

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «_____» _____ 201_ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Агалатес**

Торговое название

Агалатес

Международное непатентованное название

Каберголин

Лекарственная форма

Таблетки, 0.5 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество: каберголина 0.5 мг

вспомогательные вещества: лактоза безводная, лейцин, магния стеарат.

Описание

Таблетки белого цвета, овальной формы, с плоской поверхностью, с фаской и риской на одной стороне, с гравировкой «СВГ» с одной стороны от риски и «0.5» - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты для лечения гинекологических заболеваний. Пролактина секрети ингибиторы. Каберголин.

Код АТХ G02CB03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь каберголин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 0,5-4 ч. Пища не оказывает влияния на всасывание или распределение каберголина.

Фармакокинетика имеет линейный характер до дозы 7 мг/сут.

Распределение

Связывание каберголина (при концентрации 0.1-10 нг/мл) с белками плазмы составляет 41-42%.

Метаболизм

В моче обнаружены метаболиты каберголина: 6-аллил-8β-карбоксит-эрголин в количестве 4-6% от принятой дозы, а также три других метаболита с общим содержанием менее 3%.

Все метаболиты в значительно меньшей степени (по сравнению с каберголином) ингибируют секрецию пролактина.

Выведение

Каберголин обладает длительным $T_{1/2}$. $T_{1/2}$ у пациенток с гиперпролактинемией составляет 79-115 ч. При таком $T_{1/2}$ равновесное состояние достигается через 4 недели.

В моче и кале обнаружено, соответственно, 18% и 72% от принятой дозы. Содержание неизменного каберголина в моче составляет 2-3%.

Фармакодинамика

Агонист допаминовых рецепторов. Каберголин - синтетический алкалоид спорыньи, производное эрголина, агонист допамина длительного действия, ингибирующий секрецию пролактина. Механизм действия каберголина включает стимуляцию центральных допаминовых рецепторов гипоталамуса. В дозах более высоких, чем требуются для подавления секреции пролактина, препарат вызывает центральный допаминергический эффект, обусловленный стимуляцией допаминовых D_2 -рецепторов. Действие препарата носит дозозависимый характер. Снижение содержания пролактина в крови обычно наблюдается через 3 ч и сохраняется в течение 2-3 недель, в связи с чем для подавления секреции молока обычно достаточно приема одной дозы препарата. При лечении гиперпролактинемии содержание пролактина в крови нормализуется через 2-4 недели применения препарата в эффективной дозе. Нормальный уровень пролактина может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

Каберголин обладает высокоселективным действием и не влияет на базальную секрецию других гормонов гипофиза и кортизола. Единственным фармакодинамическим эффектом, не связанным с терапевтическим действием, является снижение АД. Максимальный гипотензивный эффект развивается обычно через 6 ч после однократного приема препарата; степень снижения АД и частота развития гипотензивного эффекта дозозависимы.

Показания к применению

- подавление физиологической послеродовой лактации (только по медицинским показаниям);
- подавление уже установившейся лактации (только по медицинским показаниям);
- нарушения, связанные с гиперпролактинемией (включая такие функциональные расстройства как аменорея, олигоменорея, ановуляция, галакторея);
- пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы);
- идиопатическая гиперпролактинемия

Способ применения и дозы

Каберголин принимают внутрь предпочтительно во время еды.

При лечении *нарушений, связанных с гиперпролактинемией*, рекомендуемая начальная доза составляет 0.5 мг в неделю в 1 или 2 приема (например, в понедельник и четверг). Дозу повышают постепенно, обычно на 0.5 мг в неделю с интервалом в 1 месяц до достижения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза не должна превышать 3 мг.

Поддерживающая доза - 1 мг/неделю (0.25-2 мг/неделю); в отдельных случаях у пациентов с гиперпролактинемией - до 4.5 мг/неделю.

При использовании препарата в дозах выше 1 мг/неделю, рекомендуется делить недельную дозу на 2 или более приемов в зависимости от переносимости.

Для *подавления лактации* рекомендуемая доза - 1 мг однократно в течение первых 24 ч после рождения ребенка.

Учитывая показания к применению, опыт применения каберголина у пациентов старше 65 лет ограничен. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии специфического риска.

Подавление установившейся лактации: с целью снижения риска ортостатической гипотензии у кормящих грудью матерей, однократная доза каберголина не должна превышать 0.25 мг.

Побочные действия

Нежелательные эффекты обычно зависят от дозы и уменьшаются при ее постепенном снижении.

Подавление лактации: нежелательные явления развиваются примерно у 14% пациентов. Наиболее частые: снижение АД (12%), головокружение (6%) и головная боль (5%). При длительном лечении частота этих эффектов возрастает до 70%.

