

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ДОСТИНЕКС
(DOSTINEX®)

Склад.

Діюча речовина: каберголін, 1 таблетка містить каберголіну 0,5 мг;

допоміжні речовини: лейцин, лактоза безводна.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в гінекології. Інгібітори пролактину. Код АТС G02C B03.

Клінічні характеристики.***Показання.***

Запобігання /пригнічення фізіологічної лактації.

Достинекс призначають з метою запобігання фізіологічній післяпологовій лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася.

Лікування гіперпролактинемії.

Достинекс призначають для лікування гіперпролактинемії, включаючи такі види дисфункції, як аменорея, олігоменорея, ановуляція та галакторея. Препарат також показаний для лікування хворих на пролактинсекретуючі аденоми гіпофіза (мікро- і макропролактиноми), ідіопатичну гіперпролактинемію або синдром “порожнього” турецького сідла з асоційованою гіперпролактинемією, яка лежить в основні патологічних станів, що клінічно маніфестують, як наведено вище.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до Достинексу або будь-якого алкалоїду ріжків.

Відомості в анамнезі про легеневі, перикардіальні, ретроперикардіальні фіброзні захворювання.

Анатомічні докази кардіальних вальвулопатій будь-яких клапанів (наприклад, потовщення стулок клапана, рестрикція клапана, поєднання стеноз-рестрикція, підтвержене на ехокардіограмі).

Спосіб застосування та дози.

Достинекс застосовується внутрішньо. У зв'язку з тим, що переносимість допамінергічних препаратів покращується при застосуванні з їжею, рекомендовано приймати препарат під час їжі.

У пацієнтів з відомою непереносимістю допамінергічних препаратів можливо знизити прояви побічних ефектів за рахунок застосування початкової терапії зі зниженими дозами Достинексу (наприклад, 0,25 мг 1 раз на тиждень) з поступовим послідовним підвищенням до досягнення терапевтичної дози. При збереженні або виникненні важких побічних явищ тимчасове зниження приросту дози з наступним більш поступовим підвищенням (наприклад, на 0.25 мг кожні 2 тижні) може підвищити переносимість.

Запобігання післяпологовій лактації: рекомендований режим дозування – 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг) одноразово у перший день після пологів.

Переривання вже встановленої лактації: рекомендований режим дозування – 0,25 мг (1/2 таблетки по 0,5 мг) кожні 12 год. протягом двох днів (загальна доза - 1 мг).

Лікування гіперпролактинемії: рекомендована початкова доза Достинексу становить 0,5 мг 1 або 2 (1/2 таблетки 0,5 мг) рази на тиждень (наприклад, понеділок та четвер). Підвищення тижневої дози повинно проводитися поступово – на 0,5 мг з місячним інтервалом до досягнення оптимальної терапевтичної відповіді. Як правило, терапевтична доза становить 1 мг на тиждень і може коливатися від 0,25 мг до 2 мг на тиждень. Для лікування хворих на гіперпролактинемію застосовувалися дози до 4,5 мг на тиждень.

Тижнева доза може застосовуватися одноразово або розподілятися на 2 або більше прийомів на тиждень, залежно від переносимості. Розподіл тижневої дози на декілька прийомів рекомендовано

при застосуванні дози вище 1 мг на тиждень.

При підборі дози необхідно обстежити пацієнта з метою визначення мінімальної ефективної терапевтичної дози. Після того, як буде підібраний ефективний режим дозування, бажано проводити регулярне (1 раз на місяць) визначення рівня пролактину в сироватці крові. Нормалізація рівня пролактину, як правило, спостерігається протягом 2 – 4 тижнів лікування.

Після припинення застосування Достинексу звичайно спостерігається повернення гіперпролактинемії. Однак у деяких пацієнтів спостерігається збереження пригнічення рівнів пролактину протягом декількох місяців. У більшості жінок овуляторні цикли зберігаються щонайменше 6 місяців після відміни Достинексу.

Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю: пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C) рекомендуються нижчі дози Достинексу.

Пацієнти літнього віку: дослідження застосування Достинексу у пацієнтів літнього віку з гіперпролактинемією не проводилися.

Побічні реакції.

Пригнічення післяпологової лактації.

У дослідженнях при лікуванні жінок Достинексом у дозі 1 мг одноразово з метою пригнічення фізіологічної лактації приблизно у 14 % жінок повідомлялося як мінімум про одне побічне явище. Побічні явища були нетривалими та помірно або слабо вираженими. Найчастіше зустрічалися такі побічні ефекти, як запаморочення, головний біль, нудота та біль у животі. Також зафіксовано наступні побічні ефекти: відчуття серцебиття, біль в епігастрії, сонливість, носова кровотеча та транзиторна геміанопсія.

Асимптоматичне зниження артеріального тиску (≥ 20 мм рт. ст - систолічний і ≥ 10 мм рт. ст - діастолічний) може відбутися протягом 3-4 днів після пологів.

Побічні реакції спостерігалися приблизно у 14 % матерів-годувальниць, яких лікували дозою 0, 25 мг Достинексу кожні 12 годин протягом 2 днів для пригнічення лактації. У більшості випадків ці явища нетривали і бувають помірно або слабо виражені. Найчастіше зустрічаються такі побічні ефекти, як запаморочення, головний біль, нудота, сонливість та біль у животі. Також зафіксовано наступні побічні ефекти: блювання, синкопа, астения та припливи крові.

Лікування гіперпролактинемії.

Дані, одержані в контрольованому дослідженні лікування пацієнтів Достинексом тривалістю 6 місяців в дозах 1-2 мг на тиждень протягом 2 тижнів, продемонстрували 68 % випадків побічних явищ. Побічні явища звичайно були помірно або слабо виражені та спостерігалися, головним чином, в перші 2 тижні лікування. Більшість з них зникало при продовженні лікування. Про тяжкі побічні явища повідомляли при лікуванні 14 % пацієнтів. Лікування було відмінено внаслідок побічних явищ у 3 % пацієнтів. Після відміни Достинексу побічні явища зникали протягом декількох днів.

Найбільш загальними побічними явищами, наведеними в порядку зменшення їх частоти, були наступні: нудота, головний біль, запаморочення, біль у животі/диспепсія/гастрити, астения/стомлюваність, запори, блювання, біль у грудях, припливи крові, депресія та парестезія.

Загальні побічні ефекти.

Побічні ефекти загалом дозозалежні. Звичайно Достинекс чинить гіпотензивну дію у пацієнтів при довготривалій терапії, однак постуральна гіпертензія або втрата свідомості бувають рідко.

Враховуючи те, що препарат похідний ріжків, він може спричиняти вазоконстрикцію. Повідомлялося про вазоспазм пальців та судоми нижніх кінцівок.

Зміна показників стандартних лабораторних тестів є нечастою при терапії Достинексом. Існують повідомлення про зниження показників гемоглобіну у пацієток із аменореєю протягом перших місяців відновлення менструального циклу.

За даними постмаркетингових досліджень, із застосуванням каберголіну асоційовані такі побічні явища: агресія, алопеція, підвищення рівня креатинінфосфокінази крові, галюцинації, диспное, набряки, фібрози, порушення функції печінки, реакції підвищеної чутливості, гіперсексуальність, збільшення лібідо, порушення функціональних печінкових проб, патологічна схильність до азартних

ігор, психічні розлади, висип, дихальні розлади, дихальна недостатність та вальвулопатія.

Розповсюдженість асимптоматичних регургітацій клапанів у пацієнтів, що застосовують Достинекс значимо більше, ніж при антагоністів допаміну, що не містять алкалоїдів ріжків.

