

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ДОСТИНЕКС (DOSTINEX®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить каберголіну 0,5 мг;

допоміжні речовини: лейцин, лактоза безводна.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Інгібування / пригнічення фізіологічної лактації

Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках:

- після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин;
- після народження мертвого плода або аборт.

Лікування гіперпролактинемічних станів

Порушення, пов'язані з гіперпролактинемією, у тому числі аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією, які є основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або до будь-яких алкалоїдів ріжків.

Неконтрольована гіпертензія.

Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легенів, перикарда та заочеревинного простору.

Для довготривалого лікування: ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Достинекс призначений для перорального застосування. Оскільки у клінічних дослідженнях Достинекс застосовували переважно разом з їжею та оскільки переносимість цього класу лікарських препаратів при прийомі з їжею покращується, препарат рекомендується приймати під час їди при всіх терапевтичних показаннях.

Інгібування/пригнічення фізіологічної лактації

Достинекс слід застосовувати протягом першого дня після пологів. Рекомендована терапевтична доза препарату становить 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг), що приймається однократно.

Для пригнічення лактації, що вже встановилася, рекомендований терапевтичний режим дозування становить 0,25 мг (1/2 таблетки по 0,5 мг) кожні 12 годин протягом 2 днів (загальна доза – 1 мг). Такий режим дозування краще переноситься жінками, які вирішили пригнітити лактацію, ніж прийом у вигляді однократної дози і він супроводжується меншою частотою виникнення небажаних явищ, особливо симптомів артеріальної гіпотензії.

Лікування гіперпролактинемічних станів

Рекомендована початкова доза препарату Достинекс становить 0,5 мг 1 раз на тиждень або 1/2 таблетки по

0,5 мг 2 рази на тиждень (наприклад у понеділок та четвер). Підвищення тижневої дози слід здійснювати поступово, бажано підвищувати її на 0,5 мг на тиждень кожен місяць до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза становить 1 мг на тиждень і може коливатися у діапазоні від 0,25 мг до 2 мг на тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у дозах до 4,5 мг на тиждень.

Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг на добу.

Тижневу дозу препарату можна прийняти за 1 раз або розподілити на два або більшу кількість прийомів на тиждень, залежно від переносимості препарату пацієнтом. Якщо призначені дози перевищують 1 мг на тиждень рекомендується ділити тижневу дозу препарату на декілька прийомів, оскільки переносимість препарату у дозуванні, що перевищує 1 мг при прийомі разовою тижневою дозою, оцінювалася тільки у декількох пацієнтів.

При підвищенні дози слід провести обстеження пацієнта для визначення мінімальної дози препарату, що викликає терапевтичний ефект. Після того, як буде підбрано ефективний терапевтичний режим дозування, рекомендується проводити регулярне (щомісячне) визначення рівнів пролактину в сироватці крові, оскільки нормалізація цих рівнів зазвичай спостерігається протягом двох або чотирьох тижнів. Після відміни Достинексу зазвичай спостерігається рецидив гіперпролактинемії. Однак у деяких пацієнтів спостерігалось збереження пригнічення рівнів пролактину протягом декількох місяців. У 23 з 29 жінок з групи подальшого спостереження після припинення прийому Достинексу овуляторні цикли тривали довше 6 місяців.

Пацієнти літнього віку

Досвід застосування препарату у пацієнтів літнього віку дуже обмежений внаслідок запропонованих показань для застосування препарату Достинекс. Доступні дані свідчать про відсутність особливого ризику.

Побічні реакції.

Загалом небажані явища залежать від дози препарату. У пацієнтів з відомою непереносимістю дофамінергічних препаратів імовірність виникнення небажаних явищ можна зменшити, якщо розпочинати лікування препаратом Достинекс зі знижених доз, наприклад 0,25 мг 1 раз на тиждень з наступним поступовим їх підвищенням до досягнення терапевтичної дози. У разі виникнення стійких або тяжких небажаних явищ тимчасове зниження дози з наступним більш поступовим її підвищенням, наприклад на 0,25 мг/тиждень кожні 2 тижні, може покращити переносимість препарату.

Під час лікування препаратом Достинекс спостерігалися та повідомлялися нижчезазначені побічні реакції з такою частотою: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ та $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ та $< 1/100$; рідко: $\geq 1/10000$ та $< 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$; частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

Загальні дані

З боку судинної системи:

часто: Достинекс загалом викликає гіпотензивний ефект у пацієнтів, які отримують довготривале лікування; постуральна артеріальна гіпотензія;

нечасто: периферичний вазоспазм, втрата свідомості.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

нечасто: судоми в ногах;

рідко: слабкість у м'язах.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто: шкірні реакції, наприклад алопеція, свербіж, висипання;

рідко: алергічні шкірні реакції.

