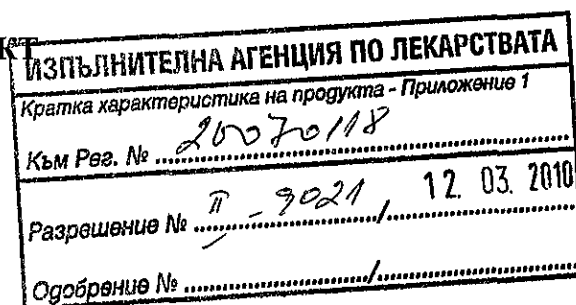


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yasnal 5 mg film-coated tablets
Yasnal 10 mg film-coated tablets

Яснал 5 mg филмирани таблетки
Яснал 10 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Яснал 5 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg донепезилов хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), който съответства на 4,56 mg донепезил (*donepezil*).

Яснал 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg донепезилов хидро хлорид (*donepezil hydrochloride*), който съответства на 9,12 mg донепезил (*donepezil*).

Помощни вещества:

	5 mg	10 mg
Лактоза (mg)	79,18	158,35

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките от 5 mg са: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

Таблетките от 10 mg са: жълто-кафяви, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Яснал е показан за симптоматично лечение на лека до умерена форма на деменция при болестта на Алцхаймер.

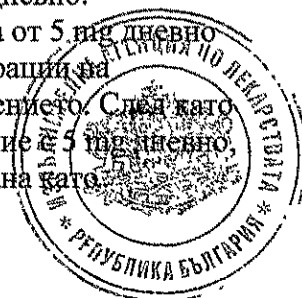
4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни/Пациенти в старческа възраст

Началната доза е 5 mg (прилагана като еднократен прием) донепезил дневно.

Донепезил трябва да се приема перорално, вечер, преди лягане. Дозата от 5 mg дневно се прилага поне за един месец за да се достигнат равновесни концентрации на донепезил в кръвната плазма и да се направи оценка на ефекта от лечението. След като се направи клинична оценка за ефективността от едномесечното лечение с 5 mg дневно, дневната доза може да се повиши до 10 mg донепезил дневно (прилагана като еднократна доза).

Максималната препоръчвана дневна доза е 10 mg.



Лечението трябва да започне и да се контролира от лекар, специалист в диагностицирането и лечението на деменция при болестта на Алцхаймер. Диагностицирането трябва да се направи съгласно общоприетите принципи (напр. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM IV), МКБ 10). Лечението с донепезил трябва да започне само при наличието на човек, който се грижи за болния и който редовно ще контролира за приемането на лекарствения продукт от пациента. Поддържащото лечение може да продължи докато съществува терапевтична полза за пациента. Затова терапевтичната полза от донепезил трябва редовно да бъде оценявана. Трябва да се помисли за прекъсване на лечението когато няма повече данни за терапевтичен ефект. Индивидуалният отговор към донепезил не може да бъде предвиден. След прекратяване на лечението се наблюдава постепенно отслабване на положителния ефект от донепезил.

Пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност

Подобна схема на дозиране може да се прилага и при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като клирънса на донепезиловия хидрохлорид не се повлиява от това състояние.

Поради възможност от нарастване на концентрациите на лекарствения продукт в случаите на лека до средно тежка чернодробна недостатъчност (виж раздел 5.2), повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за приложение при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Деца

Не се препоръчва приложението на Яснал при деца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, пиперидинови производни или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е проучвано приложението на донепезил при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер, други типове деменция или други типове разстройства на паметта (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

Анестезия: Яснал, като холинестеразен инхибитор, може да засили мускулната релаксация на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на обща анестезия.

Сърдечно-съдови заболявания: Като всички холинестеразни инхибитори, Яснал може да има ваготоничен ефект върху сърдечната честота.

Поради такава възможност, някои предпазни мерки трябва да се предприемат при лечение на пациенти със „синдром на синусовия възел“, тежка аритмия, суправентрикуларни нарушения в проводната система на сърцето (синаотриален или атриовентрикуларен блок).

При възникване на припадъци/синкоп е необходимо да се отчете възможността от възникване на сърдечен блок и дълги синусови паузи при такива пациенти.

Стомашно-чревни нарушения: Пациентите, с повишен риск от развитие на язвени (напр. такива с анамнеза за язвена болест или при такива, които приемат нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти) трябва да се мониторираат внимателно.



дори и, когато клиничните проучвания с донепезил не показват повишена честота на пептичната язва или кървене от стомашно-чревния тракт.

Урогенитална система: Яснал в качеството си на парасимпатомиметик може да причини микционни смущения.