Передозування. При випадковому прийомі дуже високих доз препарату можливий розвиток симптомів надмірної стимуляції допамінових рецепторів: нудоти, блювання, шлункових розладів, поступальної гіпотензії, порушення свідомості (психоз, галюцинації).

У разі передозування повинні вживатися загальні заходи щодо видалення препарату, який ще не всмоктався, і, за необхідності, щодо підтримки кров'яного тиску. Крім того, можна рекомендувати призначення антагоністів допаміну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідженні каберголіну на лабораторних тваринах не спостерігали тератогенних ефектів або впливу на загальні показники репродукції. Адекватні та добре контрольовані дослідження у вагітних жінок відсутні. Достинекс слід застосовувати протягом вагітності тільки у разі явної необхідності. Якщо запліднення відбудеться протягом вагітності, після ретельної оцінки ризиків та користі для матері та плоду може бути необхідним відмінити препарат. Оскільки період напіввиведення препарату тривалий та обмежена інформація про дію препарату внутрішньоутробно, після припинення прийому препарату протягом місяця рекомендується запобігати вагітності для запобігання можливій дії препарату на плід, хоча застосування Достинексу у дозі від 0,5 до 2 мг на тиждень у пацієток з гіперпролактинемією не продемонструвало підвищення ризику абортів, передчасних пологів, багатоплідної вагітності або природжених вад.

Було встановлено, що у шурів Достинекс секретується з молоком. Тому, хоча дослідження у людей не проводилися, годування груддю під час застосування препарату слід припинити. Достинекс не слід використовувати у матерів з гіперпролактинемією, які бажають годувати груддю.

Діти.

Безпека та ефективність Достинексу у хворих віком до 16 років не вивчалися.

Особливості застосування.

Загальні.

Як і у випадку інших алкалоїдів ріжків, Достинекс повинен застосовуватися з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними захворюваннями в анамнезі.

Печінкова недостатність.

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю, які тривалий час застосовують Достинекс, потрібно застосовувати найнижчі дози. У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), які застосовували разову дозу 1 мг спостерігається підвищення AUC на відміну від здорових осіб та пацієнтів з легкими формами печінкової недостатності.

Постуральна гіпотензія.

У період застосування Достинексу у пацієнтів спостерігалася постуральна гіпотензія. Тому потрібно з обережністю застосовувати його з препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск.

Фібрози/вальвулопатії.

Було зафіксовано випадки виникнення плеврального випоту/легеневого фіброзу та вальвулопатії у пацієнтів, які застосовували похідні ріжків, у тому числі і при тривалому застосуванні каберголіну. Деякі випадки стосувалися пацієнтів, що раніше лікувалися ерготичними агоністами допаміну. Тому не рекомендовано застосовувати препарат у пацієнтів, які мають клінічні симптоми або ознаки на даний момент (або випадки їх в анамнезі) респіраторних та серцевих захворювань, пов'язані з фіброзом тканин. Відомо, що у пацієнтів, які застосовували Достинекс, патологічне підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) сумісно з плевральним ексудатом або фіброзом. При

немотивованому підвищенні ШОЕ до патологічного рівня пацієнтам рекомендовано рентгенологічне обстеження легенів. Визначення рівня сироваткового креатиніну також може бути використано, як допоміжний метод у діагностиці фібротичних захворювань.

Припинення застосування каберголіну у разі виникнення плеврального випоту, легеневого фіброзу або вальвулопатії призводило до регресії клінічних симптомів.

До початку лікування каберголіном всім пацієнтам рекомендовано пройти кардіологічне обстеження, включаючи ехокардіограму, для оцінки наявності латентних форм патологій клапанів серця. У подальшому рекомендовано регулярно проводити клінічну діагностику для моніторингу розвитку захворювань клапанів або фіброзу (наприклад, фізикальне обстеження, рентген, ехокардіографія, КТ сканування).

Сонливість/раптові розлади сну.