Лабораторні дослідження:

нечасто: у жінок з аменореєю спостерігалось зниження рівня гемоглобіну протягом перших декількох місяців після менструації.

Гіперпролактинемічні стани

З боку психіки:

часто: депресія, порушення сну;

частота невідома: агресія, гіперсексуальність, патологічна пристрасть до азартних ігор, підвищення лібідо.

З боку нервової системи:

дуже часто: запаморочення/вертиго, головний біль;

нечасто: парестезія;

частота невідома: раптове засинання, синкопе.

З боку судинної системи:

часто: припливи.

З боку травної системи:

дуже часто: біль у животі, диспепсія, гастрит, нудота;

часто: запор, блювання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

часто: біль у молочних залозах.

Загальні порушення та реакції у місці введення:

дуже часто: астенія, підвищена втомлюваність.

Інгібування/пригнічення лактації

З боку нервової системи:

часто: запаморочення/вертиго, головний біль, сонливість;

нечасто: синкопе.

З боку серцево-судинної системи:

дуже часто: ураження клапанів серця (у тому числі регургітація) та споріднені розлади (перикардит та випіт у порожнину перикарда);

нечасто: прискорене серцебиття, носова кровотеча, зниження рівня гемоглобіну в жінок з аменореєю після відновлення менструацій. Безсимптомне зниження артеріального тиску може спостерігатися зазвичай один раз протягом перших 3-4 днів після пологів.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто: випіт у плевральну порожнину, фіброз легенів.

З боку травної системи:

часто: біль у животі, нудота;

нечасто: блювання;

рідко: біль в епігастральній ділянці.

Лабораторні дослідження:

часто: безсимптомне зниження артеріального тиску (□ на 20 мм рт. ст. систолічний і □ 10 мм рт. ст. діастолічний).

З боку судинної системи:

часто: припливи.

Загальні порушення та реакції у місці введення:

нечасто: астенія.

З боку органів зору:

нечасто: транзиторна геміанопсія;

частота невідома: порушення зору.

Постмаркетингове спостереження

З боку імунної системи:

частота невідома: реакція гіперчутливості.

З боку психіки:

нечасто: підвищення лібідо;

частота невідома: марення.

З боку серця:

дуже часто: ураження клапанів (у тому числі регургітація) та споріднені розлади (перикардит і випіт у порожнину перикарда).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

частота невідома: диспное, порушення дихання, дихальна недостатність, випіт у плевральну порожнину, фіброз легенів.

З боку гепатобіліарної системи:

частота невідома: порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

нечасто: алопеція, висипання.

Загальні порушення та реакції у місці введення:

частота невідома: набряк.

Лабораторні дослідження:

частота невідома: підвищений рівень креатинфосфокінази в крові.

Порушення імпульсного контролю

Патологічна пристрасть до азартних ігор, підвищення лібідо, гіперсексуальність, компульсивне бажання витратити гроші та купувати, булімія та компульсивне переїдання можуть виникати у пацієнтів, які отримують лікування агоністами дофаміну, зокрема і препаратом Достинекс (див. розділ «Особливості застосування»).

Також, під час проведення клінічних досліджень спостерігалися наступні побічні реакції: нервозність, дисменорея, акне, біль, артралгія, риніт, сухість у ротовій порожнині, діарея, здуття живота, подразнення глотки, зубна біль, симптоми подібні застуді, периорбітальний набряк, периферичний набряк, анорексія, безсоння, збільшення/зменшення маси тіла, порушення концентрації уваги, збудження.

Передозування.

Симптоми передозування, можуть бути аналогічні тим, що виникають внаслідок надмірної стимуляції дофамінових рецепторів (наприклад нудота, блювання, скарги на шлунок, постуральна артеріальна гіпотензія, сплутаність свідомості/психоз або галюцинації).

У разі необхідності слід застосувати підтримуючі заходи для видалення будь-яких залишків неабсорбованого препарату та підтримання артеріального тиску. Крім того, може бути доцільним введення препаратів групи антагоністів дофаміну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Перед початком застосування препарату Достинекс слід виключити наявність вагітності, а після закінчення лікування необхідно запобігати виникненню вагітності протягом щонайменше 1 місяця.

