

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Almirid 5 mg capsules  
Алмирид 5 mg капсули

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една капсула съдържа 5 mg  $\alpha$ -dihydroergocryptine mesylate

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Третиране на симптомите на влошаване на когнитивните способности и промени в поведението, свързани с психо-органичния сенилен синдром, сенилната деменция или съдовата деменция. Лечение на главоболие и мигрена, болест на Паркинсон, хиперпролактинемия и инхибиция на лактацията.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Психо-органичен сенилен синдром, сенилна деменция и съдова деменция*

1-ва и 2-ра седмица: 10 mg дневно, вечер, преди лягане.

3-та и 4-та седмица: 10 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

Поддържаща доза: 20 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

*Главоболие и мигрена*

Лекарственият продукт е с доказана ефективност само при профилактично лечение на главоболие, и не се препоръчва за лечение на остри форми.

Начална доза (2 седмици): 10 mg дневно, вечер, преди лягане.

Поддържаща доза: 10 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

Продуктът се дава на терапевтични цикли, не по-дълги от 6 месеца, като конкретната им продължителност трябва да се определи от лекар.

*Паркинсон*

Дозировката следва да се коригира според реакцията на пациента. Препоръчителната първоначална доза е 5 mg два пъти дневно. Поддържащата доза в общия случай е 60 mg дневно, и може да се увеличи до 120 mg дневно. Тази дозировка може да се постигне постепенно, при последователно увеличаване на дозата от 10 mg дневно, през две седмици.

По-високите дози могат да се постигнат, като се приемат по-силните таблетки от 20 mg, известни като Almirid 20. Ако Almirid е предписан за лечение заедно с леводопа, независимо дали с декарбоксилазен инхибитор или не, и по-ниска доза следва да е достатъчна. Намалението на дозата леводопа следва да се извършва постепенно, до постигане на оптимален терапевтичен ефект.

Няма специални изисквания към дозировката за пациенти в напреднала възраст.

	сутрин	следобед	вечер
1-14 дни 1-2 седмици	капсула 5 mg		капсула 5 mg
15-28 дни	половин таблетка		половин таблетка

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <i>11-0118/02.11.09</i>	
Одобрено:	<i>42</i>   <i>15.06.09</i>

*11-0118/02.11.09*



3-4 седмици	20 mg		20 mg
29-42 дни 5-6 седмици	половин таблетка 20 mg	половин таблетка 20 mg	половин таблетка 20 mg
43-56 дни 7-8 седмици	таблетка 20 mg		таблетка 20 mg
57-70 дни 9-10 седмици	таблетка 20 mg	половин таблетка 20 mg	таблетка 20 mg
71-84 дни 11-12 седмици	таблетка 20 mg	таблетка 20 mg	таблетка 20 mg
Продължително лечение (максимална дневна доза)	2 таблетки x 20 mg	2 таблетки x 20 mg	2 таблетки x 20 mg

#### Хиперпролактинемия

Начална доза: 5mg два пъти дневно.

Поддържаща доза: 10-20 mg, които трябва да се постигнат постепенно, и да се вземат 2 пъти дневно.

#### Инхибиция на лактацията

5 mg два пъти дневно, в продължение на 5-10 дни, са достатъчни, за да се инхибира лактацията.

#### 4.3 Противопоказания

Установена индивидуална свръхчувствителност към продукта. Установена или предполагаема бременност; противопоказан при деца.

Предвид на инхибиционния ефект при лактация, противопоказано е прилагането на лекарственият продукт по време на кърмене.

**При дългосрочно лечение: доказателство за болест на сърдечните клапи, както е установено с ехокардиография преди лечението.**

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При болни от Паркинсон пациенти с галакторея, пролактин зависи аменорея, менструални смущения или акромегалия, лечението с Almirid може да премахне вече съществуващ стерилитет. Съответно, с оглед предпазване от нежелана бременност, жените трябва да приемат нехормонални контрацептиви. Пациенти с акромегалия, при които има стара пептична язва или неизлекувана пептична язва е за предпочитане предписването на алтернативно лечение, предвид на липсата на експериментални данни и данни за безопасност на лекарството.

Поради структурното му сходство с ергопроизводни ("моравото рогче"), следва да се внимава при предписването на високи дози Almirid на пациенти, при които има стари психотични разстройства, тежки заболявания на сърдечно-съдовата система, пептична язва или кървене на гастроинтестиналния тракт.

