

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДОСТИНЕКС (DOSTINEX)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Название лекарственного препарата: ДОСТИНЕКС/DOSTINEX
Международное непатентованное название: КАБЕРГОЛИН/CABERGOLINE

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

активное вещество: каберголин - 0,5 мг

вспомогательные вещества: лактоза безводная, лейцин (E641).

Список вспомогательных компонентов представлен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Описание: белые, плоские продолговатые таблетки, на одной стороне выгравирована надпись "PU", разделенная насечкой; с другой стороны выгравирована надпись "700" и легкие насечки выше и ниже центральной цифры "0".

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ингибирование/подавление физиологической лактации:

ДОСТИНЕКС показан для 1) ингибирования физиологической лактации сразу после родов и 2) подавления уже установившейся лактации:

1) После родов, когда мать принимает решение отказаться от грудного вскармливания ребенка, или в случаях, когда грудное вскармливание противопоказано матери или ребенку по медицинским показаниям.

2) После рождения мертвого плода или искусственного прерывания беременности.

ДОСТИНЕКС препятствует физиологической лактации, ингибируя секрецию пролактина.

Клинические исследования показали, что применение однократной дозы 1 мг препарата ДОСТИНЕКСА в первый день после родов эффективно ингибирует секрецию молока и уменьшает застой и боль молочных желез у 70-90% женщин. Менее, чем у 5 % женщин сообщалось о возврате симптоматики молочных желез в течение третьей недели после родов (которая была, как правило, умеренного характера).

Подавление секреции молока и улучшение симптомов, связанных с застоем и болью в молочных железах, достигается у около 85% лактирующих женщин, которые получили каберголин в общей дозе 1 мг, разделенной на четыре дозы в течение двух дней. Возвращение симптомов после 10 дней является редким (около 2% случаев).

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией

ДОСТИНЕКС показан для лечения нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая такие функциональные расстройства, как аменорея, олигоменорея, ановуляция и галакторея.

ДОСТИНЕКС 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.

Еженедельное применение 1-2 мг ДОСТИНЕКС в качестве продленной терапии эффективно нормализует концентрации пролактина в сыворотке примерно у 84% пациентов с гиперпролактинемией. Возобновление регулярного менструального цикла наблюдалось у 83% женщин, которые ранее страдали аменореей. Восстановление овуляции было задокументировано у 89% женщин на основе контролируемых уровней прогестерона, измеренных во время лютеиновой фазы. Галакторея прекратилась в 90% случаев у пациентов, имевших данный симптом до начала лечения. У 50-90% мужчин и женщин с микро- или макропролактиномой наблюдалось уменьшение массы опухоли.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ДОСТИНЕКС таблетки следует принимать внутрь. Поскольку переносимость дофаминергических средств улучшается при приеме их с пищей, то рекомендуется принимать препарат ДОСТИНЕКС во время еды.

Режим дозирования

Ингибирование/подавление физиологической лактации:

Для ингибирования лактации: рекомендуемая доза составляет 1 мг (две таблетки по 0,5 мг) однократно в течение первого дня после родов.

Для подавления установившейся лактации: рекомендуемая дозировка составляет 0,25 мг (половина таблетки по 0,5 мг) каждые 12 часов в течение 2 дней (общая доза 1 мг) (см. *раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» – Ингибирование/подавление физиологической лактации*).

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией

Рекомендуемая первоначальная дозировка каберголина составляет 0,5 мг в неделю в один или два приема (половина таблетки по 0,5 мг) в течение недели (например, в понедельник и в четверг). Повышение недельной дозы следует проводить постепенно, предпочтительно на 0,5 мг в неделю с интервалом в 1 месяц до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться в диапазоне от 0,25 мг до 2 мг в неделю. У пациентов с гиперпролактинемией применяли дозы до 4,5 мг в неделю (см. *раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» – Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией*).

Недельная доза может назначаться в один прием или делиться на два или более приема в неделю в зависимости от переносимости пациентом. При назначении препарата в дозах, превышающих 1 мг в неделю, рекомендуется делить недельную дозу на несколько приемов, поскольку переносимость таких доз при приеме один раз в неделю оценивалась лишь в небольшом числе случаев.

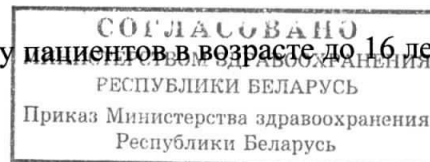
Следует производить оценку состояния пациентов во время повышения дозы для того, чтобы определить минимальную эффективную дозу, оказывающую терапевтический эффект. После достижения терапевтической дозы рекомендуется ежемесячное регулярное определение уровня пролактина в сыворотке крови. Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови обычно наблюдается в течение от 2 до 4 недель лечения.

