

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДАРИЗОЛ 5 mg таблетки, диспергиращи се в устата

DARIZOL 5 mg orodispersible tablets

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20115096

Разрешение №

11-32376

28-01-2016

Одобрение №

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg донепезил хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*).

#### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 131,25 mg лактоза монохидрат и 5 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.

Бели до белезникави, кръгли, плоски таблетки със скосени ръбове, с означение „5” от едната страна и гладки, без надпис от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

ДАРИЗОЛ таблетки са показани за симптоматично лечение на леки до среднотежки форми на Алцхаймерова деменция.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Възрастни/Пациенти в старческа възраст:

Лечението започва с 5 mg/ден (еднократно дневно дозиране). Дозата от 5 mg/ден трябва да се поддържа поне 1 месец, за да може да се направи най-ранна оценка на повлияването от лечението и да се достигнат равновесни (steady-state) концентрации на донепезил хидрохлорид. След като се направи клинична оценка на едномесечното лечение с доза от 5 mg дневно, дозата на ДАРИЗОЛ може да бъде повишена на 10 mg/ден (еднократно дневно дозиране). Максималната препоръчителна дневна доза е 10 mg. Дози, по-високи от 10 mg дневно, не са проучени при клиничните изпитвания.

Лечението трябва да започне и да се наблюдава от лекар с опит в диагностицирането и лечението на Алцхаймерова 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. Ето защо е необходимо да се прави периодична преоценка на клиничната полза от лечението с ДАРИЗОЛ. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението, ако няма данни за терапевтичен ефект. Индивидуалното повишаване



лечението с донепезил не може да бъде прогнозирано.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на благоприятните ефекти 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 точка 5.2.), повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за приложението на донепезил при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

ДАРИЗОЛ не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

#### Начин на приложение

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.

#### **4.3. Противопоказания**

ДАРИЗОЛ е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към донепезил хидрохлорид, пиперидинови производни или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

Употребата на донепезил при пациенти с тежка деменция на Алцхаймер, други типове деменция или други типове на паметово увреждане (например възрастово нарушаване на когнитивните функции) 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 суправентрилуларни нарушения на проводимостта, като синоатриален блок и атриовентрикуларен блок, възможността за такова действие е особено важна.

Има съобщения за синкоп и припадъци. При такива пациенти трябва да се отчита възможността за 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 изпитвания с ДАРИЗОЛ не показват повишаване на честотата на пептична язвена болест или стомашно-чревен кръвоизлив, в сравнение с плацебо.

*Урогенитални заболявания:* Холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни симптоми от страна на пикочния мехур, въпреки че това не е наблюдавано при клинични изпитвания с 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.

#### *Злокачествен невролептичен синдром (ЗНС)*

ЗНС е потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с хипертермия, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност, променено съзнание и повишени нива на серумната креатинфосфокиназа. Допълнителните признаци може да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност.

Има съобщения, че ЗНС се среща много рядко във връзка с донепезил, и по-конкретно при пациенти, които получават едновременно и антипсихотици.

Ако пациент развие показателни за ЗНС признаци и симптоми или ако има необяснимо висока температура без допълнителни прояви на ЗНС, лечението трябва да бъде спряно.

*Белодробни заболявания:* Поради холиномиметичното си действие, 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 приложението на донепезил при 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 предназначени за идентифициране на пациенти, чиято деменция изглежда се дължи единствено на васкуларни причини и за изключване на пациенти с болестта на Алцхаймер. При първото изпитване 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 изпитване 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 изпитване 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, приемали донепезил хидрохлорид или плацебо изглежда е резултат от различни причини, свързани с патология на кръвоносните съдове, каквито могат да се очакват в тази популация в старческа възраст с подлежащо съдово заболяване. Анализът на всички сериозни нефатални и фатални васкуларни събития не е показал разлика между случаите в групата с донепезил хидрохлорид в сравнение с групата с плацебо.

В обобщени проучвания на болестта на Алцхаймер (n=4146) и при обединяване на тези проучвания с други проучвания за деменция, включително за васкуларна деменция (общо n=6888), дялът на смъртност в плацебо групата е надвишавал този в групата с донепезил хидрохлорид.

ДАРИЗОЛ съдържа аспартам (E951), източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

ДАРИЗОЛ съдържа лактоза (млечна захар). Пациентите с рядкото наследствено заболяване галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не



трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие 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. Проучвания на лекарствено взаимодействие, проведени *in vitro*, показват, че кетоназол и хинидин, инхибитори на CYP 3A4 и 2D6 респективно, инхибират метаболизма на донепезил. Следователно тези и други CYP 3A4 инхибитори като итраконазол и еритромицин, и CYP 2D6 инхибитори като флуоксетин, могат да инхибират метаболизма на донепезил. В проучване при здрави доброволци кетоназол 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 лекарства като сукцинилхолин, други невро-мускулни блокери или холинергични агонисти или  $\beta$ -блокери, които влияят върху сърдечната проводимост.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма адекватни данни за употребата на донепезил при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не са показали тератогенен ефект, но са показали пери- и постнатална токсичност (виж точка 5.3.). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

ДАРИЗОЛ не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

Донепезил се екскретира в млякото при плъхове. Не е известно дали донепезил хидрохлорид се екскретира в човешката кърма и не са провеждани проучвания при кърмачки. Следователно жени, приемащи 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 това, ДАРИЗОЛ може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Способността на пациентите да шофират или да работят с машини трябва да бъде рутинно оценявана от лекуващият лекар.

