МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению**

**лекарственного препарата**

**КАБЕРГОЛИН**

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:** ЛП-003364

**Торговое наименование препарата:** Каберголин

**Международное непатентованное наименование:** Каберголин

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на одну таблетку:**

*Действующее вещество:*

Каберголин 0,5 мг

*Вспомогательные вещества:*

лактоза безводная, лейцин.

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** дофаминовых рецепторов агонист

**Код АТХ:** [G02CB03]

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Каберголин является дофаминергическим производным эрголина и характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D2-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Кроме того, при приеме более высоких доз по сравнению с дозами для снижения концентрации пролактина в плазме крови, каберголин обладает центральным дофаминерги-ческим эффектом вследствие стимуляции D2-рецепторов.

Снижение концентрации пролактина в плазме крови отмечается в течение 3 ч после приема препарата и сохраняется в течение 7–28 дней у здоровых добровольцев и пациенток с гиперпролактинемией и до 14–21 дня — у женщин в послеродовом периоде.

Каберголин обладает строго избирательным действием, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Пролактинснижающее действие препарата является дозозависимым, как в отношении выраженности, так и длительности действия.

К фармакодинамическим воздействиям каберголина, не связанным с терапевтическим эффектом, относится только снижение артериального давления (АД). При однократном приеме препарата максимальный гипотензивный эффект отмечается в течение первых 6 ч и является дозозависимым.

***Фармакокинетика***

Каберголин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная концентрация в плазме достигается через 0,5‑4 ч, связывание с белками плазмы крови составляет 41‑42 %. Период полувыведения каберголина, оцениваемый по скорости выведения почками, составляет 63–68 ч у здоровых добровольцев и 79‑115 ч у пациенток с гиперпролактинемией. Вследствие длительного периода полувыведения, состояние равновесной концентрации достигается через 4 недели. Через 10 дней после приема препарата в моче и кале обнаруживаются соответственно около 18 % и 72 % от принятой дозы, причем доля неизмененного препарата в моче составляет 2‑3 %. 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 продукты метаболизма обладают значительно меньшим эффектом в отношении подавления секреции пролактина по сравнению с каберголином.

Прием пищи не влияет на всасывание и распределение каберголина.

**Показания к применению**

* предотвращение физиологической лактации после родов;
* подавление уже установившейся послеродовой лактации;
* лечение нарушений, связанных с гипер-пролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею;
* пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро - и макропролактиномы); идиопатическая гиперпролактинемия; синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактин-емией.

**Противопоказания**

* Повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также любым алкалоидам спорыньи.
* Нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений в легких, перикарде, клапанах сердца или забрюшинном пространстве, или наличие таких состояний 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 в начале терапии.
* Риск послеродового психоза.
* Период грудного вскармливания.
* Детский возраст до 16 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены).
* Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**С осторожностью**

Как и другие производные спорыньи, каберголин следует назначать с осторожностью при следующих состояниях и/или заболеваниях:

* 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;
* гипотония,
* болезнь Паркинсона;
* тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе);
* пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения;
* тяжелая печеночная недостаточность (рекомен-дуется применение более низких доз);
* почечная недостаточность;
* одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из‑за риска развития ортостатической гипотензии).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Поскольку контролируемых клинических исследований с применением каберголина у беременных женщин не проводилось, назначение препарата во время беременности возможно только в случаях крайней необходимости и тщательной оценкой соотношения ожидаемой пользы к возможному риску для женщины и плода.

Если беременность наступила на фоне лечения каберголином, прием препарата должен быть немедленно прекращен, также с тщательной оценкой соотношения ожидаемой пользы к возможному риску для женщины и плода.

По имеющимся данным, применение каберголина в дозе 0,5–2 мг в неделю по поводу нарушений, связанных с гиперпролактинемией, не сопровожда-лось увеличением частоты выкидышей, преждевременных родов, многоплодной беременности и врожденных пороков развития.

Сведений о выведении препарата с грудным молоком нет, однако при отсутствии эффекта применения каберголина, для предотвращения или подавления лактации матерям следует отказаться от грудного вскармливания. При нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, каберголин противопоказан пациенткам, планирующим грудное вскармливание.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, во время еды.

*Предотвращение лактации*: 1 мг однократно (2 таблетки по 0,5 мг), в течение первых 24 ч после родов.

*Подавление установившейся лактации*: по 0,25 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки через каждые 12 ч в течение двух дней (общая доза — 1 мг). С целью снижения риска ортостатической гипотензии у кормящих грудью матерей, однократная доза каберголина не должна превышать 0,25 мг.