Известно е, че плевритът и плевропулмоналната фиброза подлежат на дълго лечение със сходни субстанции. Не е доказана връзката между тези клинични находки и  $\alpha$ -dihydroergocriptine. Пациенти с плевропулмонални симптоми, следва да се наблюдават, и да се насърчават да търсят медицинска консултация с лекар при поява на кашлица или задух.

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност може да се прояви повишение на серумните нива. Следователно титрирането на дозата при такива пациенти трябва да се проследява внимателно.

$\alpha$ - Dihydroergocriptine се асоциира със сомнолентност, и други допамин агонисти могат да бъдат свързани с епизоди на внезапно настъпил сън, особено при пациенти с



Паркинсон. Пациентите следва да бъдат информирани за това и посъветвани да внимават при шофиране или работа с машини, когато са подложени на лечение. Пациентите с прояви на сънливост, трябва да се въздържат да шофират или да работят с машини. В допълнение, при тях може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

При пациенти, приемащи дихидроергокриптин, особено при продължително лечение с високи дози, понякога има съобщения за плеврални и перикардни изливи, както и за плеврална и белодробна фиброза и констриктивен перикардит. Пациенти, с необясними плевро-пулмонални нарушения трябва да бъдат обстойно прегледани и трябва да се обмисли прекъсване на лечението с дихидроергокриптин.

В редки случаи, особено при продължително лечение с високи дози, се съобщава за ретроперитонеална фиброза. За да се гарантира диагностициране на ретроперитонеалната фиброза в ранен, обратим стадий, при тази група пациенти се препоръчва наблюдение за симптомите на заболяването (като болки в гърба, оток на долните крайници, увредена бъбречна функция). Лечението с дихидроергокриптин трябва да се прекрати, ако се установят или има съмнение за фиброзни изменения в ретроперитонеума.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти, и други форми на взаимодействие**

$\alpha$ -dihydroergocriptine възпрепятства действието на антидопаминергинови агенти, от типа на невротипиците.

Не се изключва възможното взаимодействие между  $\alpha$ -dihydroergocriptine и хипотензивни лекарствени продукти. Особено внимание трябва да се обръща на пациенти, третирани с други ергоалкалоиди или с лекарствени продукти, въздействащи на артериалното налягане - с оглед на възможно повишаващо действие. Това е особено важно при пациенти в напреднала възраст.

$\alpha$ -dihydroergocriptine подлежи на бърз метаболизъм от страна на изоензим CYP3A4 на Цитохром P450. Фармакокинетично проучване при здрави субекти показва, че при едновременно приемане на еритромицин, серумните нива на  $\alpha$ -dihydroergocriptine и неговите метаболити се увеличават значително. Поради този факт съществува увеличен потенциален риск от нежелани лекарствени реакции. Следователно, при едновременно приемане на лекарствени продукти, инхибиращи CYP3A4, трябва да се коригира дозата на  $\alpha$ -dihydroergocriptine. Това трябва да се има предвид винаги, когато се предлага едновременно приложение. Макролидните антибиотици (например еритромицин) не бива да се употребяват едновременно с  $\alpha$ -dihydroergocriptine, тъй като това може значително да засили действието на  $\alpha$ -dihydroergocriptine.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Almirid е противопоказан при установена или предполагаема бременност. Тъй като той инхибира лактацията, е противопоказан по време на кърмене.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

В случай на хипотензивна реакция, която се проявява при някои пациенти, особено в ранния етап на лечението, трябва специално да се внимава при шофиране и работа с машини.

Пациенти, лекувани с  $\alpha$ -dihydroergocriptine, при които се проявява сънливост, трябва да бъдат уведомени да се въздържат от шофиране или от дейности, при които отслабването на вниманието може да подложи тях или други лица на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато пациентите преодолеят сомноленцията (виж също така раздел 4.4).



#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани реакции се наблюдават при клинични проучвания на 158 пациенти с Паркинсон, подложени на монотерапия с  $\alpha$ -dihydroergocriptine: (много чести >1/10; чести >1/100 до <1/10; нечести >1/1000 до <1/100; редки >1/10000 до <1/1000; много редки <1/10000).