Неврологични заболявания: Яснал, както и другите парасимпатомиметици може да причини генерализирани конвулсии, въпреки, че повишеното предразположение към припадъци може само по себе си да е симптом на болестта на Алцхаймер. Холиномиметиците могат да имат потенциал да обострят или да индуцират екстрапирамидни симптоми.

Заболяване на респираторната система: Специално внимание трябва да се отдели при предписването на този лекарствен продукт при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Яснал не трябва да се предписва едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата и агонисти/ антагонисти на холинергичната система.

Тежка чернодробна недостатъчност: Няма данни за приложението при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Смъртност в клиничните изпитвания за съдова деменция

Проведени са три клинични изпитвания с продължителност 6 месеца, проучващи индивиди, които отговарят на NINDS-AIREN критериите за възможна или вероятна съдова деменция (СД). NINDS-AIREN критериите са предназначени за определяне на пациентите, при които деменцията изглежда се дължи само на съдови причини и да се изключат пациенти с болестта на Алцхаймер. В първото проучване, процента на смъртност е бил 2/198 (1,0%) на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4%) на донепезилов хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5%) на плацебо. Във второто проучване, процента на смъртност е бил 4/208 (1,9%) на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4%) на донепезилов хидрохлорид 10mg и 1/193 (0,5%) на плацебо. В третото проучване, процента на смъртност е бил 11/648 (1,7%) на донепезилов хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) на плацебо. Процентът на смъртност в трите проучвания за СД обединени в групата на донепезилов хидрохлорид (1,7%) е бил числено по-висок от този в групата на плацебо (1,1 %), тази разлика обаче не е била статистически значима. Болшинството от смъртните случаи при пациентите, приемащи донепезилов хидрохлорид или плацебо изглежда е резултат от различни съдово обусловени причини, които биха могли да се очакват в тази популация на лица в старческа възраст с подлежащо съдово заболяване. Анализ на всички сериозни, нефатални и фатални съдови събития, не е показал разлика в честотата на поява в групата на донепезилов хидрохлорид в сравнение с плацебо.

В обобщени проучвания за болест на Алцхаймер (n=4146), и при обединяване на тези проучвания за болестта на Алцхаймер с други проучвания за деменция, включително проучвания за съдова деменция (общо n=6888), процентът на смъртност в групите на плацебо числено е надвишавал този в групите на донепезилов хидрохлорид .

Важна информация относно някои от помощните вещества в Яснал:

Яснал съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на глюкозна непоносимост или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Няма достатъчен опит с донепезил и затова не са известни всички възможни взаимодействия. Всички лекари, които предписват донепезил, трябва да имат предвид възможността от взаимодействие с други лекарствени продукти.

Нито донепезилов хидрохлорид, нито неговите метаболити, повлияват на метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин. Метаболизмът на донепезил не се повлиява от едновременното приложение с циметидин или дигоксин

In vitro проучванията показват, че цитохром P450 чернодробните изоензими, и най-вече изоензим 3A4 и в по-малка степен и изоензим 2D6, участват активно в метаболизма на донепезил. Поради това инхибиторите на изоензим 3A4 (итраконазол, еритромицин) и 2D6 (флуоксетин) или на двата ензима (кетоназол, хинидин) инхибират метаболизма на донепезил. При млади доброволци кетоназол, инхибирайки двата чернодробни изоензима, повишава концентрацията на донепезил в кръвта с около 30 %.

Съединенията, които индуцират двата изоензима (рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол) могат да понижат концентрацията на донепезил в кръвта. Тъй като степента на индукция/инхибиране все още не е точно определена, известни предпазни мерки трябва да се предприемат в случаите на едновременна употреба със гореспоменатите лекарствени продукти.

Донепезилов хидрохлорид има потенциал да взаимодейства с лекарствени продукти които имат антихолинергична активност. Съществува потенциал за синергична активност при едновременно приложение с лекарства като сукцинилхолин, други нервномускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на донепезил при бременни жени. Проучванията върху репродуктивна токсичност при животни не са показали тератогенен ефект, но показват пери- и постнатална токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск за хората не може да се изключи.