При появі регулярного овуляторного циклу, жінкам, які бажають завагітніти, слід припинити лікування каберголіном за 1 місяць до запланованого запліднення. Це буде запобігати можливому впливу лікарського препарату на плід та не перешкоджатиме можливості запліднення, оскільки овуляторні цикли продовжуються у деяких випадках протягом 6 місяців після відміни препарату. Якщо запліднення відбудеться протягом лікування, прийом препарату слід припинити одразу, як тільки підтвердиться вагітність, щоб обмежити вплив лікарського засобу на плід (див. розділ «Особливості застосування»).

Матерям слід рекомендувати не годувати груддю, якщо застосування препарату Достинекс не призвело до інгібування/пригнічення лактації. Оскільки препарат запобігає лактації, Достинекс не слід застосовувати матерям з гіперпролактинемічними станами, які бажають годувати груддю.

Діти.

Безпека та ефективність препарату Достинекс у пацієнтів віком до 16 років не вивчалися.

Особливості застосування.

Загальні.

Безпечність та ефективність препарату Достинекс ще не були встановлені у пацієнтів із захворюваннями нирок та печінки. Як і інші похідні ріжків, Достинекс слід призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, нирковою недостатністю, пептичною виразкою або шлунково-кишковою кровотечею, а також з наявністю в анамнезі серйозних, особливо психотичних, психічних розладів. Слід бути особливо обережними, якщо пацієнти одночасно приймають психотропний лікарський препарат.

Пацієнтам з рідкою спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід застосовувати цей лікарський препарат.

Симптоматична артеріальна гіпотензія може розвинути при застосуванні препарату Достинекс при будь-якому показанні. Слід з обережністю застосовувати Достинекс одночасно з іншими лікарськими препаратами, що знижують артеріальний тиск.

Вплив алкоголю на загальну переносимість препарату на даний час невідомий.

Перед застосуванням препарату Достинекс слід виключити наявність вагітності, а після закінчення лікування слід запобігати виникненню вагітності протягом щонайменше 1 місяця.

Печінкова недостатність

Слід розглянути можливість застосування нижчих доз препарату для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, які отримують довготривале лікування препаратом Достинекс. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда П'ю), які отримали однократну дозу препарату (1 мг), спостерігалось підвищення значень АUC порівняно зі здоровими добровольцями та пацієнтами з менш тяжким ступенем печінкової недостатності.

Постуральна артеріальна гіпотензія

Після застосування препарату Достинекс може виникати постуральна артеріальна гіпотензія. Слід з обережністю застосовувати цей препарат одночасно з іншими лікарськими препаратами, що знижують артеріальний тиск.

Сонливість/раптове засинання

Застосування препарату Достинекс асоціювалось з виникненням сонливості. Агоністи дофаміну можуть бути причиною виникнення епізодів раптового засинання у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Повідомлялося про нечасті випадки раптового засинання під час повсякденної діяльності, у деяких випадках без усвідомлення цього або без попереджувальних ознак. Вищезазначену інформацію необхідно повідомити пацієнтам та порадити бути обережними під час керування транспортними засобами або роботи з іншими автоматизованими системами протягом періоду лікування каберголіном. Пацієнти, у яких спостерігалась сонливість та/або епізоди раптового засинання, повинні утримуватися від керування транспортними засобами або роботи з іншими автоматизованими системами. Крім того, у цих випадках можна розглянути доцільність зниження дози препарату або припинення лікування (див. розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами»).

Порушення імпульсного контролю

Слід систематично наглядати за станом пацієнтів щодо виникнення порушення імпульсного контролю. Пацієнтам та особам, які доглядають за ними, слід повідомити про те, що поведінкові симптоми порушень імпульсного контролю, зокрема патологічна пристрасть до азартних ігор, підвищення лібідо, гіперсексуальність, компульсивне бажання витратити гроші та купувати, булімія та компульсивне переїдання можуть виникати у пацієнтів, які отримують лікування агоністами дофаміну, зокрема каберголіном. У разі виникнення таких симптомів слід розглянути можливість зменшення дози / поступового припинення застосування препарату.

Інгібування/пригнічення фізіологічної лактації

Як і інші похідні ріжків, Достинекс не слід застосовувати жінкам з артеріальною гіпертензією, зумовленою вагітністю, наприклад прееклампсією або післяпологовою артеріальною гіпертензією, за винятком випадків, коли вважатиметься, що потенційна користь переважає можливий ризик.

