

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### Берголак

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Берголак

**Международное непатентованное наименование (МНН):** каберголин

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на одну таблетку:**

*Активное вещество*

Каберголин 0,5 мг

*Вспомогательные вещества* достаточное количество для получения таблетки массой 80 мг

Лейцин

Лактопресс (лактоза безводная)

Магния стеарат

#### **Описание**

Таблетки белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые с 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 D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. Кроме того, при приеме более высоких доз по сравнению с таковыми для снижения концентрации пролактина в плазме крови, каберголин обладает центральным дофаминергическим эффектом вследствие стимуляции D<sub>2</sub>-рецепторов.

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

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

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 является дозозависимым.

### ***Фармакокинетика***

Каберголин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,5-4 часа, связь с белками плазмы крови составляет 41-42 %. Период полувыведения каберголина, оцениваемый по скорости выведения почками, составляет 63-68 часов у здоровых добровольцев и 79-115 часов у пациенток с гиперпролактинемией. Вследствие длительного периода полувыведения состояние равновесной концентрации достигается через 4 недели. Через 10 дней после приема каберголина в моче и кале обнаруживаются соответственно около 18 % и 72 % от принятой дозы, причем доля неизмененного каберголина в моче составляет 2-3 %. Основным продуктом метаболизма каберголина, идентифицированным в моче, является 6-аллил-8β-карбоксит-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 гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею
- Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы); идиопатическая гиперпролактинемия; синдром «пустого» турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к каберголину или другим компонентам препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи
- Нарушения функции сердца и дыхания вследствие фиброзных изменений 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 до начала терапии
- Применение у детей и подростков в возрасте 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;
- пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения;
- тяжелая печеночная недостаточность (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).

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

Поскольку контролируемые клинические исследования с применением каберголина у беременных женщин не проводились, назначение препарата во время беременности возможно только в случаях крайней необходимости, с учетом соотношения польза/риск для женщины и плода.

Если беременность наступила на фоне лечения каберголином, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата, также учитывая соотношение польза/риск.

По имеющимся данным применение каберголина в дозе 0,5-2 мг в неделю по поводу нарушений, связанных с гиперпролактинемией, не сопровождалось 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 первый день 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 кормящих грудью матерей, 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 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 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 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 более постепенным ее увеличением (например, увеличение на 0,25 мг в неделю каждые 2 недели).

### **Побочное действие**

В ходе клинических исследований с применением каберголина для предотвращения физиологической лактации (1 мг однократно) и для подавления лактации (по 0,25 мг каждые 12 часов в течение 2 дней) побочные действия отмечались приблизительно у 14 % женщин. При применении каберголина в течение 6 месяцев 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 выражены 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 побочные действия представлены ниже.

*Нарушения со стороны сердца:* ощущение сердцебиения; 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 (систолического – не менее чем на 20 мм рт.ст., диастолического – не менее чем на 10 мм рт.ст.).

*Нарушения со стороны нервной системы:* головокружение/вертиго, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, депрессия, мания, астения, парестезии, обморок, нервозность, тревога, бессонница, нарушение концентрации внимания.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, боль в животе, запор, гастрит, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, метеоризм, зубная боль, ощущение раздражения слизистой оболочки глотки.

*Прочие нарушения:* мастодиния, дисменорея, носовое кровотечение, ринит, «приливы» крови к коже лица, транзиторная гемипарезия, 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 уровня гемоглобина в течение первых нескольких месяцев после восстановления менструации.

В постмаркетинговом исследовании зарегистрированы также следующие побочные действия, связанные с приемом каберголина: алоpecia, повышение активности креатининфосфокиназы в крови, мигри, диспноэ, отеки, 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.

Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

### **Передозировка**

Симптомы передозировки (вероятнее, симптомы гиперстимуляции дофаминовых рецепторов): тошнота, рвота, диспептические расстройства, ортостатическая артериальная гипотензия, спутанность сознания, психоз, галлюцинации.

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 исследование функции гипофиза.

Кроме того, 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 «Противопоказания»).

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 каберголина 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;
- перикардальный 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 месяцев 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 препарата 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 месяц) определение концентрации пролактина в сыворотке крови. Нормализация концентрации пролактина обычно наблюдается в течение 2-4 недель лечения.

После отмены каберголина обычно наблюдается рецидив гиперпролактинемии, однако у некоторых пациенток сохраняется стойкое подавление концентрации пролактина в течение нескольких месяцев. У большинства женщин овуляторные циклы сохраняются в течение не менее 6 месяцев после отмены каберголина.

Каберголин восстанавливает овуляцию и фертильность у женщин с гиперпролактинемическим 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 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.

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.

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.

Исследований по применению каберголина у пациентов пожилого возраста с нарушениями, связанными с гиперпролактинемией, не проводилось. Безопасность и эффективность препарата у детей младше 16 лет не установлена.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

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

### **Форма выпуска**

Таблетки, 0,5 мг.

2, 8 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки газо- и влагонепроницаемой и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 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 или 1, 4 контурные ячейковые упаковки по 2 таблетки, или 1 контурную ячейковую упаковку по 8 или 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

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

**Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

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

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

**Производитель/организация, принимающая претензии**

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д.14.

Тел.: (4722) 21-32-26; факс: (4722) 21-34-71