Донепезил не трябва да се използва по време на бременност, освен, ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

Донепезил се екскретира в млякото на плъхове. Не е известно дали донепезилов хидрохлорид се екскретира в кърмата при хора и не са провеждани проучвания при кърмачки. Следователно жените, които приемат донепезил не трябва да кърмят.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезил повлиява слабо или умерено способността за шофиране и работа с машини. Заболяването само по себе си може да наруши способността за шофиране или да изложи на риск при работа с машини. Освен това, лекарственият продукт може да предизвика умора, замаяване и мускулни крампи, най-вече в началото на лечението или при повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва внимателно да прецени дали пациентите, страдащи от болестта на Алцхаймер и приемат донепезил, могат да продължат да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Най-честите нежелани реакции на донепезил, наблюдавани при клинични проучвания (при повече от 5 % от пациентите и с удвоена честота в сравнение с плацебо групата), включват: диария, мускулни крампи, умора, гадене, повръщане и безсъние.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по-скоро като изолирани случаи, са дадени по-долу, като са подредени по органични системи и честота. По честота те се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($> 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Класификация по Органични системи	много чести	чести	нечести	редки
<i>Инфекции и инфестации</i>		обикновена настинка		
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		анорексия		
<i>Психични нарушения</i>		халюцинации** възбуда** агресивно поведение**		
<i>Нарушение на нервната система</i>		синкоп* световъртеж безсъние	припадъци*	екстрапирамидни и симптоми
<i>Сърдечни нарушения</i>			брадикардия	синоатриален блок, атриовентрикуларен блок.
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	диария, гадене,	повръщане, абдоминални смущения	гастроинтестинален кръвоизлив, стомашна и дуоденална язва.	
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>				чернодробни увреждания включително хепатит ***
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		обрив, пруритус		
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		мускулни крампи		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		инконтиненция на урината		



<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	главобол ие	умора болка		
<i>Изследвания</i>			слабо повишаване на серумните концентрации на мускулната фракция на креатинин киназата.	
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>		злополуки		

* При преглед на пациенти със синкоп или припадъци трябва да се има предвид възможността от сърдечен арест или дълги синусови паузи (вж. точка 4.4).

** халюцинациите, възбудата и агресивното поведение изчезват с намаляване на дозата или при прекъсване на лечението.

*** в случай на необяснимо чернодробно увреждане трябва да се обмисли прекъсване на приема на донепезил.

4.9 Предозиране

Ако пациента по грешка или преднамерено приеме свръхдоза донепезил това може да доведе до холинергична криза. Тя се проявява с гадене, повръщане, повишена саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потискане на дишането, колапс и конвулсии. Възможно е да възникне изразена мускулна слабост, която да доведе дори до смърт при засягане на дихателната мускулатура.

В случай на предозиране с Яснал, трябва да се предприемат общи поддържащи мерки като се мониторира жизнените функции на пациента. Като антидот могат да се използват терциерни антихолинергици като напр. атропин. Препоръчва се интравенозно приложение на атропин сулфат, титриран до достигане на необходимия ефект: първоначалната доза е от 1 mg до 2 mg интравенозно с последващо поддържащо дозиране съобразно клиничния отговор. Не е известно дали донепезил или неговите метаболити могат да се отстранят с диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти срещу деменция, антихолинестеразни АТС код: N06DA02



Съвременните теории за патогенезата на някои симптоми на деменция при болестта на Алцхаймер се отнасят до липсата на холинергични импулси. Донепезилов хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на (ензима ацетилхолинестераза AChE), преобладаващата холинестераза в мозъка, отговорна за понижаване на ацетилхолина. По този начин, донепезил повишава концентрацията на ацетилхолин в синапсите, което води до повишена холинергична активност. In vitro тестовете са показали, че донепезилов хидрохлорид е 1000 пъти по мощен ацетилхолинестеразен инхибитор отколкото на бутирилхолинестеразата, ензим, който е разпространен преди всичко извън Централната нервна система. При пациенти с деменция при болестта на Алцхаймер, които са били включени в клинични проучвания, приложението на донепезил 5 mg или 10 mg еднократно дневно (при случаите на равновесни концентрации) води до инхибиране на ацетилхолинестеразната активност в еритроцитните мембрани с 63,6 % и респективно с 77,3 %, (стойности за 5 mg и съответно за 10 mg). Установено е, че инхибирането на ацетилхолинестеразата (AChE) в червените кръвни клетки при приложението на донепезилов хидрохлорид корелира с промените в ADAS (ADAS-cog: скала за оценка на деменция при болестта на Алцхаймер), чувствителна скала за оценка на когнитивните функции. Не е проучен потенциала на донепезилов хидрохлорид да променя протичането на подлежаща невропатология. Затова не може да се счита, че донепезил може да има някакъв ефект върху прогреса на заболяването.

Ефективността от лечението с донепезил е наблюдавана в четири плацебо-контролирани проучвания, 2 проучвания с продължителност 6 месеца и 2 проучвания с продължителност 1 година.

При 6-месечните проучвания е направен анализ за лечението с донепезил като са използвани три критерия за ефективност: ADAS-Cog (мярка за когнитивно представяне), Клинично интервю, базирано на впечатленията за промяна с участието на грижещия се за болния (мярка за общите функции) и Подскала за ежедневните активности на Скалата за класифициране на клиничната деменция (мярка за възможностите в обществото, дома, хобитата и грижа за себе си).

