

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Белергамин 0,1 mg/0,3 mg/20 mg обвити таблетки
Bellergamin 0.1 mg/0.3 mg/20 mg coated tablets

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ред. №	20030672
Разрешение №	38/13, 08-06-2017
Съобщение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа следните активни вещества: Лудо биле, стандартизиран течен екстракт от корен, като тотални алкалоиди като хиосциамин (Belladonnae radix extractum liquidum, as total alkaloids as hyoscyamine) 0,1 mg; ерготаминов тартарат (ergotamine tartrate) 0,3 mg; фенобарбитал (phenobarbital) 20 mg.

Помощни вещества с известно действие: пшенично нишесте, лактозаmonoхидрат, захароза, E124 и др.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгли, двойноизпъкнали таблетки с гланцирана повърхност и розов цвят, без мириз.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на съдово главоболие (мигrena); климактеричен синдром (топли вълни, беспокойство, изпотяване, безсъние); повлияване на вегетативна симптоматика при функционални сърдечно-съдови, стомашно-чревни и генито-уринарни нарушения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

По 1 таблетка 3-4 пъти дневно. При необходимост дневната доза може да бъде повишена до 6 таблетки дневно.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Белергамин при деца под 18 години поради недостатъчни данни за безопасност и ефективност при тях (вж. т. 4.4, т. 4.8).

Начин на приложение

Таблетките се приемат през устата с вода.

Дневната доза се определя от лекувания лекар в зависимост от тежестта на клиничната симптоматика и поносимостта към лекарствения продукт.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните или към някое от помощните вещества на продукта, изброени в точка 6.1;
- артериална хипертония;
- стенокардия (нестабилна и вазоспастична тип Prinzmetal);
- инфаркт на миокарда;
- тахиаритмия;
- периферни съдови заболявания;
- бременност и кърмене (вж. т. 4.6, 5.2);



- чернодробна порфирия и други тежки чернодробни и бъбречни заболявания;
- тесноъгълна глаукома;
- хипертрофия на простатата и други обструктивни уропатии;
- сепсис;
- хипертиреоидизъм (вж. т. 4.4);
- респираторни заболявания, съпроводени с диспнея и обструктивен синдром;
- данни за зависимост към алкохол или лекарства (вж. т. 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Белергамин се прилага с особено внимание при пациенти със заболявания, свързани със затруднено уриниране. Атропин и другите алкалоиди на Atropa belladonna намаляват тонуса на детрузора на пикочния мехур и в същото време тонизират циркулярните мускулни влакна на сфинктера на пикочния мехур, което води до ретенция на урина и затруднено уриниране.
- Атропин понижава стомашния мотилитет, дилатира долния езофагеален сфинктер, забавя изпразването на стомаха, поради което Белергамин трябва да се прилага с внимание при пациенти с обструктивни заболявания на гастроинтестиналния тракт (хиатусова херния с рефлукс езофагит, ахалазия, пилоро-дуоденална стеноза), паралитичен илеус, атония на червата при възрастни пациенти, токсичен мегаколон, диария.
- Прилагането на лекарствения продукт при миастения гравис, тежък пруритус, особено свързан с чернодробно заболяване, изисква особено внимание и строга преценка на съотношението полза/рисък.
- Белергамин се прилага с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания особено аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, митрална стеноза.
- Белергамин трябва да се прилага с внимание при пациенти с висока температура, защото атропин може да провокира хипертермия.
- Белергамин трябва да се прилага с особено внимание при чувствителни към действието на ерготамин пациенти поради опасност от периферни съдови спазми. В хода на лечението е необходимо болните със склонност към съдови спазми да бъдат наблюдавани за евентуална поява на такива симптоми.
- При продължително лечение с Белергамин е възможно развитие на лекарствена зависимост към съдържащия се в лекарствения продукт фенобарбитал. При внезапното прекратяване на лечението в тези случаи е възможна поява на симптоми на абстиненция. Продукти, съдържащи фенобарбитал, да се прилагат само за кратко време, а прекъсването на лечението трябва да става с постепенно намаляване на дозата.
- При употребата на фенобарбитал се съобщава за животозастрашаващи кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.
- Необходимо е пациентите да бъдат предупредени за признаците и симптомите и внимателно наблюдавани за появата на такива кожни реакции. Рисъкът от поява на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза е най-висок през първите седмици от лечението.
- При наличие на симптоми или признаци на токсична епидермална некролиза или синдром на Stevens-Johnson (например прогресиращ кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии), лечението с фенобарбитал трябва да се прекрати.
- Най-добри резултати в овладяването на синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза са налице при ранното диагностициране и незабавното прекратяване на подозирания лекарствен продукт. Ранното спиране на лечението е свързано с по-добра прогноза.
- Ако пациент разvie синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза по време на приложението на фенобарбитал, този продукт не трябва да се прилага отново на същия пациент.
- Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глукозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
- Пшеничното нишесте (помощно вещество в лекарствения продукт) може да съдържа глутен, но само в незначително количество. Поради това се счита, че е безопасно за хора с целиакия.