Застосування каберголіну спричиняє сонливість. Агоністи допаміну можуть бути причиною раптового засинання у пацієнтів із хворобою Паркінсона. У разі появи таких випадків необхідно знизити дозу або припинити лікування.

Запобігання/пригнічення фізіологічної лактації.

За аналогією з іншими препаратами ріжків, Достинекс можуть застосовувати хворі на гіпертензію, спричинену вагітністю прееклампсією чи післяпологову гіпертензію, лише в тому випадку, коли користь від застосування препарату переважає можливий ризик. Разова доза 0,25 мг Достинексу не повинна бути перевищена у жінок в період післяпологової лактації (у разі її пригнічення) для запобігання постуральній гіпертензії.

Лікування гіперпролактинемії.

Перед початком лікування гіперпролактинемії Достинексом слід провести діагностику стану гіпофіза. Препарат відновлює овуляцію і фертильність у жінок з гіперпролактинемічним гіпогонадізмом, тому рекомендується виконувати тест на вагітність кожні 4 тижні протягом періоду аменореї та кожного разу після відновлення менструацій, якщо їх затримка становить більше 3 днів. Жінки, які не бажають вагітніти, повинні застосовувати засоби механічної контрацепції протягом терапії Достинексом та після його відміни до повернення ановуляції. З метою захисту жінки, які вагітніли, повинні постійно спостерігатися щодо появи симптомів збільшення гіпофіза, оскільки можливе відновлення клінічних проявів пухлини гіпофіза.

Психічні розлади.

У пацієнтів, які застосовують антагоністи допамінових рецепторів, у тому числі й Достинекс, зафіксовані випадки розвитку патологічної схильності до азартних ігор, збільшення лібідо та гіперсексуальність. Звичайно ці ефекти були оборотними після припинення терапії.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Пацієнти, які застосовують каберголін і мають схильність до сонливості, повинні бути проінформовані про необхідність утримуватися від керування автомобілем або роботи, що вимагає підвищеної уваги, за виключенням пацієнтів, які здатні подолати випадки сонливості, в зв'язку з тим, що це може призвести до одержання серйозних травм або навіть смерті пацієнта чи оточуючих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Незважаючи на те, що відсутні дані про взаємодію Достинексу з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія цими препаратами протягом тривалого часу не рекомендується.

Оскільки Достинекс реалізує свій ефект шляхом прямої стимуляції допамінових рецепторів, не рекомендується одночасне призначення антагоністів допаміну (наприклад, фенотіазинів, бутирофенонів, тіоксантенів, метоклопраміду), щоб не зменшити клінічного ефекту застосування Достинексу.

Препарат не слід застосовувати з макролідними антибіотиками (еритроміцином) у зв'язку зі збільшенням системної біодоступності каберголіну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Каберголін - допамінергічний ерголіновий похідний, що має виражений і тривалий пролактинзнижувальний ефект. Препарат інгібує секрецію пролактину шляхом прямої стимуляції D₂-

допамінових рецепторів лактотрофних клітин гіпофіза. У щурів сполука знижує секрецію пролактину при застосуванні доз 3-25 мкг/кг внутрішньо, а

in vitro - в концентрації 45 пг/мл. Крім того, при прийомі вищих доз у порівнянні з дозами, що застосовуються для зниження секреції пролактину, каберголін виявляє центральний допамінергічний ефект унаслідок стимуляції D₂-рецепторів. Довготривалий пролактинзнижувальний ефект Достинексу пов'язаний, можливо, з тривалою персистенцією препарату в органах-мішенях, про що свідчить повільна елімінація з гіпофіза загальної радіоактивності після застосування разової дози у щурів внутрішньо (t_{1/2} приблизно 60 годин).