*Лечение нарушений, связанных с гиперпролактин-емией*: рекомендуемая начальная доза составляет

0,5 мг в неделю в один прием (1 таблетка по 0,5 мг) или в два приема (по 1/2 таблетки по 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно — на 0,5 мг — с 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. Максимальная доза для пациенток с  гиперпролактинемией не должна превышать

4,5 мг в неделю.

В зависимости от переносимости, недельную дозу можно принимать однократно или разделить на два 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 побочных явлений 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 побочных явлений возможно временное снижение дозы, с последующим постепенным ее увеличением (например, увеличение на 0,25 мг в неделю каждые две недели).

*Пациенты с нарушениями функции печени и почек*

Информация представлена в разделах «Противопоказания» и «Особые указания».

*Пожилые пациенты*

Учитывая показания к применению, опыт применения каберголина у пожилых пациентов ограничен. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска.

**Побочные действия**

В ходе клинических исследований с применением Каберголина *для предотвращения физиологической лактации* (1 мг однократно) и *для подавления лактации* (по 0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) побочные действия отмечались приблизительно у 14 % женщин. При применении каберголина в течение 6 мес в дозе 1–2 мг в неделю, разделенной на 2 приема, *для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией*, частота побочных явлений составляла 68 %. Побочные явления возникали, в основном, в течение первых 2 недель терапии и в большинстве случаев исчезали по мере продолжения терапии или через несколько дней после отмены каберголина. Побочные явления обычно были преходящими, по степени тяжести – слабо или умеренно выраженными и носили дозозависимый характер. По крайней мере однократно, в ходе терапии тяжелые побочные явления отмечались у 14 % пациентов; из-за побочных действий лечение было прекращено примерно у 3 % пациентов.

Наиболее частые (>1 % и <10 %) побочные действия представлены ниже.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*: сердцебиение; стенокардия; при длительном применении каберголин обычно оказывает гипотензивное действие, в некоторых случаях может иметь место ортостатическая артериальная гипотензия; возможно бессимптомное снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов (сАД — более чем на 20 мм рт.ст., дАД — более чем 10 мм рт.ст.).

*Со стороны нервной системы*: головокружение/ вертиго, тремор, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, депрессия, астения, парестезии, обморок, нервозность, тревога, бессонница, нарушение концентрации внимания, нарушение импульсного контроля (чрезмерная страсть к шопингу, перееданию, трате денег).

*Со стороны пищеварительной системы*: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, боль в животе, запор, гастрит, диспепсия, сухость слизистой оболочки рта, диарея, метеоризм, зубная боль, ощущение раздражения слизистой оболочки глотки.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* плеврит.

*Прочие*: мастодиния, дисменорея, носовое кровотечение, ринит, «приливы» крови к коже лица, транзиторная гемианопсия, спазмы сосудов пальцев и судороги мышц нижних конечностей (как и другие производные спорыньи, каберголин может оказывать сосудосуживающее действие), нарушение зрения, гриппоподобные симптомы, недомогание, периорбитальные и периферические отеки, анорексия, акне, кожный зуд, боль в суставах.

При длительной терапии с применением каберголина отклонение от нормы стандартных лабораторных показателей отмечалось редко; у женщин с аменореей наблюдалось снижение содержания гемоглобина в течение первых нескольких месяцев после восстановления менструации.

В постмаркетинговом исследовании зарегистриро-ваны также следующие побочные действия, связанные с приемом каберголина: алопеция, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, мании, диспноэ, фиброз, нарушения функции печени и отклонения показателей функции печени, реакции повышенной чувствительности, сыпь, респираторные нарушения, дыхательная недостаточность, вальвулопатия, патологическое пристрастие к азартным играм, гиперсексуальность, повышенное либидо, агрессивность, психотические расстройства, перикардит, приступы внезапного засыпания, снижение или увеличение массы тела, заложенность носа.

**Передозировка**

## Симптомы

Тошнота, рвота, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

## Лечение

Проведение вспомогательных мероприятий, направленных на выведение невсосавшегося препарата (промывание желудка) и, при необходимости, поддержание АД. Возможно назначение антагонистов дофамина.

# Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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.), т.к. они могут ослабить действие каберголина, направленное на снижение концентрации пролактина.

Как и другие производные спорыньи, каберголин нельзя применять одновременно с антибиотиками-макролидами (например, эритромицином), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

**Особые указания**

Перед назначением каберголина с целью лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, необходимо провести полное обследование гипофиза.