- В обвивното покритие на таблетката е включен азоцветител Е124, който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Алкалоиди на Лудо биле (Атропин)

При едновременното приложение на атропин с други продукти с антихолинергична активност, като антипаркинсонови, холинолитици, антидепресанти от групата на имипрамин, фенотиазинови невролептици, антихистаминови H₁-блокери, се наблюдава адитивен ефект по отношение на холинолитичното им действие.

М-холиномиметите и антихолинестеразните средства могат да антагонизират действието на атропин поради функционален антагонизъм.

При комбинирана терапия с МАО-инхибитори се потенцира токсичното им действие (рисък от появя на аритмия).

Атропин забавя чревната перисталтика и може да увеличи резорбцията на дигиталисовите гликозиди, да повиши плазмените им нива и съответно риска от дигиталисова интоксикация. Поради повишаване на стомашното pH от атропин, резорбцията на кетоконазол се нарушава, което изисква наличие на интервал - най-малко 2 часа между приема на двете лекарства.

Потенцира холинолитичния ефект на хинидин и прокайнамид.

Ерготамин

Инхибиторите на цитохром P450 (CYP) изоензим 3A4 - макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин), протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир), антимикотици (кетоконазол, итраконазол), потискат метаболизма на ерготамин, повишават пламената му концентрация и повишават риска от вазоконстрикция и съответно от развитие на мозъчна или периферна исхемия. Едновременното приложение на инхибитори на CYP 3A4 и ерготамин е противопоказано.

При едновременно приложение на ерготамин с пропранолол или други неселективни бета-адреноблокери съществува по-висок рисък от вазоконстрикция поради отстраняване на регулаторния механизъм на вазодилатация.

Едновременното приложение на ергоалкалойди и суматриптан не се препоръва поради възможен адитивен ефект и повишен рисък от коронарен спазъм и хипертонична криза.

Едновременното приложение с други продукти с вазоконстрикторно действие като адреналин, норадреналин, фенилефрин може да доведе до периферна исхемия и засилване на пресорния ефект на симпатикомиметичните амиини.

Фенобарбитал

Фенобарбитал понижава плазмените нива на пероралните антикоагуланти (дикумарол, варфарин) и тяхната антикоагулантна активност. Необходимо е периодично мониториране на протромбиновото време и коригиране на дозата на антикоагулантите при едновременното им приложение с продукта.

Алкохол, фенотиазин, наркотични аналгетици усилват седативния ефект на фенобарбитал.

Едновременното приложение с трициклични антидепресанти може да доведе до намаляване техните ефекти, поради индукция на чернодробните ензими от фенобарбитал.

Като ензимен индуктор, фенобарбитал може да ускори метаболизма на хинидин, естрогенните продукти, пероралните контрацептивни средства, кортикоステроиди, дигитоксин, фенилбутазон, антипирин, някои антибиотици (доксициклин, гризофулвин, макролидни антибиотици) и сульфонамиди, някои противотуморни средства.

Фенобарбитал понижава метаболизма на фенитоин и усилва токсичността му.

Натриевият валпроат и валпроевата киселина потискат метаболизма на фенобарбитал.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фенобарбитал и атропин преминават фето-плацентарната бариера и кумулират в тъканите на плода. Ерготамин притежава изразен утеротоничен ефект и може да предизвика аборт или преждевременно раждане.



Приложението на Белергамин по време на бременност е противопоказано.

Кърмене

Ерготамин потиска отделянето на пролактин и намалява секрецията на майчиното мляко. Екскретира се в кърмата и може да предизвика у кърмачето повръщане, диария, нестабилно артериално налягане и конвулсии.

Атропин и фенобарбитал се екскретират в майчиното мляко. Фенобарбитал може да предизвика у кърмачето сънливост, брадикардия, затруднено дишане.

