

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

УПРАВЛЕНИЕ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кръгъл изработеност на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20030677
Разрешение №	BG/MA/MP-91899
10-07-2018	

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, лактоза монохидрат, 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 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

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 лекуващия лекар в зависимост от тежестта на клиничната симптоматика и поносимостта към лекарствения продукт.

4.3 Противопоказания

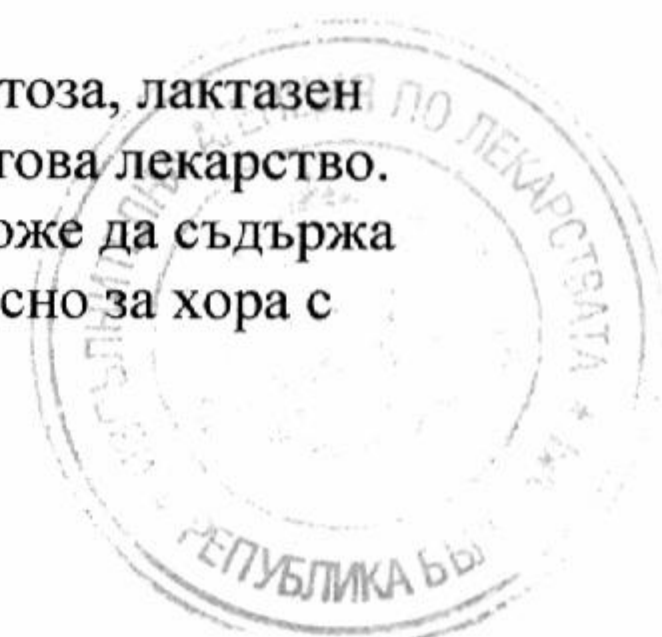
- Свръхчувствителност към активните или към някое от помощните вещества на продукта, изброени в точка 6.1;
- артериална хипертония;
- стенокардия (нестабилна и вазоспастична тип *Prinzmetal*);
- инфаркт на миокарда;
- тахиаритмия;
- периферни съдови заболявания;
- бременност и кърмене (вж. т. 4.6, 5.2);



- 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/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.
- При употребата на фенобарбитал се съобщава за животозастрашаващи кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.
- Необходимо е пациентите да бъдат предупреждени за признаците и симптомите и внимателно наблюдавани за появата на такива кожни реакции. Рискът 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 развие 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 Ларр 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 МАО-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 кетоназол 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 Р450 (СYP) изоензим 3А4 - макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин), протеазни инхибитори (ритонавир, индинавир), антимиотици (кетоназол, 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 СYP 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 препоръчва 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 (доксидиклин, 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 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 фенотарбитал се екскретират в майчиното мляко. Фенотарбитал 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. Фенотарбитал 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

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 пототделяне;

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 – безпокойство, 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 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;

Респираторни, гръдни 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 – екسفолитивен дерматит, обрив;

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

Нарушения на бъбреците и пикочните 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 (SCARs): съобщения за синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4);



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/риск 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, 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

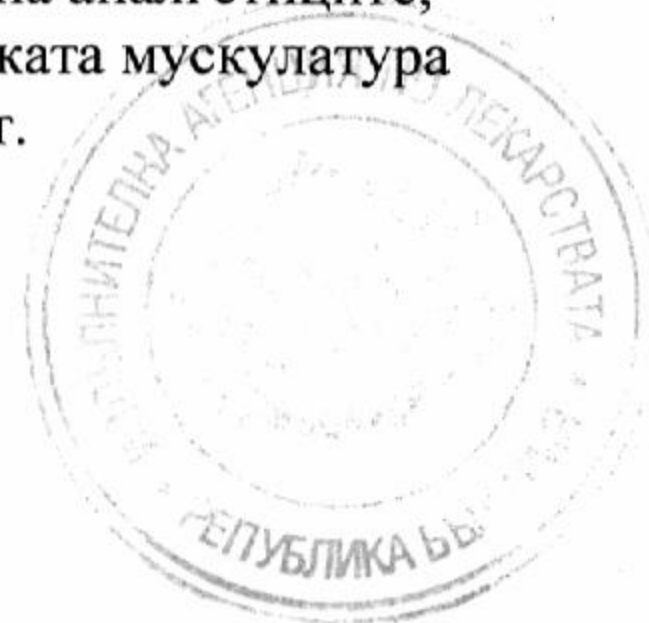
Комбинираният продукт Белергамин притежава холинолитично, спазмолитично и седативно действие, а също и регулиращо функциите на вегетативната нервна система действие. Алкалоидите на *Atropa Belladonna* (Лудо биле) блокират М-холинорецепторите и нарушават предаването на нервните импулси от постганглионарните 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. 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 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

Абсорбция



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.

Биотрансформация

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.

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.

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 ежедневно третиране (бенигнени и малигнени чернодробни новообразувания).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетното ядро

Пшенично нишесте



Лактоза монохидрат
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, Е120, Е132)
Макрогол
Глицерол.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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 / 27.02.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



06/2018

