-47;

Факс: +7 (484) 399-38-42.

Адрес электронной почты: obninsk@mirpharm.ru; pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001463)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Каберголин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).