#### 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 системо- органната класификация и по честота.



Системо- органична класификация	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Редки ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )	Много редки ( $\geq 1/10000$ )
Инфекции и инфекции		Настинка			
Нарушения в метаболизма и храненето		Анорексия			
Психични смущения		Халюцинации**, възбуда**, агресивно поведение**, необичайни сънища и кошмари**			
Нарушения в нервната система		Синкоп*, замаяност, безсъние	Припадъци*	Екстрапира- мидни симптоми	Злокачествен невролепти- чен синдром
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Синоатриа- лен блок, AV блок	
Стомашно- чревни на- рушения	Диария, гадене	Повръщане, Абдоминални смущения	Стомашно- чревен кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва		
Хепато- билиарни нарушения				Чернодробна дисфункция, включително хепатит***	
Нарушения по кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж			
Нарушения на мускулно- скелетната система, костите и съединителната тъкан		Мускулни крампи			Рабдомиолиза ****
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урина			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Главоболие	Умора, болка			
Изследвания			Минимално повишение на		



			серумните концентрации на мускулната креатинкиназа		
Наранявания и отравяния		Злополука			

\* При изследването на пациенти със синкоп или загуба на съзнание, да бъде взета под внимание възможността за сърдечен блок или удължени синусови паузи (вж. точка 4.4.).

\*\* Честотата на случаите на халюцинациите, необичайни сънища, кошмари, възбуда и агресивно поведение намалява при понижаване на дозата или прекъсване на лечението.

\*\*\* В случай на необяснима чернодробна дисфункция трябва да се обсъди прекъсване на лечението с ДАРИЗОЛ.

\*\*\*\* Съобщава се, че рабдомиолиза се развива независимо от злокачествения невролептичен синдром и в тясна времева връзка след започване на лечението с донепезил или с повишаване на дозата.

#### 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 е известно 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.

#### Механизъм на действие

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 <sup>равновесно</sup>



(“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 изследван потенциалът на донепезил хидрохлорид да променя протичането на подлежаща 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 изпитване е направен анализ в края на лечението с донепезил, като е използвана комбинация от три критерия за ефикасност: ADAS-Cog (мярка за когнитивно изпълнение), Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – CIBIC (Впечатление на клинициста за промяна, основано на интервю с принос на болногледача - мярка за общото функциониране) и Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Ежедневните дейности, оценени по Рейтинговата скала за деменция - ЕДОРСД - мярка за възможностите в обществото, дома и хобитата, както и лични грижи).

Пациентите, отговарящи на изброените по-долу критерии, се определят като повлияващи се от лечението.

Отговор = Подобряване по ADAS-Cog по най-малко 4 точки;  
Липса на влошаване по CIBIC;  
Липса на влошаване по ЕДОРСД

	% на повлияване	
	Прицелна за лечение популация	Оценена популация
	n = 365	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, определени като повлияващи се от лечението.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Максималните плазмени нива се достигат 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.



Приемът на храна не повлиява абсорбцията на донепезил хидрохлорид.

*Разпределение:* Донепезил хидрохлорид е около 95 % свързан с човешките плазмени протеини. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметил-донепезил не е известно. Разпределението на донепезил хидрохлорид в различните телесни тъкани не е окончателно проучено. Въпреки това, в изследване на баланса на масата, проведено със здрави мъже доброволци, 240 часа след приложение на единична доза от 5 mg донепезил хидрохлорид, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , приблизително 28 % от маркера не е бил установен. Това предполага, че донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да персистират в тялото повече от 10 дни.

*Биотрансформация/Елиминиране:* Донепезил хидрохлорид се елиминира както непроменен в урината, така и метаболизиран от системата цитохром P450 до множество метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приемане на еднократна доза от 5 mg  $^{14}\text{C}$ -маркиран донепезил хидрохлорид плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била налична главно като интактен донепезил хидрохлорид (30 %), 6-О-дезметил донепезил (11 % - само метаболит, който проявява активност, сходна с тази на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9 %), 5-О-дезметил донепезил (7 %) и глюкуроновото съединение 5-О-дезметил донепезил (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 рециркулация на Донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезил намаляват с плазмен 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 старческа 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; повишение на средната AUC с 48 % и повишение на средната  $C_{max}$  с 39 % (виж точка 4.2.).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Обширни проучвания при експериментални животни показат, че това съединение предизвиква малко ефекти, различни от предвидените фармакологични реакции, които съответстват на действието му като холинергичен стимулатор (виж точка 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 слаб ефект върху ражданията на мъртвородени и преждевременно родени, приложен на бременни плъхове в доза, 50 пъти по-висока от човешката (виж точка 4.6.).





## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Полакрилин калий  
Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Безводен моносодиев цитрат  
Аспартам (E951)  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат  
Хлороводородна киселина  
Пречистена вода

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

## **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**

11/2015 г.

