

Кратка характеристика на продукта

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	22110096
Разрешение №	25960, 12-06-2014
Одобрение №	/

1. Име на лекарствения продукт

Даризол 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Darizol 5 mg orodispersible tablets

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 5 mg донепезил хидрохлорид.
За пълния списък с помощни вещества вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетка, диспергираща се в устата.

Таблетки 5 mg: бели или белезникави, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове, съдържащи 5 mg донепезил хидрохлорид.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Даризол таблетки са показани за симптоматично лечение на лека до умерено тежка Алцхаймерова деменция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни/напреднала възраст:

Лечението започва с 5 mg/ден (доза веднъж дневно). Даризол трябва да се приема през устата вечер преди лягане. Таблетката трябва да се сложи на езика и да се даде възможност да се разпадне преди да се погълне със или без вода, според предпочитанието на пациента. 5 mg/дневна доза трябва да се поддържа поне 1 месец, за да се даде възможност да се преценят най-ранните отговори на лечението и да се достигнат "steady-state" концентрациите на донепезил хидрохлорид. Следвайки едномесечната клинична преценка на лечението с 5 mg дневно, дозата Даризол може да бъде увеличена на 10 mg/дневно (дозировка веднъж дневно). Максималната препоръчителна дневна доза е 10 mg. Дози, по-големи от 10 mg дневно, не са проучени при клиничните изследвания.

Лечението трябва да започне и да се наблюдава от лекар с опит в диагностицирането и лечението на Алцхаймеровата деменция. Диагнозата трябва да се поставя съгласно общоприетите ръководства (например DSM IV, ICD 10). Лечението с Даризол трябва да започне само при възможност за редовно проследяване на взетото лекарство. Поддържащото лечение трябва да продължи толкова дълго, колкото е необходимо, за да се постигне терапевтичен резултат при пациента. Следователно клиничната полза от Даризол трябва да се прецени отново. Трябва да се обсъжда прекъсване на лечението, ако няма данни за терапевтичен ефект. Индивидуалният отговор към Даризол не може да се предскаже.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на ефекта на Даризол.

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Подобна схема може да се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, защото това състояние не повлиява клирънса на продукта.

Поради възможност от увеличаване на концентрацията при леко до умерено чернодробно увреждане (виж 5.2.) повлияването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Деца:

Даризол не се препоръчва за употреба при деца.



4.3. Противопоказания

Даризол е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към Донепезил хидрохлорид, пиперидинови производни или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на Даризол при пациенти с тежка деменция, други типове деменция или други типове на паметово увреждане (например свързан с възрастта познавателен упадък) не е изследвана.

Анестезия: Като холинестеразен инхибитор, Даризол е възможно да потенцира ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на анестезия.

Сърдечно-съдови заболявания: Поради фармакологичното си действие холинестеразните инхибитори могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (брадикардия). При пациенти със „синдрома на болния синусов възел“ или други суправентрикуларни нарушения на проводимостта като сину-атриален блок и атриовентрикуларен блок, възможността за такова действие е особено важна.

Има съобщения за синкоп и припадъци. При такива пациенти трябва да се обсъжда възможността от настъпване на сърдечен блок или продължителни синусови паузи.

Стомашно-чревни заболявания: Пациенти с повишен риск от развитие на язва, например такива с анамнеза за язвена болест или такива, получаващи едновременно нестероидни противовъзпалителни средства (NSAIDs), трябва да се проследяват за подобни симптоми. Въпреки това, клиничните изследвания с Даризол не показват увеличение в сравнение с плацебо за развитие на пептична язвена болест или стомашно-чревен кръвоизлив.

Урогенитални заболявания: Холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни симптоми на пикочния мехур, въпреки че това не е наблюдавано при клинични изследвания на Донепезил.

Неврологични заболявания: Припадъци: счита се, че холиномиметиците могат да предизвикат генерализирани припадъци. Припадъчната активност, обаче, може да бъде и проява на болестта на Алцхаймер.

Холиномиметиците могат да предизвикат обостряне или индуциране на екстрапирамидни симптоми.

Белодробни заболявания: Поради техните холиномиметични действия, холинестеразните инхибитори трябва да се предписват с внимание на пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Прилагането на Даризол едновременно с инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система трябва да се избягва.