После отмены каберголина обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии. Однако у ряда пациентов наблюдалась стойкая супрессия уровня пролактина в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение не менее 6 месяцев после отмены каберголина. Максимальная доза составляет 3 мг в сутки.

Особые группы

Использование у детей:

Безопасность и эффективность применения препарата у пациентов в возрасте до 16 лет не установлена.



Использование у лиц пожилого возраста:

В результате показаний, по которым рекомендуется применение препарата ДОСТИНЕКС, опыт его использования у пациентов пожилого возраста крайне ограничен. Доступные данные не свидетельствуют о каком-либо особом риске.

Способ применения

Препарат ДОСТИНЕКС таблетки следует принимать внутрь. Поскольку переносимость дофаминергических средств улучшается при приеме их с пищей, то рекомендуется принимать препарат ДОСТИНЕКС во время еды.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к каберголину, другим компонентам препарата или любым алкалоидам спорыньи.

Наличие в анамнезе легочных, перикардиальных и ретроперитонеальных фиброзных изменений (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» – Фиброз/Вальвулопатии).

Длительный прием препарата:

Анатомические признаки вальвулопатии любого клапана сердца, выявленные до лечения каберголином методом эхокардиографии (утолщение створок клапанов, сужение клапана, комбинированный стеноз-сужение клапана) (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» – Фиброз/Вальвулопатии).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания:

Как и другие производные спорыньи, каберголин следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, с пептической язвой или желудочно-кишечным кровотечением, а также пациентам с наличием в анамнезе тяжелых психических заболеваний, особенно психозов.

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы и галактозы, принимать этот лекарственный препарат не следует.

Сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, таких как гипертензия, инфаркт миокарда, судороги, инсульт или психические расстройства у женщин, получавших лечение каберголином для предотвращения лактации после родов. 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, подозрительной боли в груди, тяжелой, прогрессирующей или постоянной головной боли (с нарушением зрения или без него) или

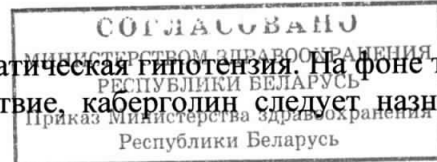
признаков токсического воздействия на центральную нервную систему лечение каберголином необходимо прекратить и незамедлительно обследовать пациента.

Печеночная недостаточность:

При длительном лечении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью каберголин следует назначать в более низких дозах. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс тяжести С по Чайлд-Пью), которые приняли однократно дозу в 1 мг, наблюдалось увеличение AUC при сравнении со здоровыми добровольцами и лицами с меньшей степенью печеночной недостаточности.

Ортостатическая гипотензия:

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



Фиброз, кардиальная вальвулопатия и потенциально связанные клинические явления:

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

При развитии плеврального выпота/фиброза было зарегистрировано повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В случае необъяснимого увеличения СОЭ выше нормы рекомендуется проведение рентгенологического исследования 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 приема препарата:

Всем пациентам необходимо провести оценку состояния сердечно-сосудистой системы, включающую эхокардиографию для определения наличия бессимптомных пороков клапанов сердца. Также до начала лечения необходимо провести исходное определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или других маркеров воспаления, функции легких/рентгенографию органов грудной клетки и функции почек. Неизвестно, может ли прием каберголина у пациентов с наличием клапанной регургитации ухудшить течение основного заболевания. В случае диагностирования фиброзных изменений клапанов сердца пациентам не следует проводить лечение каберголином (см. *раздел 4.3 «Противопоказания»*).

В процессе длительного приема препарата:

Фиброзные изменения могут носить бессимптомный характер; необходимо регулярно контролировать состояние пациентов для того, чтобы избежать риска возможных проявлений прогрессирующего фиброза. Следовательно, в течение лечения необходимо уделять внимание признакам и симптомам:

- Плевральной патологии, таким как диспноэ, одышка, упорный кашель или боли в грудной клетке

- Почечной недостаточности или обструкции сосудов мочеточников/брюшной полости, которые могут сопровождаться болями в поясничной области, в области передней брюшной стенки и ее боковых частях, отеком нижних конечностей, а также увеличением органов брюшной полости и их болезненностью, что может свидетельствовать о наличии ретроперитонеального фиброза.
- Сердечной недостаточности: случаи клапанного или перикардиального фиброза часто манифестировали как сердечная недостаточность. Следовательно, при появлении подобных симптомов необходимо исключать фиброз клапанов (и констриктивный перикардит).