У дослідженнях застосування препарату Достинекс у післяпологовому періоді зниження артеріального тиску було переважно безсимптомним і часто спостерігалось одноразово через 2-4 дні після початку лікування. Оскільки зниження артеріального тиску часто спостерігається у післяпологовий період незалежно від медикаментозного лікування, імовірно, значна кількість зареєстрованих випадків зниження артеріального тиску після прийому препарату Достинекс не була зумовлена дією препарату. Проте рекомендується здійснювати періодичний моніторинг артеріального тиску, особливо протягом перших кількох днів після прийому каберголіну.

З метою уникнення можливої постуральної артеріальної гіпотензії однократна доза препарату Достинекс не має перевищувати 0,25 мг для жінок, які годують груддю та приймають препарат для пригнічення встановленої лактації. У клінічному дослідженні для оцінки ефективності та переносимості однократної дози Достинексу 0,5 мг для пригнічення лактації було встановлено, що ризик розвитку побічних ефектів при такому показанні збільшується приблизно вдвічі, якщо лікарський препарат застосовувати як однократну дозу 0,5 мг.

Лікування гіперпролактинемічних станів

Перед початком лікування препаратом Достинекс показане повне обстеження піофіза, оскільки гіперпролактинемія, що супроводжується аменореєю/галактореєю та безпліддям, може бути спричинена пухлиною гіпофіза.

Достинекс відновлює овуляцію та фертильність у жінок з гіперпролактинемічним гіпогонадізмом. Оскільки вагітність може виникнути раніше, ніж відновлення менструального циклу, рекомендується виконувати аналіз на вагітність щонайменше кожні чотири тижні протягом періоду аменореї, а після відновлення менструації – при затримці більш ніж на три дні. Жінкам, які бажають уникнути вагітності, слід рекомендувати використання механічних засобів контрацепції під час лікування препаратом

Достинекс та після припинення лікування цим препаратом до повторної появи ановуляції. У якості запобіжного заходу слід здійснювати нагляд за жінками, які завагітніли, для виявлення ознак збільшення гіпофізу, оскільки існує можливість збільшення об'єму вже існуючої пухлини гіпофіза у період вагітності. Перед початком застосування препарату Достинекс необхідно виключити наявність вагітності. Жінкам, які бажають завагітніти, рекомендується при появі регулярного овуляторного циклу у якості запобіжного заходу припинити лікування препаратом Достинекс за 1 місяць до запланованого запліднення, оскільки клінічний досвід застосування препарату все ще досить обмежений і препарат характеризується довгим періодом напіввиведення. Якщо вагітність настає під час лікування, прийом каберголіну необхідно припинити. В якості запобіжного заходу слід здійснювати нагляд за жінками, які завагітніли, для виявлення ознак збільшення гіпофіза, оскільки існує можливість збільшення об'єму вже існуючої пухлини гіпофіза у період вагітності.

Рекомендується проводити регулярні гінекологічні обстеження, зокрема цитологічні дослідження шийки матки та ендометрія, у пацієток, які приймають Достинекс протягом тривалого періоду.

Фіброз, ураження клапанів серця та можливі споріднені клінічні явища

Фіброзні та серозні запальні розлади, такі як плеврит, випіт у плевральну порожнину, фіброз плеври, фіброз легенів, перикардит, випіт у порожнину перикарда, ураження одного або більше клапанів серця (аортального, мітрального та тристулкового) або заочеревинний фіброз спостерігалися після довготривалого застосування похідних ріжків з агоністичною дією на рецептор серотоніну 5HT_{2B}, таких як Достинекс. У деяких випадках симптоми або прояви ураження клапанів серця можуть зменшуватися після припинення прийому препарату Достинекс.

У поєднанні із випотом у плевральну порожнину/фібромом спостерігалось надмірне збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). У разі підвищення ШОЕ невідомої етіології, що значно відхиляється від норми, рекомендується проводити рентгенологічне обстеження органів грудної клітки.

Виникнення уражень клапанів пов'язують з накопиченням препарату, тому пацієнтів слід лікувати найнижчими ефективними дозами. Під час кожного візиту слід повторно оцінювати профіль безпеки лікування пацієнтів препаратом Достинекс, щоб визначити доцільність продовження лікування.