Тежко чернодробно увреждане: Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Смъртност при клинични изпитвания на пациенти с васкуларна деменция

Проведени са три клинични изпитвания с продължителност 6 месеца, изучаващи пациенти, отговарящи на NINDS-AIREN критериите за вероятна или възможна васкуларна деменция (VaD). NINDS-AIREN критериите са създадени за идентифициране на пациенти, чиято деменция изглежда, че е единствено поради васкуларни причини и за изключване на пациенти с болестта на Алцхаймер. При първото изследване дялът на смъртност е бил 2/198 (1,0 %) при Донепезил хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4 %) при Донепезил хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5 %) при плацебо. Във второто изследване дялът на смъртността е бил 4/208 (1,9 %).



при Донепезил хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4 %) при Донепезил хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0,5 %) при плацебо. При третото изследване дялът на смъртността е бил 11/648 (1,7 %) при Донепезил хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0,0 %) при плацебо. Дялът на смъртността при трите VaD изследвания, комбиниран, при Донепезил хидрохлорид група (1,7 %) е бил числено по-висок отколкото при плацебо групата (1,1 %); тази разлика, обаче, не е статистически значима. По-голямата част от починалите пациенти, приемащи Донепезил хидрохлорид или плацебо, се явява като резултат от различни случаи, свързани с патология на кръвоносните съдове, каквито могат да се очакват в тази популация в напреднала възраст с предразположени към заболяване кръвоносни съдове. Анализът на всички сериозни нефатални и фатални васкуларни случаи не е показал разлика между случаите в групата с Донепезил хидрохлорид в сравнение с групата с плацебо.

В общите изследвания на болестта на Алцхаймер (n=4146) и когато тези изследвания са били обединени с други изследвания на деменция, включително на васкуларна деменция (общо n=6888), дялът на смъртност в плацебо групата е превишавал по брой този в групата с Донепезил хидрохлорид.

Пациентите с рядкото наследствено заболяване на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезил хидрохлорид и/или никой от неговите метаболити не инхибира метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хора. Метаболизмът на Донепезил хидрохлорид не се повлиява при едновременно приложение на дигоксин или циметидин. Изследвания *in vitro* са показали, че цитохром P450 изоензими 3A4 и в по-ниска степен 2D6 се включват в метаболизма на Донепезил. Студии за лекарствено взаимодействие, проведени *in vitro*, показват, че кетоконазол и хинидин, инхибитори на CYP 3A4 и 2D6 респективно, блокират метаболизма на Донепезил. Следователно тези и други CYP 3A4 инхибитори като итраконазол и еритромицин, и CYP 2D6 инхибитори като флуоксетин могат да блокират метаболизма на Донепезил. В изследване със здрави доброволци кетоконазол повишава слабо концентрациите на Донепезил с около 30 %. Ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да понижат нивата на Донепезил. Тъй като степента на инхибиращия или индуциращия ефект е неизвестна, такива лекарствени комбинации трябва да се използват с повишено внимание. Донепезил хидрохлорид може да повлияе на медикаменти с антихолинергична активност. Също така проявява синергизъм при едновременно лечение с медикаменти като сукцинилхолин, други невро-мускулни блокери или холинергични агонисти или β -блокери, които въздействат върху сърдечната проводимост.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Няма адекватни данни за употреба на Даризол при бременни жени. Изследвания при животни не са показали тератогенен ефект, но са показали пери- и постнатална токсичност (виж раздел 5.3.). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Даризол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е наложително.

Кърмене:

Даризол се отделя в млякото при плъхове. Не е известно, дали Донепезил хидрохлорид се отделя в човешката кърма и няма изследвания при кърмачки. Следователно жени, използващи Даризол, не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Даризол има слабо до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Деменцията може да наруши способността за шофиране и работа с машини. Освен



Даризол може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва редовно да преценява способността на пациентите, приемащи Даризол, дали да продължават да шофират или да работят със сложни машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-разпространените нежелани реакции са диария, мускулни крампи, умора, гадене, повръщане и безсъние.

Нежелани реакции, съобщавани по-често от изолиран случай, са изброени по-долу по система, орган и честота.

