

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BELLERGAMIN 0,1 mg/0,3 mg/20 mg coated tablets
БЕЛЕРГАМИН 0,1 mg/0,3 mg/20 mg обвити таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4304</u> , <u>26.02.09</u>
Одобрено: <u>N=1/26-01-2009</u>

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: пшенично нишесте, лактоза монохидрат, захароза, Е124 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 мирис

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: таблетките се приемат през устата с вода. Дневната доза се определя от лекуващия лекар в зависимост от тежестта на клиничната симптоматика и поносимостта към лекарствения продукт.

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

Деца: 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).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните или към някое от помощните вещества на продукта;
- 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/риск.
- 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.
- Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малбсорбция не трябва да приемат това лекарство.
- Пшеничното нишесте (помощно вещество в лекарствения продукт) може да съдържа глютен, но само в незначително количество. Поради това се счита, че е безопасно за хора с цьолиакия.
- В обвивното покритие на таблетката е включен азооцветител E124, 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.

M-холиномиметиците и антихолинестеразните средства могат да антагонизират действието на атропин поради функционален антагонизъм.

При комбинирана терапия с MAO-инхибитори се потенцира токсичното им действие (риск от поява 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 рН 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 прокаинамид.

Ерготамин

Инхибиторите на цитохром P450 (CYP) изоензим 3A4 - макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин), протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир), антимиотици (кетоконазол, итраконазол), потискат метаболизма на ерготамин, повишават плазмената му концентрация и



повишават риска от вазоконстрикция и съответно от развитие на мозъчна или периферна исхемия. Едновременното приложение на инхибитори на СУР 3А4 и ерготамин е противопоказано. При едновременно приложение на ерготамин с пропранолол или други неселективни бета-адреноблокери съществува по-висок риск от вазоконстрикция поради отстраняване на регулаторния механизъм на вазодилатация.

Едновременното приложение на ергоалкалоиди и суматриптан не се препоръва поради възможен адитивен ефект и повишен риск 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 амини.

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 трициклически 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, кортикостероиди, дигитоксин, фенилбутазон, антипирин, някои антибиотици (доксциклин, гризеофулвин, макролидни антибиотици) и сулфонамиди, някои противотуморни средства.

Фенобарбитал понижава метаболизма на фенитоин и усилва токсичността му.

Натриевият валпроат и валпроевата киселина потискат метаболизма на фенобарбитал.

4.6 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 изисква точна преценка на съотношението полза/риск.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на лекарствения продукт могат да се наблюдават:

Нежелани лекарствени реакции с честота > 1/100

Нарушения на нервната система – замаяване, сънливост;

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

Нарушения на ендокринната система – намалено пототделяне;

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

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



Нежелани лекарствени реакции с честота < 1/100

Сърдечни нарушения - тахикардия, брадикардия, стенокардна болка;

Нарушения на кръвта и лимфната система – агранулоцитоза, тромбоцитопения;

Нарушения на нервната система – конвулсии;

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

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения – затруднено дишане;

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища - ретенция на урина;

Нарушения на кожата и подкожната тъкан - ексфолиативен дерматит, обрив, синдром на Stevens – Johnson;

Съдови нарушения - периферен вазоспазм, 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;

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

Хепато-билиарни нарушения - чернодробно увреждане;

Психични нарушения – безпокойство, объркване, замаяност, сънливост.

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, алкализирание на урината за ускоряване екскрецията на фенобарбитал, хемодиализа и хемоперфузия, симптоматични средства, задължително средства стимулиращи дишането, периферни вазодилататори при наличие на периферен вазоспазм.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сънотворни и седативни средства, барбитурати, комбинирани продукти. АТС код: N05CB 02

