

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукт - Приложение 1
Към РУ 11-1942, 22.07.08г.
Одобрено: 15/25.03.08

DAYRUN®

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско название на лекарствения продукт

DAYRUN

2. Количествен и качествен състав

Филмирана таблетка

Всяка таблетка съдържа Охаргозин 600 mg

3. Лекарствена форма

Бели таблетки с овална форма и покритие, разделени на две.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични индикации

Dayrun е предназначен за краткосрочно и продължително лечение на слабо до средно изразена болка на симптомите и белезите при следните заболявания:

- ревматоидни артрити
- остеоартрити

4.2. Дозировка и начин на приложение

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.4).

Dayrun се приема орално веднъж или два пъти дневно, както е описано по-долу:

Ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит

Еднократна дневна доза от 1200 mg обикновено. В някои случаи може да се наложи прием на 1800 mg дневно; 1200 mg сутрин и 600 mg вечер.

Остеоартрит

Еднократна дневна доза от 600-1200 mg съобразно необходимостта.

Мускулно-скелетни нарушения като остро болезнено рамо

(остър суб-акромиален бурсит/супра-спинален тендинит)

Еднократна дневна доза от 1200 mg.



Дозировка при тежка бъбречна недостатъчност

Пациенти на хемодиализа и такива с умерена до остра бъбречна недостатъчност (серумен албумин < 3,5 g/dl и серумен креатинин < 30 ml/min) трябва да приемат 300 mg дневно или 600 mg през ден.

Пациенти в напреднала възраст и ниско телесно тегло

При тези пациенти се прилагат обичайните дози за възрастни.

Деца

Противопоказан за пациенти под 16-годишна възраст.

Daugun трябва да се приема по време на или след хранене.

Да се използва възможно най-ниската доза, особено при пациенти в напреднала възраст. Да се избягва продължително лечение след затихване на възпалението или болката.

4.3. Противопоказания

Пациенти със свръхчувствителност към охаргозин и помощните вещества на лекарствения продукт.

Да не се приема от пациенти, при които аспириновият или други нестероидни противовъзпалителни средства предизвикват алергични реакции като астматичен синдром, ринит, уртикария, ангиоедем или бронхоспазм.

Пациенти със стомашно-чревни язви, кървене и активни възпалителни заболявания на стомашно-чревния тракт или с активна гастродуоденална язва.

Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност или активно чернодробно заболяване.

Заболявания свързани с кървене.

Пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност.

Daugun да не се приема от бременни жени и кърмачки.

Деца под 16-годишна възраст.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската



ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

При следните заболявания Даугун да се приема само след внимателна оценка на рисковете и ползите;

- анамнеза на стомашно-чревни язви и кървене:

Препоръчва се периодичен клиничен контрол. Пациентите, развиващи пептични язви и/или стомашно-чревно кървене, докато приемат Даугун, следва да прекратят лечението и да се предприемат подходящи терапевтични действия.

- бъбречна недостатъчност

пациенти с лека бъбречна недостатъчност (серумен креатинин 150-300 $\mu\text{mol/l}$) следва да бъдат контролирани веднъж на три месеца; пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (серумен креатинин 300-700 $\mu\text{mol/l}$) следва да бъдат контролирани веднъж на 1 до 2 месеца. Ако бъбречната функция се влоши по време на лечението с Даугун, то трябва да бъде преустановено.

- пациенти с нарушения в кръвосъсирването

Даугун, подобно на другите НСПВС може да инхибира тромбоцитната агрегация и да удължи времето на кървене. Прилага се внимателно при пациенти с нарушения в кръвосъсирването, с тежка травма или подложени на хирургична интервенция.

Препоръчва се внимателен клиничен контрол и лабораторни изследвания (напр. РТТ).

- чернодробни заболявания

Препоръчва се редовен клиничен контрол и лабораторни изследвания (напр. чернодробни ензими)

- пациенти с високо кръвно налягане и/или затлъстяlost

препоръчва се контрол на кръвното налягане и бъбречната функция.

Пациенти, страдащи от или с анамнеза за бронхиална астма:

При тези пациенти Даугун да се прилага с внимание.



Има случаи на пептични язви и явно стомашно-чревно кървене, понякога тежко при пациенти, приемащи Даугун. Тези случаи не винаги се предхождат от предупредителни стомашно-чревни симптоми.