Система Орган	Много често ($\geq 1/10$)	Обичайно ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Необичайно ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Рядко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инфекстации		Простуда		
Нарушения в метабо-лизма и храненето		Анорексия		
Психични смущения		Халюцинации**, буйство**, агресивно пове- дение**		
Нарушения в нервната система		Синкоп*, световъртеж, безсъние	Епилептични припадъци*	Екстрапира- мидни симптоми
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Синуатриа-лен блок, AV блок
Стомашно- чревни на- рушения	Диария, гадене	Повръщане, коремни смущения	Стомашно- чревен кръ- воизлив и дуоденална язва	
Жлъчно- чернодроб-ни смущения				Чернодробна дисфункция, включително хепатит***
Нарушения по кожата и подкожната тъкан		Орив, сърбеж		
Нарушения в мускулно- скелетните тъкани и костите		Мускулни крампи		
Бъбречни и уринарни нарушения		Уринарна инконтиненция		
Общи сму- щия и нарушения в	Главоболие	Умора, болка		



мястото на приложение				
Изследвания			Минимално повишение на серумните концентрации на мускулната креатинкиназа	
Нараняване и отравяне		Злополука		

* При изследването на пациенти за синкоп или епилептичен припадък трябва да се обсъди възможността за сърдечен блок или удължени синусови паузи (4.4.).

** Халюцинациите, буйството и агресивното поведение изчезват при намаляване на дозата или прекъсване на лечението.

*** В случай на необяснима чернодробна дисфункция трябва да се обсъди намаляване на Даризол.

4.9. Предозиране

Установената средна летална доза на Донепезил хидрохлорид, приложена като единична орална доза при мишки и плъхове, е съответно 45 и 32 mg/kg или съответно около 225 и 160 пъти максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg дневно. Свързаните с дозата симптоми от холинергичната стимулация са наблюдавани при животни и включват намалено спонтанно движение, позиция проснат по очи, олюляваща походка, сълзене от очите, клонични конвулсии, потиснато дишане, слюноотделяне, миоза, потрепване на мускулите и понижена телесна повърхностна температура.

Предозирането с холинестеразни инхибитори може да доведе до холинергична криза, характеризираща се с тежко гадене, повръщане, обилна саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потиснато дишане, колапс и конвулсии. Възможна е повишена мускулна слабост, която може да доведе до смърт, ако е засегната дихателната мускулатура.

Както при всеки случай на предозиране, трябва да се вземат общи поддържащи мерки. Като антидот при предозиране с Даризол могат да се използват третични антихолинергици като атропин. Препоръчва се интравенозно титриран атропин сулфат, за да действа: начална доза от 1,0 до 2,0 mg IV с последващи дози, според клиничното повлияване. Съобщават се атипични отговори на кръвното налягане и сърдечната честота с други, едновременно приложени, холиномиметици с кватернерни антихолинергици като гликопиролат. Не се знае, дали Донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се отстранят с диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти против деменция; антихолинестерази; АТС- код N06DA02.

Донепезил хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата - преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. In vitro Донепезил хидрохлорид е над 1000 пъти по-мошен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата – ензим който е разпространен преди всичко извън централната нервна система.

Деменция на Алцхаймер

При пациенти с болестта на Алцхаймер, участващи в клиничните проучвания, приложението



на Донепезил хидрохлорид веднъж дневно в доза от 5 mg или 10 mg е довело до "steady-state" инхибиране на ацетилхолинестеразната активност съответно на 63,6 % и 77,3 % (измерено в еритроцитните мембрани, при измерване след прием на дозата). Инхибирането на ацетилхолинестеразата (AChE) от Донепезил хидрохлорид в червените кръвни клетки доказано корелира с промените на ADAS-cog, чувствителна скала, с която се проучват определени аспекти от когнитивните функции. Не е изследвана възможността Донепезил хидрохлорид да променя хода на невропатологията. Ето защо, не може да се счита, че Донепезил оказва някакъв ефект върху прогресирането на заболяването. Ефикасността на лечението на болестта на Алцхаймер с Донепезил е изследвана в четири плацебо-контролирани проучвания – 2 с продължителност 6 месеца и 2 с продължителност 1 година. При 6-месечното клинично изследване е направен анализ в края на лечението с Донепезил, използвайки комбинация от три критерия за ефикасност: ADAS-Cog (мярка за когнитивно изпълнение), Интервю с Клиницист, Основано на впечатлението от Промяната вследствие на Приноса на Болногледач (мярка за обща функция) и Ежедневните Дейности, Оценени по Рейтинговата Дементна Скала (мярка за възможностите за обществени дейности в дома и хобита, както и лични грижи).

Пациентите, отговарящи на изброените по-долу критерии, са считани за реагиращи на лечението.

