

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YASNAL, 5 mg, tabletki powlekane
YASNAL, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 5 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezylu hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

1 tabletkę powlekaną zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezylu hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza: laktoza

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekaną

5 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane

10 mg: żółto-brązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Yasnal jest wskazany w leczeniu łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jednorazowa dawka początkowa chlorowodoru donepezylu wynosi 5 mg na dobę. Należy ją podać wieczorem, przed snem. Produkt leczniczy należy stosować w tej dawce co najmniej przez miesiąc, co pozwala uzyskać stan równowagi stężeń donepezylu w osoczu i ocenić skuteczność leczenia. Po ocenie klinicznej skuteczności miesięcznego stosowania 5 mg chlorowodoru donepezylu na dobę, można zwiększyć dawkę do 10 mg na dobę (w dawce jednorazowej).

Maksymalna, zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Nie określono dotychczas, jak długo można stosować donepezyl; nie prowadzono badań kontrolowanych z użyciem placebo, w których okres obserwacji przekraczałby 6 miesięcy. Po zaprzestaniu leczenia korzystne efekty działania leku powoli przemijają.

Stosowanie w niewydolności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Stosowanie u dzieci

Nie należy stosować u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciąża
- Laktacja

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie może wdrożyć i nadzorować jego przebieg tylko lekarz mający odpowiednie doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia typu choroby Alzheimera. Diagnostyka choroby powinna być prowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Leczenie można rozpocząć tylko u pacjenta, u którego można kontrolować zażywanie tabletek.

Leczenie powinno trwać dopóty, dopóki przynosi pacjentowi korzyści, dlatego należy stale kontrolować jego skuteczność. Jeśli brak oznak skuteczności leczenia, należy je przerwać.

Znieczulenie

Jako lek hamujący cholinesterazę, produkt leczniczy Yasnal może nasilać u pacjentów, poddanych znieczuleniu ogólnemu, działanie leków zwiotczających, będących pochodnymi sukcylocholinylu.

Choroby układu krążenia

Jak wszystkie leki hamujące cholinesterazę, produkt leczniczy Yasnal może działać wago-tonicznie na częstość akcji serca. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego, z zaburzeniami rytmu serca i z nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia (takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy). Może również dojść do niedociśnienia i omdlenia. W tym przypadku konieczne jest zbadanie, czy jest to spowodowane przez blok przewodzenia lub długie przerwy zatokowe.

Choroby układu pokarmowego

Pacjentów z większym ryzykiem choroby wrzodowej (pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie lub pacjenci leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) należy objąć stałą kontrolą, mimo że badania kliniczne donepezylu nie wykazały nasilenia występowania wrzodów trawiennych i krwotoków z przewodu pokarmowego w czasie jego stosowania.

Choroby układu moczowo-płciowego

Produkt leczniczy Yasnal, jako parasympatykomimetyk, może powodować zaburzenia odpływu moczu podczas opróżniania pęcherza moczowego.

Choroby układu nerwowego

Podobnie jak inne parasympatykomimetyki, produkt leczniczy Yasnal może wywołać uogólnione drgawki, chociaż mogą być one również objawem choroby Alzheimera.

Choroby układu oddechowego

U pacjentów z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc należy zachować szczególną ostrożność.

Nie wolno stosować jednocześnie produktu leczniczego Yasnal i innych leków hamujących acetylocholinesterazę, a także leków pobudzających lub hamujących układ cholinergiczny.

Jedna tabletkowa powlekana 5 mg produktu leczniczego Yasnal zawiera 84 mg laktozy, a jedna tabletkowa powlekana 10 mg produktu leczniczego Yasnal zawiera 168 mg laktozy. Jeśli więc pacjent zażywa lek zgodnie z zaleceniami lekarza, przyjmuje każdorazowo 84 lub 168 mg laktozy. Pacjenci z rzadkimi

dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na ograniczoną liczbę doświadczeń klinicznych ze stosowania donepezylu, nie są znane wszystkie możliwe interakcje. Lekarz zalecający donepezyl powinien wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami.

Chlorowodorek donepezylu lub jego metabolity nie hamują biotransformacji teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny. Jednoczesne stosowanie cymetydyny lub digoksyny nie wpływa na biotransformację donepezylu.

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział wątrobowe izoenzymy cytochromu P450 – izoenzym 3A4 i w mniejszym stopniu izoenzym 2D6. Z tego powodu leki hamujące izoenzym 3A4 (itakonazol, erytromycyna), 2D6 (fluoksetyna) lub obydwa izoenzymy (ketokonazol, chinidyna) hamują metabolizm donepezylu. U zdrowych ochotników ketokonazol, hamujący oba izoenzymy, zwiększał stężenie donepezylu we krwi o 30 %. Leki pobudzające oba izoenzymy (ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) oraz alkohol zmniejszają stężenie donepezylu we krwi. Ponieważ nasilenie pobudzenia lub hamowania nie jest jeszcze dokładnie określone, należy w przypadku jednoczesnego stosowania wymienionych leków zachować ostrożność.

Donepezyl może hamować działanie niektórych leków o działaniu antycholinergicznym (atropina, skopolamina, benzotropina, difenhydramina). Podczas jednoczesnego stosowania wpływa synergistycznie na działanie sukcynylocholino, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub leków beta-adrenolitycznych, działających na układ przewodzący serca.