При някои пациенти Даугун може да причини обратимо повишаване на нивата на кръвната урея и креатинина. Пациентите с риск от нарушаване на бъбречната функция са тези с вече нарушено ренално кръвообращение (т.е. тези с ограничен натрий или намаляване на обема, на съпътстваща терапия с диуретици или със съществуваща бъбречна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза или пациенти в напреднала възраст, особено такива с ниска телесна маса). При такива пациенти е необходим внимателен контрол на бъбречната функция. При признаци и симптоми за лека азотемия като физическо неразположение, умора или загуба на апетит, да се изследва креатинина и евентуално да се намали дневната доза. Като при всяка терапия с НСПВС, пациентите могат понякога да развият увеличение на серумния креатинин и на нивата на серумна урея без никакви признаци или симптоми.

Даугун следва да се използва с внимание при пациенти с компрометирана сърдечна функция, високо кръвно налягане или други състояния, водещи до задържане на течности.

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при Охаргозине.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с Охаргозине само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване



на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене)

При пациенти с бъбречна недостатъчност (GFR под 30-40 ml/min), и при такива на хемодиализа, обемът на разпределение на Daugun е по-висок поради намалено свързване с плазмените протеини. Несвързаната фракция на Daugun при пациенти с бъбречна недостатъчност и на хемодиализа е съответно два и три пъти по-голяма от нормалната стойност. Клирънсът е съответно около една трета и една втора от стойностите, установени при пациенти с нормална бъбречна функция.

Както при другите нестероидни противовъзпалителни средства, може да се наблюдават повишени стойности на чернодробните функционални тестове. Наблюдавани са тежки чернодробни реакции, включително иктер. Съществува риск от фатален хепатит. Тези отклонения могат да прогресират, да останат непроменени или да преминат с продължаване на терапията. Пациентите, развиващи признаци или симптоми на чернодробна дисфункция или ненормални чернодробни тестове по време на терапията с Oхаргоzип, трябва да бъдат внимателно изследвани за наличие на по-тежка чернодробна реакция. Въпреки, че тези случаи са редки, ако нарушенията в чернодробните функционални тестове персистират или се влошават и се развиват клинични признаци за чернодробно заболяване лечението с Daugun трябва да бъде преустановено.

НСПВС могат да маскират симптомите на инфекция.

Както и при другите НСПВС, препоръчва се пациентите на продължителна терапия (повече от 3 месеца) и в напреднала възраст (65 и повече години) да бъдат подлагани на редовни лабораторни изследвания на кръвта (хемоглобин), реналната функция (креатинин) и чернодробните ензими.

Пациенти с начални стойности на хемоглобина от 10 g/dl или по-малко, които ще бъдат подложени на продължителна терапия, трябва периодично да бъдат изследвани за стойности на хемоглобина.



Лечението на пациентите в напреднала възраст да се провежда с внимание.

Както и при другите НСПВС приложението на Dayun не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

Възможна е поява на фотосензитивност.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

Едновременна терапия с DAYRUN и

- Аспирин- не се препоръчва едновременна терапия с DAYRUN, поради изместване на ацетилсалициловата киселина от местата на свързване с плазмените протеини и повишен риск от салицилова токсичност.
- Циклоспорин А – едновременно приложение с DAYRUN повишава риска от бъбречна токсичност.
- кортикостероиди – едновременно приложение с DAYRUN повишава риска от гастроинтестинални нежелани реакции
- антиепилептични и перорални антидиабетични средства – едновременното им приложение с Dayun изисква внимателно проследяване при необходимост от промяна в дозировката.
- антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация:
въпреки че при изследване не беше демонстрирано взаимодействие с warfarin, НСПВС като цяло могат да удължат времето на кървене и oхaрoзin трябва да се дава внимателно.
- други нестероидни противовъзпалителни лекарства:
едновременното приложение следва да се избягва, тъй като повишава риска от нежелани реакции.
- диуретици и медикаменти против високо кръвно налягане:
не са правени специфични изследвания, но могат да се очакват взаимодействия на НСПВС с диуретици, бета-блокери или АСЕ-инхибитори.
- Литий – препоръчително е мониториране



не са правени специфични изследвания, но НСПВС като група може да причини увеличение на пиковата концентрация на лития и, следователно и на нежеланите реакции.

- methotrexate:

приложението на Даугун в рамките на 24 часа след лечение с methotrexate може да доведе до повишени нива на methotrexate и висока токсичност от лечението.

- cimetidine и ranitidine

демонстрирано е леко намаление на плазмения клирънс на Даугун, но това вероятно не е клинично значимо.