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Нечести: загуба на апетит, анорексия

##### **Психични нарушения**

Чести: тревожност, лошо настроение, депресия

Нечести: безпокойство

##### **Нарушения на нервната система**

Чести: замайване, главоболие, безсъние, сънливост (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Нечести: гъделичкане, студени тръпки или сърбеж по ръцете или краката, дискинезия

##### **Сърдечни нарушения**

Чести: тахикардия, сърцебиене

**Много редки: увреждане на сърдечната клапа (включително регургитация) и други свързани нарушения (перикардит и перикарден излив).**

##### **Съдови нарушения:**

Чести: ортостатични циркулаторни симптоми, хипотензия, прилошаване

##### **Стомашно-чревни нарушения:**

Много чести: гадене (17.1%), стомашни болки (13.3%)

Чести: констипация, пресъхване на устата

Нечести: диспепсия

Редки: повръщане

##### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Нечести: обрив, оток

##### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

Нечести: миалгия

##### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:**

Чести: слабост (астения)

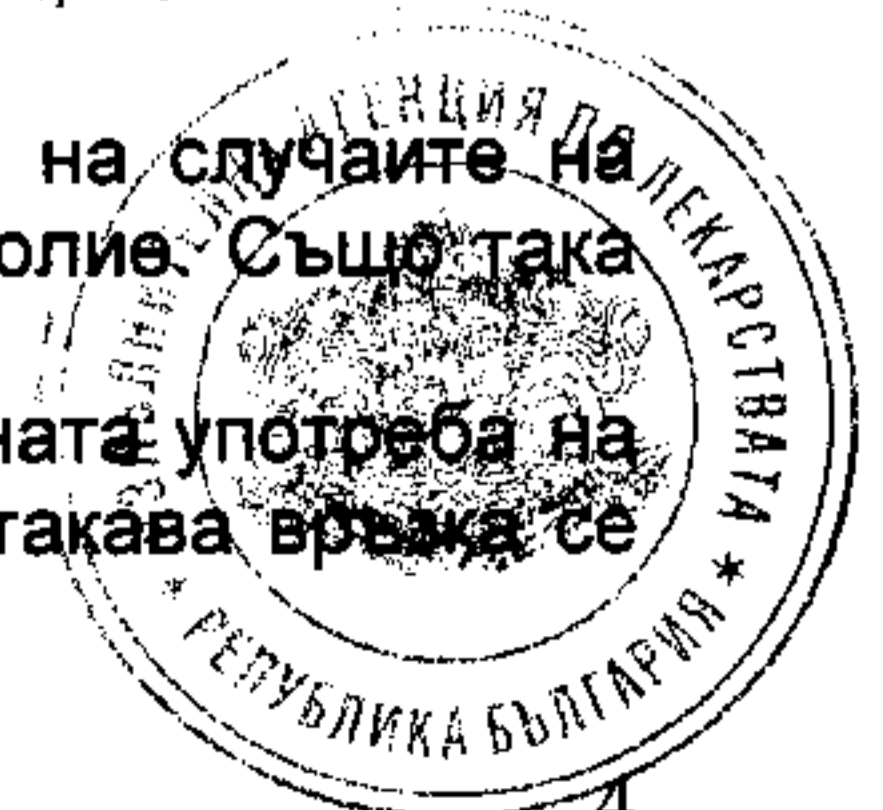
Нечести: загуба на телло

Дозировката е по-ниска при пациенти с мигрена и нежеланите реакции са редки и по-малки при тези пациенти.

Тези нежелани реакции се появяват предимно в началото на лечението или при високи дози. Те са обратими и могат да бъдат овладени чрез намаляване на дозата, след съгласуване с лекаря. Съобщава се за много редки случаи на обриви, които налагат спиране на лечението с  $\alpha$ -dihydroergocriptine.

Комбинираното лечение с L-DOPA може да доведе до увеличаване на случаите на стомашна болка, киселини от стомаха, ниско кръвно налягане и главолие. Също така се съобщава и за отоци и халюцинации.

Въпреки че, няма ясно доказателство за връзка между продължителната употреба на  $\alpha$ -dihydroergocriptine и плевралната фиброза, докато за наличието на такава връзка се



съобщава при другите ерго-производни, пациенти с плевро-пулмонални симптоми трябва да бъдат внимателно изследвани за възможна плеврална фиброза.

$\alpha$ -dihydroergocryptine се свързва със сомноленция.

При пациенти, третирани с допаминови агонисти за лечение на Паркинсонова болест, особено с високи дози, се съобщават явни симптоми на патологична склонност към хазарт, повишено либидо или хиперсексуалност, които по принцип са обратими при намаляване на дозата или прекъсване на лечението.