Отговор = Подобряване на ADAS-Cog по най-малко 4 точки;
 Няма влошаване на ИКОПБ;
 Няма влошаване на ЕДОРДС

	% отговор	
	Склонност към подобрене	Подлежащи на преценка
	Популация n = 365	Популация n = 352
Плацебо група	10 %	10 %
Група с Донепезил хидрохлорид 5 mg	18 %	18 %
Група с Донепезил хидрохлорид 10 mg	21 %	22 %

* p < 0,05

** p < 0,01

Донепезил хидрохлорид води до зависимо от дозата статистически значимо повишение на процента пациенти, оценени като склонни към подобрене.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Максималните плазмени нива са достигнати за около 3 – 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Крайният полуживот е около 70 часа, затова многократното приложение на еднократни дневни дози води до постепенно достигане на "steady-state". Приблизителните "steady-state" концентрации се достигат в рамките на 3 седмици след започване на лечението. Веднъж достигнали "steady-state", плазмените концентрации на Донепезил хидрохлорид и свързаната с тях фармакодинамична активност показват малка вариабилност при дневния курс.

Храната не повлиява абсорбцията на Донепезил хидрохлорид.

Разпределение: Донепезил хидрохлорид е около 95 % свързан с човешките плазмени протеини. Плазменото протеиново свързване на активния метаболит 6-O-desmethylДонепезил не е известно. Разпределението на Донепезил хидрохлорид в различните телесни тъкани няма окончателно проучено. Въпреки това, в изследване на баланса на масата, проведено със



здравя мъже доброволци, 240 часа след приложение на единична доза от 5 mg ¹⁴C-маркиран Донепезил хидрохлорид, приблизително 28 % от маркировката не се възстановява. Това показва, че Донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да персистиращ в тялото повече от 10 дни.

Метаболизъм/Екскреция: Донепезил хидрохлорид се отделя както в урината непроменен, така и метаболизиран от системата цитохром Р450 до множество метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приемане на еднократна доза от 5 mg ¹⁴C-маркиран Донепезил хидрохлорид плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била налична главно като интактен Донепезил хидрохлорид (30 %), 6-О-desmethyldonepezil (11 % - само метаболит, който проявява активност, сходна с тази на Донепезил хидрохлорид), donepezil-cis-N-oxide (9 %), 5-О-desmethyldonepezil (7 %) и глюкуроновото съединение 5-О-desmethyldonepezil (3 %). Приблизително 57 % от общо приложената радиоактивност се възстановява в урината (17 % като непроменен Донепезил), и 14,5 % се възстановява с фекалиите, подсказвайки биотрансформация и уринарна екскреция като основни пътища на елиминиране. Няма данни за ентеро-чернодробна рецикулация на Донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на Донепезил спадат с полуживот от около 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето не оказват клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на Донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на Донепезил не е официално изследвана при здрави субекти в напреднала възраст или при болни от Алцхаймер или е съвпаднала с тази на здрави млади доброволци.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане се наблюдава повишение на "steady-state" концентрациите на Донепезил; слаб АUC до 48 % и слаб C_{max} до 39 % (виж 4.2.).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Обширно тестване върху опитни животни е показало, че това съединение води до малко по-други реакции, различни от предвидените фармакологични реакции, според действието му на холинергичен стимулатор (виж 4.9.). Донепезил не проявява мутагенно действие при изследванията за мутация на клетките при бактерии и бозайници. Някои кластогенни реакции са наблюдавани *in vitro* при концентрации, очевидно токсични към клетките, и повече от 3000 пъти по-високи от плазмените "steady-state" концентрации. Не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти при мишия микронуклеарен модел *in vivo*. Не е имало доказателства за онкогенен потенциал при продължителни изследвания за карциногенност при плъхове или мишки.

Донепезил хидрохлорид не е оказал въздействие върху фертилитета при плъхове и не е бил тератогенен при плъхове и зайци, но е имал леко въздействие върху оцеляването на мъртвородени и преждевременно родени, когато е приложен на бременни плъхове в доза, 50 пъти по-висока от човешката (виж 4.6.).

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Полакрилин калий, микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, безводен моносодиев цитрат, аспартам (Е 951), кроскармелоза натрий, безводен колоидален силиций, магнезиев стеарат, солна киселина, пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Таблетки 5 mg – 3 години.



6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Алуминиеви/алуминиеви блистери по 7 и 14 таблетки.
или
PVC/Alclag/алуминиеви блистери по 7 и 14 таблетки.

По 28 таблетки в картонена кутия.
Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне / и работа

Няма специални изисквания.
Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да бъде унищожен съобразно местните изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

НЕОЛА ФАРМА ЕООД
Ул. Бяло поле № 17, ет. 3, ап. 8,
София 1618, България

8. Номер(а) на разрешението за употреба

20110096

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

08.02.2011 г.

10. Дата на актуализиране на текста

03/2014