При необходимост от лечение с Белергамин кърменето трябва да се прекрати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Белергамин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Лекарственият продукт може да предизвика зрителни нарушения (мидриаза и циклоплегия), сънливост. Фенобарбитал може да влоши рефлексите и вниманието.

Употребата на Белергамин от шофьори и лица, работещи с машини, е нежелателна и изиска точна преценка на съотношението полза/рисък.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу по системо-органи класове и по честота, както следва:

Нежелани лекарствени реакции с честота > 1/100

Нарушения на ендокринната система – намалено пототделение;

Нарушения на нервната система – замайване, сънливост;

Съдови нарушения - локализирани отоци (на лицето, пръстите, ходилата);

Стомашно-чревни нарушения - сухота в устата, понижен гастро-интестинален мотилитет и запек;

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение - чувство на умора.

Нежелани лекарствени реакции с честота < 1/100

Нарушения на кръвта и лимфната система – агранулоцитоза, тромбоцитопения;

Психични нарушения – беспокойство, объркване, замаяност, сънливост.

Нарушения на нервната система – конвулсии;

Нарушения на очите - зрителни нарушения (мидриаза и циклоплегия), влошаване на глаукома, спазми на очните съдове (нарушено зрение);

Сърдечни нарушения - тахикардия, брадикардия, стенокардна болка;

Съдови нарушения - периферен вазоспазъм, в резултат на който може да се повиши артериалното налягане, да се появят болки и схващане на крайниците, особено при ходене, побледняване или посиняване на крайниците, мозъчна исхемия;

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения – затруднено дишане;

Стомашно-чревни нарушения – дисфагия, стомашно-чревен дискомфорт (гадене, повръщане, колики), диария, метеоризъм;

Хепато-билиарни нарушения – чернодробно увреждане;

Нарушения на кожата и подкожната тъкан – ексфолиативен дерматит, обрив;

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан – има съобщения за намаляване минералната питътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на дългосрочно лечение с фенобарбитал. Механизмът, по който фенобарбитал оказва влияние върху костния метаболизъм все още не е установен.

Нарушения на бъбреците и никочните пътища - ретенция на урина;

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение – възпалено гърло, хипертермия;

Нежелани лекарствени реакции с честота < 1/10 000

Нарушения на кожата и подкожната тъкан – тежки кожни нежелани реакции (SCAIS), съобщения за синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. това са член 10 и 11 на ДДС).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риска за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +359 2 890 34 17; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Суха зачервена кожа, ксеростомия, гадене, повръщане, дисфагия, дисфония, мидриаза и циклоплегия, тахикардия, хипертермия, ретенция на урина, в тежките случаи - олиго-анурия, психомоторна възбуда, зрителни и слухови халюцинации, неспокойствие (атропиново пиянство), като постепенно проявите на възбуда могат да се изместят от прояви на потиснатост на ЦНС (сънливост, кома, хипотермия, сърдечно-съдова недостатъчност), гърчове.

Лечение

Стомашна промивка с активен въглен, алкализиране на урината за ускоряване екскрецията на фенобарбитал, хемодиализа и хемоперфузия, симптоматични средства, задължително средства стимулиращи дишането, периферни вазодилататори при наличие на периферен вазоспазъм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сънтворни и седативни средства, барбитурати, комбинирани продукти. ATC код: N05CB 02

Комбинирианият продукт Белергамин притежава холинолитично, спазмолитично и седативно действие, а също и регулиращо функциите на вегетативната нервна система действие.

Алкалоидите на Atropa Belladonna (Лудо биле) блокират M-холинорецепторите и нарушават предаването на нервните импулси от постгангионарните холинергични нерви към ефекторните органи: слюнчени, бронхиални и потни жлези, сърце, гладка мускулатура на храносмилателния тракт и очите. В терапевтични дози действат слабо на N-холинергичните рецептори. Основният алкалоид атропин потиска секрецията на езокринните жлези и панкреаса. Намалява тонуса на бронхиалната мускулатура, разхлабва гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт, жълчните и пикочните пътища. Разширява зениците и предизвиква парализа на акомодацията. Централното му M-холинолитично действие е свързано с намаляване на трепора и мускулния тонус при паркинсонизъм. Възбужда дишането, а във високи дози парализира дихателния център. Участва сърдечния ритъм и засилва проводимостта в снопчето на His.