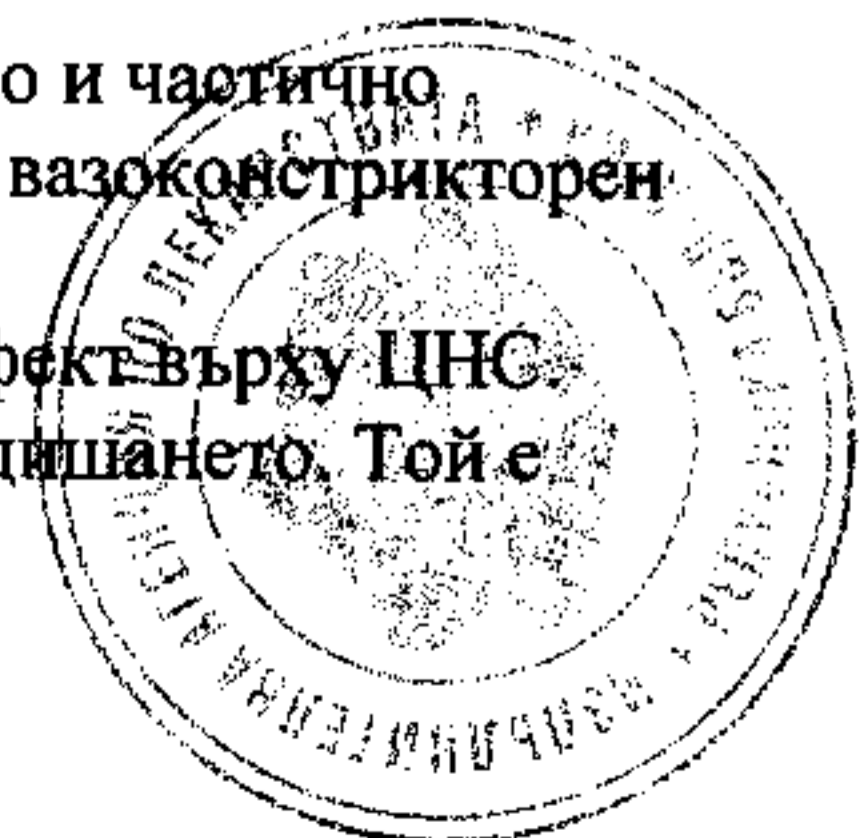
Комбинираният продукт Белергамин притежава холинолитично, спазмолитично и седативно действие, а също и регулиращо функциите на вегетативната нервна система действие.

Алкалоидите на *Atropa Belladonna* (Лудо биле) блокират М-холинорецепторите и нарушават предаването на нервните импулси от постганглионарните 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 екзокринните жлези и панкреаса. Намалява тонуса на бронхиалната мускулатура, разхлабва гладката мускулатура на стомашно-чревния тракт, жлъчните и пикочните пътища. Разширява зениците и предизвиква парализа на акомодацията. Централното му М-холинолитично действие е свързано с намаляване на тремора и мускулния тонус при паркинсонизъм. Възбужда дишането, а във високи дози парализира дихателния център. Учестява 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 бензодиазепин-ГАМК-рецепторния комплекс. Потенцира аналгетичния ефект на аналгетиците, спазмолитичния ефект на холинолитиците и другите спазмолитици върху гладката мускулатура на матката, уретрата и пикочния мехур. Притежава умерен хипотензивен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция:

Атропин и другите алкалоиди на *Atropa belladonna* се резорбират 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.

Метаболизъм:

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

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

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

Екскреция:

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.

LD₅₀ за бели плъхове при интравенозно приложение на ерготамин е 38 mg/kg телесно тегло.

Средна летална доза при плъхове 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 плъхове при продължително ежедневнo третиране (бенигнени и малигнени чернодробни новообразувания).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетното ядро: пшенично нишесте, лактоза монохидрат, желатин, целулоза, микрокристална; талк, магнезиев стеарат; силициев диоксид, колоиден безводен.

Състав на обвивното покритие: талк, титанов диоксид, захароза, желатин, арабска гума, оцветител розов Опалукс (Е 171, Е 124, Е 1201, Е 211, Е120, Е132), 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 Данни 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 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари, 2009