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рекомендуется проведение соответствующего клинического и диагностического контроля на предмет развития фиброзных изменений. После начала лечения, первую эхокардиографию необходимо пройти в течение 3-6 месяцев; после этого, частота контрольной эхокардиографии должна определяться в соответствии с индивидуальной клинической оценкой с особым упором на вышеупомянутые признаки и симптомы, и должна проводиться, по крайней мере, каждые 6 - 12 месяцев.

В случае, если на эхокардиограмме выявляются новые признаки или наблюдается отрицательная динамика клапанной регургитации, ограничение подвижности створок клапанов или утолщение створок клапанов, лечение каберголином должно быть прекращено (см. раздел 4.3 «Противопоказания»).

Необходимость других клинических методов контроля (например, физикального обследования, включающего аускультацию сердца, рентгенологическое исследование, компьютерную томографию) должна определяться индивидуально.

Дополнительные лабораторные исследования, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и определение уровня креатинина в плазме крови, должны проводиться в случае необходимости подтверждения диагноза фиброзных изменений.

Сонливость/Внезапное засыпание:

Назначение каберголина ассоциировалось с развитием сонливости. Назначение агонистов дофаминовых рецепторов может ассоциироваться с эпизодами внезапного засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона. В этом случае следует снизить дозу или прекратить лечение препаратом. (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 4.7 «Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами»).

Ингибирование/подавление физиологической лактации:

Как и другие производные спорыньи, каберголин не следует назначать женщинам с гипертензией, возникающей в связи с беременностью, например, при преэклампсии или послеродовой гипертензии, за исключением случаев, когда потенциальная польза от назначения препарата превышает возможный риск.

Не рекомендуется превышать однократную дозу каберголина, равную 0,25 мг, у кормящих матерей при проведении лечения, направленного на подавление уже установившейся лактации, чтобы не допустить возможного развития ортостатической гипотензии (см. раздел 4.2 «Режим дозирования и способ применения» – Ингибирование/подавление физиологической лактации и вышеупомянутый подраздел – Ортостатическая гипотензия).

Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией:

3081 - 2017

В связи с тем, что гиперпролактинемия с аменореей или галактореей и бесплодием может наблюдаться при опухолях гипофиза, перед началом лечения каберголином показано проведение полного обследования гипофиза.

Каберголин восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. До начала лечения каберголином следует исключить беременность. В связи со все еще недостаточным опытом клинического применения каберголина и его длинным периодом полувыведения, в качестве меры предосторожности после появления овуляторных циклов желающим забеременеть женщинам рекомендуется прекратить прием каберголина за один месяц до предполагаемого зачатия.

Поскольку беременность может наступить еще до восстановления менструаций, рекомендуется проводить тесты на беременность не реже 1 раза в 4 недели в течение периода аменореи, а после восстановления менструаций каждый раз, когда отмечается задержка менструации более чем на 3 дня. Женщинам, которые хотят избежать наступления беременности, на период лечения каберголином, а также после его отмены и до возвращения ановуляции, следует рекомендовать использование механических методов контрацепции.

Женщины, у которых наступила беременность, должны находиться под наблюдением врача в целях предосторожности, для своевременного выявления симптомов увеличения гипофиза, поскольку во время беременности возможно увеличение размеров уже существовавших опухолей гипофиза.

Психиатрические нарушения:

За пациентами следует вести регулярное наблюдение с целью выявления признаков расстройств контроля над побуждениями. Пациентов необходимо проинформировать о возможном развитии поведенческих проявлений расстройств контроля над импульсами, которые включают патологическую зависимость от азартных игр, повышенную сексуальную активность, повышенное либидо, непреодолимое влечение к покупкам или тратам, компульсивное переедание (булимия) при применении агонистов дофамина, включая ДОСТИНЕКС. Если поведенческие проявления расстройства контроля над импульсами развились, рекомендуется снижение дозы/постепенное снижение дозы с последующей отменой.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Информации о взаимодействии каберголина и других алкалоидов спорыньи не имеется, поэтому, одновременное использование этих лекарственных средств во время длительной терапии каберголином не рекомендуется.

Поскольку каберголин оказывает свой терапевтический эффект за счет прямой стимуляции дофаминовых рецепторов его не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, обладающими дофамин-антагонистической активностью (такими как производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, метоклопрамид), так как это может ослабить эффект снижения уровня пролактина при приеме каберголина.