#### **4.9 Предозиране**

Случайното предозиране може да предизвика хипотензия, гадене и повръщане; в този случай, като антидот следва да се използва интрамускулно метоклопрамид. Пациентът трябва да остане да лежи, като се наблюдава артериалното налягане.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

АТС код: N04BC 03

Треморът, брадикинезията, и сковаността, които се наблюдават при Паркинсон, се дължат на постепенната дегенерация на допаминергичните неврони на Substantia Nigra, и на нигростриаталните нишки. Това води до липса на достатъчна инхибиция на холинергичните неврони на corpus striatum, и по този начин до екстра-пирамидни симптоми.  $\alpha$ -dihydroergocryptine се свързва силно с допаминовите рецептори, в резултат на което се стимулират  $D_2$  допаминергичните рецептори на Substantia Nigra и Corpus Striatum. В допълнение,  $\alpha$ -dihydroergocryptine проявява частично агонистично действие върху  $D_1$  рецепторите. Стимулирането на допаминергичните неврони от страна на  $\alpha$ -dihydroergocryptine отслабва екстра-пирамидните моторни симптоми, характерни за болестта на Паркинсон.

Проучванията при животни демонстрират, че лечението с  $\alpha$ -dihydroergocryptine предотвратява симптомите, подобни на Паркинсон, причинени от токсина MPTP, като предотвратява дегенерацията на невронните клетки, предизвикана от оксидизиращи агенти.

Неврозащитната дейност представлява пряко действие на дихидроергокриптин върху съдържанието на редуцирания глутатион в мозъка, което представлява важен ендогенен фактор ("чистач") срещу цитотоксичността на високо-реактивните радикали, свободни от кислород.

Образуването на свободни радикали в мозъка се увеличава с възрастта, поради усиленото токсично стимулиране, както и при някои дегенеративни болести като Паркинсон и Алцхаймер. Лечението с дихидроергокриптин предизвиква значително увеличение на редуциран глутатион в мозъка, чрез активиране на ензими-антиоксиданти.

Чрез горния механизъм, лекарството предотвратява дегенерацията на невроните на Substantia Nigra, предизвикано от MPTP при експериментална болест на Паркинсон.

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на  $\alpha$ -dihydroergocryptine вероятно се описва най-добре чрез позоваване на модел, състоящ се от три компонента. Връзката между доза, концентрация и ефект е линейна.

$\alpha$ -dihydroergocryptine се абсорбира бързо след приемане през устата. Най-високите му плазмени нива се наблюдават след 30 до 120 минути. Свързването му с протеините е приблизително 50%. Приблизително 97% от  $\alpha$ -dihydroergocryptine се метаболизира чрез черния дроб. Абсолютната орална бионаличност на лекарствения продукт е приблизително 2.4% от дозата. Средният му биологически полуживот е приблизително 12 часа.  $\alpha$ -dihydroergocryptine се екскретира в изпражненията.



След приемане на лекарството два до три пъти дневно, бързо се достига до стабилно състояние. При пациенти с хронични заболявания и съответно лечение, не са установени кумулативни прояви на лекарствения продукт.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При мишки и плъхове оралната LD<sub>50</sub> е съответно 4384.6 и >5000mg/kg. При същите видове интравенозната LD<sub>50</sub> е 192.3 и 50.7mg/kg. При дългосрочни тестове за орална токсичност, извършени при плъхове и маймуни, α-dihydroergocriptine се толерира добре, особено при маймуните, и дори при дози, многократно по-високи от дневните терапевтични дози, прилагани при хората. Лекарственият продукт намалява фертилитета при плъховете, като репродуктивната му токсичност се забелязва при най-ниски дози от 18mg/kg дневно. Това се явява следствие от действието му, намаляващо пролактина. Репродуктивна токсичност е забелязана също така при зайци, при дози от 18mg/kg дневно. Независимо от казаното, такава доза е доста по-висока от максималните дневни дози, които се прилагат при хората. Тестовите за мутагенност са с отрицателен резултат.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Съдържание на капсулата*

Царевично нишесте  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на капсулата*

Еритрозин (E127)  
Индигодин (E132)  
Червен железен оксид (E172)  
Титанов диоксид  
Натриев лаурилсулфат  
Желатин

### **6.2 Несъвместимости**

Няма данни за несъвместимост, но не се препоръчва едновременната употреба с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от алуминий и непрозрачно бяло PVC, съдържащи 15 капсули на блистер.  
Кутийката съдържа два блистера.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Poli Industria Chimica  
Rozanno (Milan) - Италия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000165

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2009