Перед початком довготривалого лікування усі пацієнти повинні проходити обстеження серцево-судинної системи, зокрема ехокардіографію, для визначення можливої наявності безсимптомного захворювання клапанів серця. До початку лікування також доцільно проводити визначення показників початкового рівня ШОЕ або інших маркерів запалення, легеневої функції/рентгенографії органів грудної клітки та функції нирок. Невідомо, чи може лікування каберголіном погіршувати перебіг хвороби у пацієнтів з клапанною регургітацією. У разі виявлення у пацієнта фіброзного захворювання клапанів серця лікування пацієнта препаратом Достинекс продовжувати не рекомендується (див. розділ «Протипоказання»).

Протягом довготривалого лікування фіброзні захворювання можуть розвиватися безсимптомно, тому у пацієнтів слід проводити регулярний моніторинг можливих проявів прогресування фіброзу. Отже, під час лікування слід звертати увагу на такі ознаки та симптоми:

- захворювання легенів та плеври, такі як диспное, задишка, постійний кашель або біль у грудній клітці;
- ниркова недостатність або обструкція сечовідних/черевних судин, що можуть проявлятися у вигляді болю у попереку/боку та набряку нижніх кінцівок, а також будь-які можливі утворення у черевній порожнині або болючість, що можуть вказувати на заочеревинний фіброз;
- серцева недостатність: випадки клапанного або перикардального фіброзу часто проявляються у вигляді серцевої недостатності. У зв'язку з цим при появі таких симптомів слід виключити наявність клапанного фіброзу (та констриктивного перикардиту).

Проведення клінічного діагностичного моніторингу розвитку фіброзних захворювань у встановленому порядку є обов'язковим. Першу ехокардіографію необхідно зробити протягом 3-6 місяців після початку лікування, після чого частоту ехокардіографічних досліджень слід визначити за допомогою відповідного індивідуального клінічного обстеження з особливою увагою до перерахованих вище ознак і симптомів, але щонайменше кожні 6-12 місяців.

Застосування препарату Достинекс слід припинити у разі виявлення на ехокардіограмі ознак нової або погіршення існуючої клапанної регургітації, рестрикції клапана або ущільнення стулок клапана (див. розділ «Протипоказання»).

Необхідність проведення інших клінічних обстежень (наприклад медичного огляду, включаючи аускульту серця, рентгенографію та комп'ютерну томографію) слід визначати індивідуально для кожного пацієнта.

Відповідні додаткові дослідження, зокрема визначення ШОЕ та креатиніну сироватки крові слід проводити за необхідності для підтвердження діагнозу фіброзного захворювання.

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

Протягом перших днів застосування препарату Достинекс пацієнтів слід застерегти від участі в діяльності, що вимагає швидких та точних реакцій, таких як керування автомобілем або робота з іншими автоматизованими системами.

Пацієнтам, які застосовують Достинекс та у яких спостерігається сонливість, необхідно порадити утриматися від керування транспортними засобами або від діяльності, при якій порушення пильності може наражати їх самих та оточуючих людей на небезпеку серйозного травмування або летального наслідку (робота з автоматизованими системами), окрім випадків, коли пацієнти здатні подолати відчуття сонливості. Див. розділ «Особливості застосування».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату Достинекс з іншими лікарськими препаратами, особливо з алкалоїдами ріжків, у післяпологовому періоді не асоціювалось з явними взаємодіями, які б змінювали ефективність та безпечність цього препарату.

Зважаючи на те, що відсутні дані про взаємодію каберголіну з іншими алкалоїдами ріжків, одночасне застосування цих препаратів протягом тривалого лікування препаратом Достинекс не рекомендується. Оскільки Достинекс реалізує свою терапевтичну дію шляхом прямої стимуляції дофамінових рецепторів, не рекомендується його одночасне застосування з антагоністами дофамінових рецепторів (наприклад фенотіазини, бутирофенони, тіоксантени та метоклопрамід), оскільки ці препарати можуть зменшувати пролактин-знижуючий ефект каберголіну.

Як і інші похідні ріжків, Достинекс не слід застосовувати з макролідними антибіотиками (наприклад еритроміцином) у зв'язку з підвищенням системної біодоступності каберголіну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Каберголін – це дофамінергічне похідне ріжків, що характеризується сильною та довготривалою пролактин-знижуючою активністю. Препарат безпосередньо стимулює D₂-дофамінові рецептори на поверхні лактотропних клітин гіпофіза, таким чином інгібуючи секрецію пролактину. Ця речовина зменшує секрецію пролактину у щурів при пероральному застосуванні у дозі 3-25 мкг/кг та *in vitro* концентрації 45 пг/мл. Крім того, каберголін чинить центральну дофамінергічну дію через стимуляцію D₂ рецепторів у пероральних дозах, що перевищують ті, які є ефективними для зниження рівнів пролактину в сироватці крові. Довготривалий вплив препарату Достинекс на зниження рівня пролактину, ймовірно, пов'язаний з його тривалою персистенцією в органі-мішені, на що вказує повільна швидкість елімінації загальної радіоактивності з гіпофіза після застосування однократної пероральної дози у щурів (t_{1/2} становить приблизно 60 годин).