- антиациди, ацетаминофен или конюгирани естрогени:

едновременното приложение на Даугун и антиациди, ацетаминофен или конюгирани естрогени не води до значими промени във фармакокинетичните параметри.

Поради кръстосана реактивност, има случаи на фалшиво положителни скрининг тестове за бензодиазепини в урината при пациенти, приемащи Даугун. Препоръчват се повторни изследвания, когато тези скрининг-тестове са положителни тъй като потиска фертилитета.

4.6. Бременност и кърмене. Категория С

Даугун не бива да се използва по време на бременност и кърмене. Използването на лекарствени продукти от този тип в края на бременността може да удължи родилната дейност и да забави раждането. Съществува също риск от преждевременно затваряне на Боталовия канал и кръвоизлив след раждане.

Даугун не се препоръчва при кърмачки, тъй като много нестероидни, противовъзпалителни лекарства частично се екскретират в кърмата.

Подобно на други НСПВС Даугун не се препоръчва на жени, които се опитват да забременеят.

4.7. Влияние върху концентрацията при шофиране и работа с машини



Daugun няма или има само незначително въздействие върху концентрацията при шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфарктили инсулт) (вижте т. 4.4.).

Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Данни за нежелани реакции са получени от пациенти, които са приемали Daugun в многократни дози при контролирани и открити клинични изпитания, и от пазарния опит по света.

Съобщава се за следните реакции от лекарството, групирани по телесни системи и по честота, като най-честите са първи:

Общи реакции: реакции на свръхчувствителност към лекарството, включващи анафилаксия, алергична реакция и серумна болест, студени тръпки, диафореза, треска, физическо неразположение, загуба на телло или напълняване.

Сърдечно-съдова система: ангина пекторис, аритмии, едем, промени в кръвното налягане, сърцебиене, синкоп, пулсиращо зачервяване на лицето, застойна сърдечна недостатъчност, хипертрофия.

Стомашно-чревна система: коремни болки/неразположение, запек, диария, диспепсия, флатуленция, гадене, повръщане, пептични язви и/или стомашно-чревно кървене, нарушена чернодробна функция включително хепатит, саливация, дисфагия, стоматит, панкреатит, хемороидно или ректално кървене, промяна на вкуса.

Хематологична система: лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения, левкопения, екхимоза, еозинофилия, агранулоцитоза, панцитопения, ненормално кървене.



Нервна система: главоболие, световъртеж, безпокойство, тремор, вертиго, парестези, депресия, отпуснатост, сомнолентност, или объркване, нарушение на съня, слабост.

Мускулно-скелетна: артралгия, болки в гърба, мускулни болки/спазми.

Дихателна система: астма, диспнея, респираторни депресии.

Кожа и израстъци: сърбеж, обрив, уртикария, фото-чувствителност, псевдо-порфирия, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

Сензорни органи: тинитус, замъглено зрение, конюнктивит, болки в очите/натиск, влошаване на слуха.

Пикочно-полова система: дизурия или често уриниране, остър интерстициален нефрит, цистити, нефротичен синдром, хематурия, бъбречна недостатъчност, остра ренална инсуфициенция, промени в менструация (хипоменорея), протеинурия.

4.9.Предозиране

Съобщава се за няколко случая на преднамерено предозиране, до сега без признаци на интоксикация.

Симптомите след остро предозиране с НСПВС обикновено се ограничават до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болка в епигастриума и обикновено са обратими при поддържаща терапия. Има случаи на стомашно-чревно кървене и кома след свръхдоза на НСПВС. Високото кръвно налягане, острата бъбречна недостатъчност и респираторното подтискане са редки.

При предозиране с НСПВС се прилага симптоматично и поддържащо лечение. Няма специфични антидоти. Може да се наложи промивка на стомашно-чревния тракт при пациенти със симптоми до 4 часа след поглъщане или след голяма свръхдоза (5 до 10 пъти обичайната доза). Това трябва да стане чрез повръщане или активен въглен (60 до 100 g при възрастни, 1 до 2 g/kg при деца) с осмотично очистително. Форсирана диуреза, алкализацията на урината или хемоперфузията вероятно няма да



бъдат полезни поради високата степен на свързване на Охаргозин с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

Охаргозин е нестероидно противовъзпалително средство, чието химическо означение е 4,5-дифенил-2-оксазол-пропионова киселина, с противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства.

