

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Берголак, 0,5 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каберголин.

Каждая таблетка содержит 0,5 мг каберголина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с риской с одной стороны.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- Для предотвращения физиологической лактации сразу после родов или подавления имеющейся лактации в следующих случаях:
 - После родов, когда мать принимает решение отказаться от грудного вскармливания ребенка, или в случаях, когда грудное вскармливание противопоказано матери или ребенку по медицинским показаниям;
 - После рождения мертвого плода или искусственного прерывания беременности.
- Для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, таких как аменорея, олигоменорея, ановуляция и галакторея. Препарат Берголак показан пациентам с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (микро- и макропролактиномы); идиопатической гиперпролактинемией или синдромом «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией, что представляет основные виды патологии, приводящие к развитию вышеупомянутых клинических проявлений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение у взрослых:

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

Подавление установившейся лактации: по 0,25 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки через каждые 12 часов в течение 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 0,5 мг) или в 2 приема (по 1/2 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 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 препарата при возникновении выраженных нежелательных реакций возможно временное снижение дозы с последующим более постепенным ее увеличением (например, увеличение на 0,25 мг в неделю или каждые 2 недели).

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

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

Особые группы пациентов

Лица 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 печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени следует применять более низкие дозы каберголина (см. раздел 4.4).

Дети

Применение препарата у детей в возрасте от 16 до 18 лет

Режим дозирования для детей от 16 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Применение препарата у детей в возрасте от 0 до 16 лет

Безопасность и эффективность каберголина у детей в возрасте от 0 до 16 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, во время еды, запивая небольшим количеством воды.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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, смешанная

патология – сужение и стеноз клапана), подтвержденные эхокардиографическим исследованием (ЭхоКГ), проведенным до начала терапии;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и другие производные спорыньи, каберголин следует назначать с осторожностью при наличии следующих состояний и/или заболеваний:

- 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).

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 преходящее нарушение 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.

Фиброз и кардинальная 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 потенциальный 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 скорость оседания эритроцитов (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 возможные проявления прогрессирующего фиброза. Следовательно, во время лечения необходимо обращать внимание на следующие признаки и симптомы:

- плеврорегочные 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 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.

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 скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и содержания креатинина в сыворотке крови, следует проводить при необходимости подтверждения фиброзных изменений.

Ингибирование/подавление физиологической лактации

Каберголин, как и другие производные алкалоидов спорыньи, не следует назначать женщинам с обусловленной беременностью 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.

Лечение нарушений, обусловленных гиперпролактинемией

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 каберголином, а также после отмены препарата до повторения ановуляции. Женщины, у которых наступила беременность, должны находиться под наблюдением врача для своевременного выявления симптомов увеличения гипофиза, поскольку во время беременности возможно увеличение размеров уже существовавших опухолей гипофиза.

Печеночная недостаточность

Каберголин следует назначать в более низких дозах пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью), которым показана длительная терапия препаратом. При однократном применении такими пациентами дозы 1 мг отмечалось увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с менее выраженной печеночной недостаточностью.

Ортостатическая гипотензия

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

Применение каберголина не рекомендуется у ~~пациентов с нарушением функции почек~~, в связи с отсутствием клинических данных по его эффективности и безопасности в данной популяции.

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.

Психические расстройства

С целью выявления признаков расстройств импульсного контроля при длительной терапии каберголином, пациенты должны находиться под регулярным наблюдением. Пациенты и 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, компульсивные переедания, компульсивные траты и расточительность были зарегистрированы у пациентов, получавших терапию агонистами дофаминовых рецепторов, включая каберголин. Эти явления обычно обратимы после уменьшения дозы каберголина или прекращения терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Надлежащих и строго контролируемых клинических исследований по изучению применения каберголина у беременных не проводились. 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 разных популяциях. Определить точно возможное увеличение риска возникновения врожденных пороков развития невозможно в связи с отсутствием в исследовании контрольной группы.

Перед началом лечения препаратом 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 регуляторных 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

Препарат Берголак 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 реакции, которые были классифицированы по частоте их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: 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 (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные эффекты
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Вальвулопатия (включая клапанную регургитацию) и связанные нарушения (перикардит и экссудативный перикардит)
	Нечасто	Ощущение сердцебиения
	Частота неизвестна	Стенокардия
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	Нарушение со стороны органов дыхания, дыхательная недостаточность, плеврит, боль в грудной клетке
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль*, головокружение или вертиго
	Часто	Сонливость
	Нечасто	Преходящая гемианопсия, обморок, парестезии
	Частота неизвестна	Внезапное засыпание, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Нарушение зрения
Психические нарушения	Часто	Депрессия
	Нечасто	Повышение либидо
	Частота неизвестна	Агрессивность, бред, гиперсексуальность, паталогическое

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные эффекты
		влечение к азартным играм, психотические расстройства, галлюцинации
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Обычно оказывает гипотензивное действие при длительном применении; ортостатическая гипотензия, приливы**
	Нечасто	Спазм сосудов пальцев, обморок
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Тошнота*, диспепсия, гастрит, боль в животе*
	Часто	Запор, рвота**
	Редко	Боль в эпигастральной области
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Астения***, повышенная утомляемость
	Нечасто	Отек, периферический отек
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, костной и соединительной ткани	Нечасто	Судороги ног
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Боль в молочных железах
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Бессимптомное снижение артериального давления (систолическое артериальное давление ≥ 20 мм рт. ст.;

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные эффекты
		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.).

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://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 артериальная гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства, применяемые в гинекологии; ингибиторы пролактина

Код АТХ: G02CB03

Механизм действия и 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. Уменьшает 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. 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 (C_{max}) в плазме крови достигается через 0,5–4 часа. Через 10 дней после приема препарата в моче и кале обнаруживаются 18 % и 72 % от принятой дозы, меченной радиоактивной меткой, причем доля неизменного препарата в моче составляет 2–3 % от принятой дозы.

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

Элиминация

Низкий уровень выведения неизменного каберголина с мочой был подтвержден также в исследованиях с использованием препарата без радиоактивной метки. По результатам оценки показателей выведения 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 концентрацией каберголина в плазме крови, полученными после его однократного приема ($37 \text{ пг/мл} \pm 8 \text{ пг/мл}$) и многократного приема в течение 4 недель ($101 \text{ пг/мл} \pm 43 \text{ пг/мл}$). 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 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

Лейцин

Лактопресс (лактоза безводная)

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 ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

2, 8, 10 или 30 таблеток во флакон полимерный из полиэтилена высокого давления с крышкой полимерной с контролем первого вскрытия, со вставкой из силикагеля.

Каждый флакон 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.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности: попадание лекарственного препарата вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ВЕРОФАРМ»

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел.: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

Адрес электронной почты: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ВЕРОФАРМ»

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

Адрес электронной почты: info@veropharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000242)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Берголак 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