Фармакодинамічні ефекти Достинексу були досліджені у здорових осіб, жінок в післяпологовому періоді та хворих з пролактинемією. Після одноразового перорального прийому препарату в дозі 0,3 – 1,5 мг спостерігається значне зниження рівнів пролактину в плазмі у кожній з досліджуваних популяцій. Цей ефект розвивається швидко – протягом 3 год. після введення препарату та зберігається протягом 7 – 28 діб у здорових осіб і гіперпролактинемічних пацієнтів та протягом 14 – 21 доби - у жінок після пологів. Ступінь вираженості та тривалості пролактинзнижувального ефекту є дозозалежним.

Дані, одержані від людини, підтверджують експериментальні дослідження на тваринах щодо ендокринних ефектів, не пов'язаних з антипролактинемічною активністю Достинексу. Достинекс має виражену селективність, не впливаючи на інші гіпофізарні гормони або гідрокортизон. Фармакодинамічний ефект Достинексу не корелює з терапевтичною дією, а пов'язаний лише зі зниженням артеріального тиску. Максимальний гіпотензивний ефект однократної дози Достинексу звичайно проявляється в перші 6 год. після прийому препарату, причому максимальне зниження артеріального тиску та частота виникнення такого ефекту є дозозалежними.

Фармакокінетика. Фармакокінетика та метаболічні профілі Достинексу були досліджені у здорових добровольців обох статей та у жінок з гіперпролактинемією.

Після внутрішнього застосування міченої сполуки, радіоактивний каберголін швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, пік радіоактивності в плазмі досягається через 0,5 – 4 год. Приблизно 18 % та 72 % прийнятої радіоактивної дози знаходять у сечі та фекаліях відповідно через 10 днів після введення. Кількість незміненого препарату в сечі становить 2 – 3 %. Головним метаболітом, ідентифікованим у сечі, є 6-аліл-8β-карбоксі-ерголін, який становить 4 – 6 % дози. Три інші метаболіти складають сумарно менше 3 % дози. Активність метаболітів відносно інгібіції секреції пролактину, досліджена *in vitro*, значно менша Достинексу. Препарат підлягає швидкій та інтенсивній біотрансформації в плазмі, що було вивчено у здорових добровольців чоловічої статі при лікуванні [¹⁴C]-каберголіном.

Низька екскреція з сечею незміненого Достинексу підтверджена також у дослідженнях нерадіоактивного продукту. Період напіввиведення каберголіну, який оцінюється за швидкістю виділення із сечею, становить 63 – 68 год. у здорових осіб (при використанні радіоімунного аналізу) і 79 – 115 год. – у хворих на гіперпролактинемію (при використанні методу ВЕРХ). Внаслідок тривалого періоду напіввиведення стан стабільності досягається через 4 тижні, при цьому середня пікова концентрація в плазмі, що визначається після одноразового застосування, 37±8 пг/мл та після 4 тижнів при багаторазовому застосуванні становить 101±43 пг/мл. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що каберголін в концентраціях 0,1-10 нг/мл на 41 - 42 % зв'язується з білками плазми крові. Прийом їжі не впливає на всмоктування і розподіл препарату.

Доклінічні дані з безпеки.

Практично всі одержані дані з доклінічних досліджень з безпеки підтверджують наявність центральних допамінергічних ефектів та довготривалу інгібіцію пролактину у гризунів з специфічною гормональною фізіологічною різницею у самців. Доклінічні дані досліджень з безпеки Достинексу свідчать про високі межі безпечності цієї сполуки у гризунів та мавп, так само як і про відсутність тератогенної, мутагенної або канцерогенної активності.

Фармацевтичні характеристики.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

Основні фізико-хімічні властивості: білі, плоскі, довгасті таблетки з гравіюванням «PU», що розділені насічкою на одному боці, та гравіюванням «700» і легкою насічкою над та під центральним «0» – на іншому боці.

Термін придатності. 2 роки.

мови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 8 таблеток у скляному флаконі. По одному флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С. р. л., Італія.

Місцезнаходження.

Via del Commercio – Zona Industriale,
63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italy