Кроме этого, следует провести оценку состояния сердечно-сосудистой системы, включая ЭхоКГ с целью выявления нарушений функции клапанного аппарата, протекающих бессимптомно.

Как и при применении других производных спорыньи, после длительного приема каберголина у пациентов наблюдались плевральный выпот/плевральный фиброз и вальвулопатия. В некоторых случаях пациенты получали предшествующую терапию эрготониновыми агонистами дофамина. Поэтому каберголин не следует применять у пациентов с имеющимися признаками и/или клиническими симптомами нарушения функции сердца или дыхания, связанными с фиброзными изменениями или с такими состояниями в анамнезе. Следует отменить прием препарата в случае обнаружения признаков появления или ухудшения регургитации крови, сужения просвета клапанов или утолщения створок клапанов (см. раздел «Противопоказа-ния»).

Было установлено, что скорость оседания эритроцитов возрастает при развитии плеврального выпота или фиброза. В случае обнаружения необъяснимого увеличения скорости оседания эритроцитов, рекомендуется выполнить рентгенографическое исследование грудной клетки. В постановке диагноза также может помочь исследование концентрации креатинина в плазме крови, оценка почечной функции. После прекращения приема препарата каберголин у пациентов с наличием плеврального выпота /плеврального фиброза или вальвулопатии отмечалось улучшение симптомов.

Неизвестно может ли каберголин ухудшать состояние пациентов с признаками регургитации крови. Каберголин не следует применять при выявлении фиброзных поражений клапанного аппарата сердца (см. раздел «Противопоказания»).

Фибротические нарушения могут развиваться бессимптомно. В связи с этим следует регулярно контролировать состояние пациентов, получающих длительную терапию каберголином и обращать особое внимание, на следующие симптомы:

- плевро-легочные нарушения: такие, как одышка, затруднение дыхания, непроходящий кашель или боль в грудной клетке;

- почечная недостаточность или обструкция сосудов мочеточников или органов брюшной полости, которые могут сопровождаться болью в боку или в области поясницы и отеками нижних конечностей, любые припухлости или болезненность при дотрагивании в области живота, что может свидетельствовать о развитии ретроперитонеального фиброза;

- перикардиальный фиброз и фиброз створок клапанов сердца часто манифестируют сердечной недостаточностью. В связи с этим необходимо исключить фиброз створок клапанов сердца (и констриктивный перикардит) при появлении симптомов сердечной недостаточности.

Следует регулярно проводить мониторинг состояния пациента на предмет развития фибротических нарушений. Первый раз ЭхоКГ должна быть проведена через 3-6 мес после начала терапии. Затем данное исследование необходимо проводить в зависимости от клинической оценки состояния пациента, уделяя особое внимание симптомам, описанным выше, как минимум каждые 6-12 месяцев терапии.

Необходимость других методов мониторинга (например, физикальное обследование, включая аускультацию сердца, рентгенографию, компьютерную томографию) оценивается индивидуально для каждого пациента.

При увеличении дозы пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью установления наименьшей эффективной дозы, обеспечивающей терапевтический эффект. После того, как будет подобран эффективный режим дозирования, рекомендуется проводить регулярное (1 раз в мес.) определение концентрации пролактина в плазме крови. Нормализация концентрации пролактина обычно наблюдается в течение 2‑4 недель лечения.

После отмены препарата каберголин обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии, однако у некоторых пациенток отмечается стойкое снижение концентрации пролактина в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение не менее 6 мес. после отмены препарата каберголин.

Каберголин восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинеми-ческим гипогонадизмом. 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, 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.

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 таким пациентам дозы 1 мг отмечалось увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с менее выраженной печеночной недостаточностью.

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

Исследований по применению препарата у пациентов пожилого возраста с нарушениями, связанными с гиперпролактинемией, не прово-дилось. Безопасность и эффективность препарата у детей младше 16 лет не установлены.

# Влияние на способность управлять авто-транспортом или работать с механизмами

Пациенты, принимающие препарат каберголин, должны воздержаться от управления транспорт-ными средствами и механизмами и другой потенциально опасной деятельности, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки 0,5 мг.

По 2, 8 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 2 или 8 таблеток в банку полимерную из полипропилена для лекарственных средств с контролем первого вскрытия, укупоренную крышкой с силикагелем.

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

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

**Срок годности**

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре

не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускается по рецепту

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Производитель/**

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия

Юридический адрес: 249036, Калужская обл.,

г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Адрес места производства: Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107

Тел/факс: (484) 399-38-41, 399-38-42;

e‑mail: obninsk@mirpharm.ru