Как и другие производные спорыньи, каберголин не следует применять одновременно с антибиотиками из группы макролидов (например, эритромицином), поскольку это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

4.6. Фертильность, беременность и грудное вскармливание

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 снижение фертильности и эмбриотоксическое действие было показано одновременно с фармакодинамической активностью препарата.

В обсервационном 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 ДОСТИНЕКС 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 «Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании», 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.

Грудное вскармливание

У крыс каберголин и/или его метаболиты экскретируются с молоком. Информации об экскреции с грудным молоком у людей не имеется; тем не менее, следует рекомендовать матерям не кормить грудью в случае, если не удалось ингибировать/подавить лактацию каберголином. Поскольку препарат подавляет лактацию, каберголин не следует назначать матерям, имеющим нарушения, связанные с гиперпролактинемией, которые хотят кормить грудью своих детей.

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 засыпания, следует информировать о необходимости воздерживаться от вождения автомобиля или занятия такого рода деятельностью, когда нарушение внимания может повлечь за собой риск возникновения серьезных повреждений или смерти для них или других людей (например, управление механизмами) до тех пор, пока они не перестанут испытывать рецидивы подобных эпизодов и сонливость (см. *раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» – Сонливость/внезапное засыпание*

4.8. Нежелательные реакции

Сообщавшиеся при применении каберголина нежелательные реакции перечислены ниже по классам систем органов MedDRA и по частоте, которая определялась 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 ($<1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена на основании доступных данных).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

Системно-органный класс по словарю MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Вальвулопатия (включая клапанную регургитацию) и связанные нарушения (перикардит и экссудативный перикардит)
	Нечасто	Ощущение сердцебиения
	Неизвестно	Стенокардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Диспноэ, экссудативный плеврит, фиброз (включая легочной фиброз), носовое кровотечение
	Очень редко	Плеврофиброз
	Неизвестно	Нарушения 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
	Неизвестно	Внезапное засыпание, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Неизвестно	Нарушение зрения
Нарушения со стороны психики	Часто	Депрессия
	Нечасто	Повышение либидо
	Неизвестно	Агрессивность, бред, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм, психотические нарушения, галлюцинации

Системно-органный класс по словарю MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны сосудов	Часто	ДОСТИНЕКС 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** Республики Беларусь
	Редко	Боль в эпигастриальной области
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Астения***, повышенная утомляемость
	Нечасто	Отек, периферический отек
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Неизвестно	Нарушение функции печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, алоpecia
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы 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. 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
	Неизвестно	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.

Расстройства контроля над побуждениями

У пациентов, получающих агонисты дофамина, включая ДОСТИНЕКС, 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 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Предоставление сведений о подозреваемых нежелательных реакциях

Предоставление данных о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения между пользой и риском при применении данного лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях с помощью национальной системы регистрации нежелательных реакций.

4.9. Передозировка

Симптомами передозировки, вероятно, были бы симптомы избыточной стимуляции допаминовых рецепторов, например тошнота, рвота, жалобы со стороны желудка, ортостатическая гипотензия, спутанность сознания/психоз или галлюцинации.

Следует проводить поддерживающие мероприятия, направленные на удаление не всосавшегося препарата и, при необходимости, на коррекцию артериального давления. Кроме того, может быть целесообразным прием антагонистов допаминовых рецепторов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

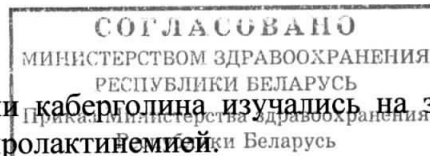
ДОСТИНЕКС является производным эрголина с допаминергическим действием и обладает выраженной и длительной пролактин (ПРЛ)-снижающей активностью. Механизм его действия связан с прямой стимуляцией допаминовых D₂-рецепторов лактотропных клеток гипофиза, что приводит к снижению секреции ПРЛ. Данное соединение снижает секрецию ПРЛ у крыс при пероральной дозе 3-25 мкг/кг, а *in vitro* - при концентрации 45 пг/мл. Кроме того, каберголин оказывает центральное допаминергическое действие, обусловленное стимуляцией допаминовых D₂-рецепторов при использовании его перорально в дозах более высоких, чем те, что требуются для снижения уровня пролактина в плазме крови. Длительное пролактин-снижающее действие каберголина, вероятно, обусловлено его длительным нахождением в органе-мишени, что можно предположить исходя из медленного выведения общей радиоактивности из гипофиза после однократного приема пероральной дозы у крыс ($t_{1/2}$ составляет приблизительно 60 часов).