Ерготамин е основен алкалоид на моравото рогче. Притежава алфа-адренолитично и частично агонистично върху серотониновите рецептори действие. Основните му ефекти са вазоконстрикторен върху периферните съдове и утеротоничен. Притежава и седативно действие.

Фенобарбитал е барбитурово производно с изразен продължителен депресивен ефект върху ЦНС. Притежава и добре изразена антиконвулсивна активност. Дозозависимо потиска дишането. Той е мощен индуктор на чернодробните P450 микрозомални ензимни системи. Механизмът на действие се свързва със способността му да засилва потискащото действие на ГАМК (GABA) в нервните синапси, като взаимодейства с барбитуратния участък наベンзодиазепин-ГАМК-рецепторния комплекс. Потенцира аналгетичния ефект на аналгетиците, спазмолитичният ефект на холинолитиците и другите спазмолитици върху гладката мускулатура на матката, уретрата и пикочния мехур. Притежава умерен хипотензивен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Атропин и другите алкалоиди на *Atropa belladonna* се резорбираат бързо и пълно в гастро-интестиналния тракт, през конюнктивата и кожата.

Ерготамин, приложен перорално, се резорбира сравнително слабо в гастро-интестиналния тракт – максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 – 3 часа. Процесите на резорбция се ускоряват при едновременно приложение с кофеин.

Фенобарбитал се резорбира бързо и пълно в гастро-интестиналния тракт, алкалната среда повишава степента на резорбция.

Разпределение

Алкалоидите на *Atropa belladonna* се разпределят интензивно в тъканите. Преминават в значителна степен хемато-енцефалната и плацентарна бариера.

Ерготамин се свързва с плазмените протеини в около 93-98%. Екскретира се с майчиното мляко.

Фенобарбитал се свързва с плазмените протеини до 20-60%. Разпределя се в органите и тъканите. Преминава кръвно-мозъчната и фетоплацентарната бариера. Натрупва се избирателно в мозъка и черния дроб на фетуса. Екскретира се с майчиното мляко.

Кумулира при многократно приложение и има коефициент на разпределение 0,65. При нарушена бъбречна функция действието му се удължава.

Биотрансформация

Алкалоидите на *Atropa belladonna* се метаболизират интензивно в черния дроб.

Ерготамин се метаболизира главно в черния дроб посредством изoenзим CYP3A4. Част от метаболитите са фармакологично активни.

Фенобарбитал се метаболизира в черния дроб главно чрез хидроксилиране, като основният му метаболит p-hydroxyphenobarbital е неактивен.

Елиминиране

Времето на полуелиминиране на атропин е кратко - средно 2 часа. Елиминира се под формата на метаболити, основно чрез урината.

Елиминирането на ерготамин е двуфазно – време на полуелиминиране 2 и 21 часа съответно за двете фази.

Фенобарбитал се елиминира около 21% чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация предимно в непроменен вид. Времето на полуелиминиране варира от 1,5 до 4,9 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Средната летална доза LD₅₀ на атропин сулфат при мишки след подкожно приложение е 753 mg/kg, а след перорално приложение - 765 mg/kg.

При изследване на подострата (30-дневна) токсичност върху женски и мъжки мишки в дози 0,1 и 0,5 mg/kg s.c. и 90-дневна токсичност в доза 0,2 mg/kg не са установени токсични промени в опитните животни.

При проучвания върху експериментални животни атропин не показва ембриотоксичен, тератогенен и мутагенен ефект.

ЛД₅₀ за бели пълхове при интравенозно приложение на ерготамин е 38 mg/kg телесно тегло.

Средна летална доза при пълхове при перорално приложение на фенобарбитал LD₅₀ = 660 mg/kg телесно тегло. Барбитуратите лесно преминават фето-плацентарната бариера и се натрупват избирателно в плацентата, мозъчната и чернодробна тъкан на плода. Фенобарбитал е показал канцерогенна активност в опити върху мишки и пълхове при продължително ежедневно третиране (бенигнени и малигнени чернодробни новообразувания).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетното ядро

Пшенично нишесте



Лактоза моногидрат
Желатин
Микрокристална целулоза
Талк
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид

Състав на обвивното покритие

Талк
Титанов диоксид
Захароза
Желатин
Арабска гума
Оцветител: розов Опалукс (Е 171, Е 124, Е 1201, Е 211, Е 120, Е 154)
Макрогол
Глицерол.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, под 25°C.

6.5 Данини за опаковката

20 обвити таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио, по 1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030677

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

04.11.2003 / 27.02.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



Април 2017