Пациенти, които изпълняват посочените по-долу критерии, се определят като повлияващи се от лечението.

Повлияване = Подобряване на ADAS-Cog с поне 4 точки

Липса на влошаване в Клинично интервю, базирано на впечатленията за промяна с участието на грижещия се за болния човек (CIBIC).

Липса на влошаване по Подскалата за ежедневните активности на Скалата за класифициране на клинична деменция.

	% Повлияване	
	Брой пациенти, участващи в проучването n=365	Пациенти, които подлежат на оценка n=365
Плацебо група	10%	10%
Група на донепезил 5-mg	18%*	18%10%*
Група на донепезил 10-mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Донепезил предизвиква дозо-зависимо статистически значимо повишаване на процента на пациентите, които се определят като повлияващи се от лечението.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, донепезил показва добро ниво на абсорбция и максималните плазмени концентрации се постигат приблизително след 3 до 4 часа. Фармакокинетиката е линейна при еднократни дневни дози в границите от 1 до 10 mg. Храната не влияе върху абсорбцията на донепезилов хидрохлорид. Равновесни концентрации в плазмата се достигат до три седмици след началото на лечението.

Разпределение

95 % от донепезил хидрохлорид се свързва с плазмените протеини. Равновесните концентрации на нивото на разпределение при хората достигат 12 l/kg телесно тегло. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметилдонепезил не е установено. Разпределението на донепезил хидрохлорид в различните телесни тъкани не е окончателно проучено. Въпреки това, в Mass balance study, проведени при здрави доброволци, са установили, че 240 часа след приложението на еднократна доза от 5 mg ¹⁴C-маркиран донепезил хидрохлорид, приблизително 28% от маркера не е бил възстановен. Това предполага, че донепезилов хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се задържат в тялото за повече от 10 дни.

Биотрансформация

Донепезилов хидрохлорид се елиминира неметаболизиран чрез урината. Освен това се метаболизира в черния дроб посредством изоензимите 2D6 и 3A4 на цитохром P450 ензимната система до няколко метаболита. Един от тези метаболити е 6-О-деметилдонепезил (11 %), който показва същия ефект както и донепезил.

Елиминиране

Общия клирънс на донепезилов хидрохлорид е 0,13 l/kg/h или 10 l/h. Приблизително 57 % от донепезил се отделя чрез бъбреците (основно в непроменена форма) и до 15 % чрез изпражненията. Времето на полуживот е 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид. Фармакокинетиката не е проучвана формално при здрави доброволци в напреднала възраст, при пациенти с деменция при болестта на Алцхаймер или при пациенти със съдова деменция. В същото време обаче средните плазмени концентрации при пациенти са сходни с тези на здрави млади доброволци.

Пациентите с лека до средно тежка чернодробна недостатъчност показват повишение на равновесните концентрации на донепезил: средно повишение на AUC с 48 % и средно повишение C_{max} с 39 %.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Разширени проучвания при експериментални животни са показали, че това съединение предизвиква малко ефекти извън фармакологичните, които съответстват на неговото действие като холинергичен стимулатор (виж раздел 4.9). Донепезил няма мутагенен ефект при тестове за мутагенност с използвани бактериални клетки и клетки бозайници. Някои кластогенни ефекти са наблюдавани *in vitro* при използване на концентрации, които са токсични за клетките и надхвърлят 3000 пъти равновесните плазмени концентрации. Не са наблюдавани кластогенни или генотоксични ефекти при използване на микронуклеарен *in vivo* модел при мишки. Няма данни за канцерогенност



потенциал при дългосрочни проучвания върху канцерогенността както при плъхове, така и при мишки.

Донепезилов хидрохлорид няма ефект върху фертилитета на плъхове и не е тератогенен при плъхове или зайци, но е имал известен ефект върху ражданията на мъртъв плод и ранната преживяемост при приложение при бременни плъхове в доза 50 пъти превишаваща дозата, използвана при хора. (виж раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Хидроксипропил целулоза

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Титанов диоксид (E171)

Хипомелоза 5ср

Макрогол

Железен оксид, жълт (E172) – само в таблетките от 10 mg

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква каквито и да било специални мерки за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Al/OPA/Al/PVC блистер

7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 или 100 филмирани таблетки от 5 mg и

7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 или 100 филмирани таблетки от 10 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки за съхранение и транспортиране

Всички неизползвани продукти или отпадни материали трябва да се унищожават в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070118
20070119

9. ДАТА НА ПЪРВОНАЧАЛНА РЕГИСТРАЦИЯ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯ

21.11.2007

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2009