Очень часто (> 10%)

- сердечная вальвулопатия (в т.ч. регургитация) и связанные с ней нарушения (перикардит и перикардальный выпот)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- депрессия, головная боль и головокружение, парестезии, чувство усталости, сонливость

- пониженное АД, учащение сердцебиения и боли в груди

- тошнота, рвота, гастралгия, гастриты, запоры

- гиперемия кожи лица

- одышка

- боль в груди, пояснице

- периферические отеки

Не часто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- гемианопсия

- носовые кровотечения

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- кожная сыпь

- обмороки
- судороги в пальцах и икроножных мышцах
- нарушение функции печени

Снижение АД (систолическое более чем на 20 мм рт. ст. и диастолическое более чем на 10 мм рт. ст.) отмечено через 3-4 дня после однократного приема каберголина в дозе 1 мг у женщин после родов.

Нежелательные явления обычно развиваются в течение первых двух недель, затем уменьшаются или исчезают. Отмена препарата в связи с побочным действием потребовалась в 3% случаев.

Постмаркетинговое наблюдение

Лечение каберголином сопровождалось избыточной сонливостью в дневное время и эпизодами внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона.

Имеются сообщения о повышении либидо у пациентов с болезнью Паркинсона при лечении агонистами допамина, включая каберголин, особенно в высоких дозах. Также при лечении каберголином отмечены плевральные выпоты, плевральный фиброз, вальвулопатия, дыхательные нарушения (в т.ч. дыхательная недостаточность).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к каберголину, другим алкалоидам спорыньи или любому компоненту препарата
- непереносимость галактозы
- недостаточность лактазы Лаппа
- глюкозо-галактозная мальабсорбция
- артериальная гипертензия, развившаяся на фоне беременности, например, преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия
- тяжелая печеночная недостаточность (рекомендуется применение более низких доз)
- тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе)
- легочная и сердечная недостаточность, вызванная фиброзными изменениями или наличие таких состояний в анамнезе
- одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической гипотензии)
- наличие в анамнезе легочно-сердечных заболеваний, связанных с фиброзом (легочный, перикардиальный и ретроперитонеальный фиброз)
- период лактации (грудное вскармливание)
- детский возраст до 18 лет
- при длительном лечении признаки сердечной вальвулопатии по данным эхокардиографии до лечения

С осторожностью следует назначать препарат пациентам с сердечно – сосудистыми заболеваниями, артериальной гипотензией, синдромом Рейно, пептическими язвами или желудочно-кишечными кровотечениями, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или находящихся на

гемодиализе, у пожилых пациентов, при продолжительном лечении каберголином.

Лекарственные взаимодействия

Влияние макролидных антибиотиков на содержание в плазме каберголина при их совместном использовании не изучено. Агалатес нельзя применять одновременно с антибиотиками-макролидами (например, эритромицином), т.к. это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

Механизм действия каберголина связан с прямой стимуляцией допаминовых рецепторов, поэтому его не следует применять в комбинации с антагонистами допаминовых рецепторов (фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены, метоклопрамид).

Отсутствует информация о взаимодействии каберголина с другими алкалоидами спорыньи, тем не менее, не рекомендуется длительное применение такой комбинации.

Учитывая фармакодинамику каберголина (гипотензивное действие), необходимо принимать во внимание взаимодействие с лекарственными средствами, снижающими АД.

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Паркинсона фармакокинетического взаимодействия с леводопой или селегилином не обнаружено.

Фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами на основании имеющейся информации о метаболизме каберголина предсказать невозможно.

Особые указания

Чтобы открыть флакон, сначала нажмите на крышку, затем поверните ее, как показано на крышке. Мешочек с силикагелем из флакона не извлекать и не употреблять внутрь.

Данные об эффективности и безопасности каберголина у пациентов с нарушениями функции печени или почек ограничены. Фармакокинетика каберголина существенно не меняется при умеренной или тяжелой почечной недостаточности, не изучена у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или при гемодиализе. Поэтому у таких пациентов препарат следует применять с осторожностью.

Влияние алкоголя на общую переносимость каберголина не установлено.

Каберголин может вызывать симптоматическую артериальную гипотензию, особенно при совместном приеме с лекарственными средствами, снижающими АД. Рекомендуется регулярно измерять АД в первые 3-4 дня после начала лечения.