Охаргозин, както и другите НСПВС, потиска образуването на простагландини в безклетъчни препарати и такива със здрави клетки.

Противовъзпалителното действие на Охаргозин *in vivo* може да се дължи също на ефекта му върху други биохимични процеси. Например, Охаргозин умерено потиска миграцията на левкоцитите и клетъчно-медиацияния имунитет към метилиран волски серум при мишки.

Има доказателства за клинична ефикасност на Охаргозин при пациенти с остра подагра.

Стомашно-чревни ефекти: някои данни от изследвания върху животни показват, че противовъзпалителните и улцерогенните ефекти на Охаргозин се проявяват при много различни дози и не са директно свързани.

5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетиката на Охаргозин е изследвана при пациенти с ревматоиден артрит, остеоартрит, здрави доброволци в напреднала възраст и пациенти със сърдечни, бъбречни и чернодробни заболявания.

Охаргозин се абсорбира почти изцяло при човека.

Охаргозин демонстрира висока орална бионаличност (95%) с върхови плазмени концентрации между 3 и 5 часа след приемане. Храната може да намали скоростта на абсорбция, но не и степента.

Около 99.9% от Охаргозин в плазмата е свързан с плазмените протеини.

Охаргозин има нисък плазмен клирънс и сравнително малък обем на разпределение, което показва ограничено извънсъдово разпространение.

Охаргозин има двоен метаболизъм. Около 60% от лекарството се окислява



до hydroxуохаргоzin, а около 30% се глюконидизира до образуване на охаргоzin асуl glucoronide. Ентерохепатален цикъл незначителен.

Тези активни метаболитни продукти след това се екскретират с изпражненията (1/3) и урината (2/3). Екскрецията с жлъчката при пациенти с холецистектомия е 5% от лекарството за 5 дни. Охаргоzin не индуцира собствения си метаболизъм.

Елиминирането на Охаргоzin става главно чрез урината, във формата на метаболити. Времето на полуживот е около 50 часа, но няма натрупване след многократни дози поради увеличаването на CL, когато Daytin се приема редовно. Поради дълъг полуживот Steady state се достига след няколко дни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са промени в стомашно-чревния тракт и бъбреците при високи дози и продължително лечение в повечето токсикологични проучвания, които промени съответстват на очакваните фармакологични ефекти на всички НСПВС.

При изследванията за канцерогенност, приложението на Охаргоzin за 2 години се свързва с изостряне на чернодробни неоплазми (чернодробни аденоми и карциноми) при мъжките CD-мишки, но не и при женските CD-мишки или плъховете. Значението на тези видово специфични резултати е неизвестно за човека.

Охаргоzin не показва мутагенен потенциал. Резултатите от теста на Ames, бърза мутация в мая и яйцеклетки на китайски хамстер, тест за възстановяване на ДНК в яйцеклетки на китайски хамстер, микро-нуклеарни тестове в миши костен мозък, тестове за хромозомни отклонения в човешки лимфоцити и тестове за клетъчна трансформация в миши фибробласт, не показват признаци за генетична токсичност или способност за трансформация на клетките.

Приемането на Охаргоzin не води до нарушение на фертилитета при мъжки и женски плъхове при орални дози до 200 mg/kg/ден (1180 mg/m²); обичайната човешка доза е 17 mg/kg/ден (629 mg/m²).



Наблюдавана е, обаче, дегенерация на тестикулите при хрътки, третирани с 37.5 до 150 mg/kg/ден (750 до 3000 mg/m²) Охаргозин в продължение на 6 месеца, или 37.5 mg/kg/ден в продължение на 42 дни, резултат, който не е потвърден при други (животински) видове. Клиничното значение на този резултат не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро

Микрокристална целулоза, царевично нишесте, метил целулоза, калиев полакрилин, магнезиев стеарат

Покритие

Полиетилен гликол 1500, хидроксипропилметилцелулоза

6.2. Несъвместимости

неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при стайна температура и на място защитено от светлина.

Да се пази от деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Кутия, съдържаща , 6, 10, 20, 30, 60 или 100 таблетки опаковани в блистери от ПВЦ/фолио.

6.6. Инструкции за употреба

Виж точка 4.2

6.7. Режим на предписване

По лекарско предписание

7. Притежател на разрешението за употреба

ЦСЦ Фармасютикъл Лтд – България ЕООД

ул. Асен Йорданов 10, София

8. Дата на първо разрешаване на за употреба

9. Дата на ревизия на текста August 2007