Фармакодинамічні ефекти вивчалися у здорових добровольців, жінок у післяпологовому періоді, та хворих із пролактинемією. Після одноразового перорального прийому препарату у дозі 0,3-1,5 мг спостерігається значне зниження рівнів пролактину в плазмі у кожній з досліджуваних популяцій. Цей ефект розвивається швидко – протягом 3 годин після введення препарату та зберігається протягом 7-28 діб у здорових осіб і пацієнтів з гіперпролактинемією та протягом 14-21 доби - у жінок після пологів. Ступінь зниження рівня пролактину та тривалість залежать від дози.

Щодо ендокринних ефектів препарату Достинекс, не пов'язаних з антипролактинемічною дією, наявні дані досліджень із залученням людей підтверджують експериментальні результати, отримані при дослідженні на тваринах, та свідчать, що досліджувана речовина характеризується високою селективною дією та не впливає на базальний рівень секреції інших гормонів гіпофіза та кортизолу. Фармакодинамічна дія препарату Достинекс не корелювала з терапевтичним ефектом тільки щодо зниження артеріального тиску. Максимальний піпотензивний ефект препарату в однократній дозі зазвичай спостерігається протягом перших 6 годин після прийому препарату та є залежним від дози як для максимального зниження, так і частоти виникнення.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику та метаболічні профілі препарату Достинекс досліджували у здорових добровольців обох статей та у пацієнтів жіночої статі з гіперпролактинемією.

Після перорального застосування речовини, міченої радіоактивною міткою, вона швидко абсорбувалася зі шлункового-кишкового тракту, а пік радіоактивності у плазмі досягався через 0,5-4 години.

Через 10 днів після застосування препарату близько 18% та 72 % радіоактивної дози виділялося з сечею та фекаліями відповідно. Вміст незміненого препарату у сечі становив 2-3 % введеної дози.

Основним метаболітом, ідентифікованим у сечі, був 6-аліл-8- α -карбокси-ерголін, який становив 4-6 % дози препарату. У сечі були знайдені три додаткових метаболіти, які загалом становили менше ніж 3 % дози препарату. Активність метаболітів *in vitro* стосовно пригнічення секреції пролактину значно менша, ніж каберголіну. Біотрансформація каберголіну також вивчалася у плазмі крові здорових добровольців чоловічої статі, які отримували лікування [¹⁴C]-каберголіном: було встановлено, що каберголін підлягає швидкій та значній біотрансформації.

Низький рівень виділення з сечею незміненого каберголіну було підтверджено також у дослідженнях з використанням нерадіоактивного препарату. Період напіввиведення каберголіну, який визначався за швидкістю виділення препарату з сечею, є тривалим (63-68 годин у здорових добровольців (при використанні радіоімуноаналізу) та 79-115 годин у пацієнтів з гіперпролактинемією (при використанні методу ВЕРХ).

Приймаючи до уваги значення періоду напіввиведення, рівноважний стан повинен досягатися через 4 тижні, що було підтверджено середніми значеннями пікової концентрації каберголіну в плазмі крові після одноразового застосування (37 \pm 8 пг/мл) та через 4 тижні при багаторазовому застосуванні (101 \pm 43 пг/мл).

Результати експериментів in vitro показали, що препарат у концентраціях 0,1-10 нг/мл на 41-42 % зв'язується з білками плазми крові. Їжа не впливає на абсорбцію та розподіл препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, пласкі, довгасті таблетки з гравіюванням «PU», що розділене насічкою, з одного боку та гравіюванням «700» і легкою насічкою над та під центральним «0» – з іншого боку.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі нижче 25 °С.

Упаковка.

По 2 або по 8 таблеток у скляному флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С. р. л.
Pfizer Italia S.r.l.

Місцезнаходження.

Локаліта Маріно дель Тронто, 63100, Асколі Пісено (АП), Італія.
Localita Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno (AP), Italy.