Фармакодинамические эффекты каберголина изучались на здоровых добровольцах, женщинах в послеродовом периоде и пациентах с гиперпролактинемией. После однократного перорального приема каберголина (в дозе 0,3 – 1,5 мг) наблюдалось значительное снижение уровня ПРЛ в сыворотке крови в каждой из изучавшихся групп. Данный эффект развивается быстро (в течение 3 часов после приема) и сохраняется длительно (до 7 - 28 дней у здоровых добровольцев и пациентов с гиперпролактинемией и до 14 - 21 дней у женщин в послеродовом периоде). Пролактин-снижающее действие является дозозависимым как в отношении выраженности, так и в отношении длительности эффекта. Что касается эндокринных эффектов каберголина, не связанных с его антипролактинемическим действием, то полученные на людях данные подтверждают экспериментальные сведения о том, что ДОСТИНЕКС обладает строго избирательным

действием и не влияет на базальную секрецию других гормонов гипофиза или кортизола. Фармакодинамический профиль каберголина не коррелировал с терапевтическим эффектом только в отношении снижения давления. Максимальный гипотензивный эффект каберголина при однократном приеме обычно развивается в течение первых 6 часов после приема лекарственного препарата и является дозозависимым как в отношении максимального снижения артериального давления, так и в отношении частоты развития эффекта.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический и метаболический профили каберголина изучались на здоровых добровольцах обоего пола и на пациентах с гиперпролактинемией.



После перорального приема меченого соединения радиоактивность быстро абсорбировалась из желудочно-кишечного тракта, при этом пик радиоактивности в плазме достигался в промежутке времени от 0,5 до 4 часов.

Спустя десять дней после приема соединения около 18% и 72% от введенной радиоактивной дозы выделилось соответственно с мочой и калом. Количество неизмененного препарата в моче составила 2-3% от введенной дозы.

Основным метаболитом, идентифицированным в моче, был 6-аллил-8 β -карбоксит-эрголин, количество которого составляло 4-6% от введенной дозы. В моче были идентифицированы три другие метаболита, суммарное содержание которых составляло 3% от введенной дозы. Было обнаружено, что метаболиты оказывают гораздо менее выраженное ингибирующее действие на секрецию пролактина *in vitro*, чем ДОСТИНЕКС. Биотрансформация препарата ДОСТИНЕКС изучалась также в плазме здоровых мужчин-добровольцев, получавших лечение меченым радиоактивной меткой каберголином: была обнаружена быстрая и экстенсивная биотрансформация каберголина.

Низкий уровень выведения неизмененного каберголина с мочой был подтвержден также в исследованиях с использованием нерадиоактивного препарата. По результатам оценки показателей выделения с мочой ДОСТИНЕКС обладает длительным периодом полувыведения (63-68 часов у здоровых добровольцев — при использовании радиоиммунного анализа, 79-115 часов у пациентов с гиперпролактинемией). Учитывая длительный период полувыведения, состояние равновесной концентрации может быть достигнуто спустя 4 недели приема препарата, что было подтверждено средними уровнями пиковой концентрации в плазме Достинекса, полученными после приема однократной дозы (37 ± 8 пг/мл) и после 4-недельного многократного приема (101 ± 43 пг/мл).

Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что лекарственное средство при концентрации 0,1-10 нг/мл связывается с белками плазмы крови на 41-42%. Прием пищи не оказывает влияние на абсорбцию и распределение препарата ДОСТИНЕКС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза, лейцин.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

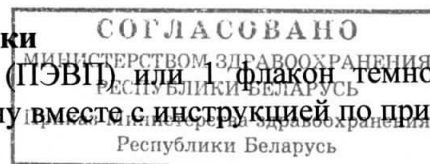
Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.4. Условия отпуска из аптек

Отпуск из аптек по рецепту.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

1 флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) или 1 флакон темного стекла, содержащий 2 или 8 таблеток. По одному флакону вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.



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

В крышках флаконов препарата ДОСТИНЕКС с защитой доступа детей содержится влагопоглотитель. Влагопоглотитель удалять не следует.

Флакон после извлечения таблетки следует тщательно закрывать.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
10017-5755 New York, 235 East, 42nd Street

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью
«Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

220036, Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00 Факс: +375 (17) 309-38-19 Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Дата пересмотра инструкции 05.01.2021
SmPC v 11.0 of 26.10.2020