При длительном применении каберголина и других производных спорыньи, проявляющих активность по отношению к серотониновым 5HT_{2B}-рецепторам, повышается риск развития фиброзных и серозно-воспалительных заболеваний, таких как: экссудативный плеврит, плевральный фиброз, легочный фиброз, перикардит, поражение одного и более клапанов сердца (аортальный, митральный, трехстворчатый), ретроперитональный фиброз. Отмена

каберголина в случае развития указанной патологии приводила к улучшению признаков и симптомов.

Перед началом длительной терапии каберголином все пациенты должны пройти полное обследование для выявления поражения клапанов сердца, определения функционального состояния легких и почек для предотвращения ухудшения течения сопутствующих заболеваний.

При появлении новых клинических симптомов со стороны дыхательной системы рекомендуется рентгеноскопия легких. У пациентов с плевральными выпотами/фиброзом отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), в связи с этим при повышенной СОЭ без явных клинических признаков также следует провести рентгенологическое обследование.

При длительной терапии каберголином возможно постепенное развитие фиброзных нарушений, поэтому в ходе лечения следует контролировать появление таких симптомов, как одышка, укорочение дыхания, кашель, боль в грудной клетке, боль в пояснице, отек нижних конечностей, признаки наличия ретроперитонеального фиброза, сердечная недостаточность.

После начала терапии каберголином с целью профилактики фиброзных нарушений следует контролировать состояние клапанов сердца и провести электрокардиографическое (ЭКГ) обследование в течение 3-6 мес. Далее частота контроля ЭКГ устанавливается врачом индивидуально для каждого пациента, но не реже чем 1 раз в 6-12 мес.

В случае появления или ухудшения клапанной регургитации, сужения просвета или утолщения стенки клапана терапию каберголином следует прекратить.

Потребность пациента в других видах клинического обследования устанавливается врачом на индивидуальной основе.

При применении каберголина может появляться сонливость и эпизоды внезапного засыпания, особенно у пациентов с болезнью Паркинсона.

При применении каберголина отмечалось повышение либидо, гиперсексуальность, патологическое влечение к азартным играм. Эти симптомы обратимы и исчезали при снижении дозы или отмене препарата.

Гиперпролактинемия в сочетании с аменореей и бесплодием могут быть связаны с опухолями гипофиза, поэтому до начала лечения каберголином необходимо выяснить причину гиперпролактинемии.

Рекомендуется проверять содержание пролактина в сыворотке крови каждый месяц, так как после достижения эффективного терапевтического режима нормальный уровень пролактина сохраняется в течение 2-4 недель.

После отмены препарата гиперпролактинемия обычно возникает вновь. Однако у некоторых пациентов наблюдается стойкое снижение концентрации пролактина в течение нескольких месяцев.

Каберголин восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. Поскольку беременность может наступить до возобновления менструаций, тесты на беременность рекомендуется проводить в период аменореи, а после восстановления менструального цикла - во всех случаях их задержки более чем на 3 дня. Женщинам, которые не хотят забеременеть, рекомендуется применять

эффективные негормональные средства контрацепции во время лечения каберголином и после его окончания. Женщинам, планирующим беременность, рекомендуется зачать не ранее чем через 1 месяц после отмены препарата.

Особенности влияния лекарственных средств на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Каберголин снижает АД, что может нарушать скорость реакции у некоторых пациентов. Это необходимо учитывать в ситуациях, требующих концентрации внимания, таких как вождение автомобиля или управление механизмами. Пациентов следует проинформировать о необходимости соблюдения осторожности при вождении автомобиля или управлении механизмами.

Пациенты, у которых уже наблюдались сонливость и/или эпизоды внезапного засыпания при лечении каберголином, должны отказаться от вождения автомобиля или другой деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

Доклинические данные по безопасности

Как показано в доклинических исследованиях, каберголин безопасен в значительном диапазоне доз и не имеет тератогенного, мутагенного или канцерогенного эффекта.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диспептические расстройства, ортостатическая гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

Лечение: мероприятия, направленные на выведение препарата (промывание желудка) и, при необходимости, поддержание артериального давления. Возможно назначение антагонистов дофамина.

Форма выпуска и упаковка

По 2, 8 или 30 таблеток во флаконы темного стекла (тип III) с горлышком, запечатанным мембраной из алюминиевой фольги и пленки (полиэфир/-полиэтилен), с крышкой из полипропилена, снабженной системой против вскрытия детьми, флакон содержит мешочек с силикагелем.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель\Упаковщик

Teva Czech Industries s.r.o., Орава-Комárov, Чешская Республика

Держатель регистрационного удостоверения

Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petach Tikva, Израиль

Организация, принимающая на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственная за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственных средств:

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615; e-mail: safety.kazakhstan@tevapharm.com; веб сайт: www.teva.kz