4.6 Cięża i laktacja

W badaniach na ciężarnych samicach szczurów z użyciem bardzo dużych dawek donepezylu (dawki 80-krotnie większe niż stosowane u ludzi) i w badaniach na ciężarnych samicach królików, którym podawano dawki 50-krotnie większe niż stosowane u ludzi, nie stwierdzono działania teratogenego leku.

Jednakże w badaniach, w których ciężarne samice szczurów otrzymywały 50-krotnie większą dawkę niż dawka stosowana u ludzi, stwierdzono niewielki wzrost liczby porodów martwych i niewielki spadek liczby noworodków, które przeżyły 4 dni po porodzie. Skutki takie nie występowały u zwierząt po podaniu 15-krotnie mniejszych dawek niż stosowane u ludzi.

Nie należy stosować produktu leczniczego Yasnal w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu wydziela się z mlekiem matki. Nie należy stosować produktu leczniczego Yasnal w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Choroba Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Oprócz tego również donepezyl może powodować zmęczenie, zawroty głowy i skurcze mięśni prążkowanych, szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zwiększeniu dawek produktu leczniczego. Z tego powodu lekarz leczący pacjenta powinien regularnie oceniać jego zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $<1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$),
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/100$),
bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych	Często	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Przeziębienie		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Anoreksja		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Halucynacje** Pobudzenie** Agresywne zachowanie**		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe
<i>Zaburzenia serca</i>		Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	Biegunka Wymioty Nudności Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	
<i>Zaburzenia wątroby dróg żółciowych</i>			Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Wysypka Świąd		
<i>Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości</i>	Kurcze mięśni		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Nietrzymanie moczu		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bóle głowy Zmęczenie Różne bóle		
<i>Badania diagnostyczne</i>		Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi	

Urazy i zatrucia	Wypadki		
------------------	---------	--	--

*U pacjentów z omdleniami lub napadami padaczkowymi należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

**Halucynacje, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

***W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Yasnal.

Działania niepożądane są zwykle związane z większą dawką donepezylu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, stwierdzonymi w badaniach klinicznych (u $\geq 5\%$ pacjentów i dwukrotnie częściej niż w grupie z placebo), były: biegunka, skurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

4.9 Przedawkowanie

Jeśli pacjent zażył przypadkowo lub celowo nadmierną dawkę donepezylu, może dojść do przełomu cholinergicznego, którego objawami są: nudności, wymioty, ślinotok, pocenie się, rzadkoskurcz, niedociśnienie, zaburzenia oddychania, zapaść i drgawki. Wystąpić może również osłabienie mięśni, które może doprowadzić w przypadku zajęcia mięśni oddechowych do zgonu.

W razie przedawkowania produktu leczniczego Yasnal należy wdrożyć ogólne postępowanie podtrzymujące i kontrolować parametry życiowe pacjenta. Jako antidotum można zastosować leki antycholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach, w zależności od efektu klinicznego: początkowo 1,0 do 2,0 mg dożylnie, następne dawki zależą od odpowiedzi klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Kod ATC: N06DA02.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Obecnie teorie patogenezy niektórych objawów choroby Alzheimera wskazują na niedostateczne przewodzenie bodźców w obrębie cholinergicznego układu nerwowego. Chlorowoderek donepezylu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem enzymu acetylocholinesterazy (AChE), cholinesterazy dominującej w ośrodkowym układzie nerwowym, odpowiedzialnej za rozkład acetylocholino. W ten sposób donepezyl zwiększa stężenie acetylocholino w synapsach, przez co nasila działanie cholinergiczne. W badaniach *in vitro* chlorowoderek donepezylu wykazywał 1000-krotnie silniejsze działanie hamujące acetylocholinesterazę od działania hamującego butyrylocholinesterazę, która dominuje poza ośrodkowym układem nerwowym. U pacjentów z chorobą Alzheimera, biorących udział w badaniach klinicznych, 5 lub 10 mg chlorowodoru donepezylu w jednorazowej dawce dobowej hamowało działanie acetylocholinesterazy zlokalizowanej w błonie komórkowej czerwonych krwinek, odpowiednio o 63,6 % i 77,3 %. Okazało się, że inhibicja acetylocholinesterazy przez chlorowoderek donepezylu jest w bardzo dobrej korelacji ze zmianami w skali oceny zdolności poznawczych pacjentów z chorobą Alzheimera (ang. ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognition), która jest bardzo dobrym miernikiem zdolności poznawczych. Wpływ donepezylu na przebieg podstawowego procesu neuropatologicznego jeszcze nie został zbadany, dlatego nie można ocenić wpływu donepezylu na dalszy rozwój procesu chorobowego.

W badaniach klinicznych, po sześciomiesięcznym leczeniu donepezylem, analizowano jego skuteczność, biorąc pod uwagę kombinację kilku sposobów oceny stadium rozwoju choroby Alzheimera, między innymi również ADAS-cog i CIBIC-plus (ang. Clinician Interview Based Impression of Change Caregiver Input - Wrażenie lekarza o zmianach na podstawie wywiadu i opisu opiekuna - ocena całościowego funkcjonowania). 818 pacjentów podzielono na trzy grupy, którym podawano 5 mg chlorowodoru donepezylu, 10 mg chlorowodoru donepezylu na dobę lub placebo. Wynik ADAS-cog był po leczeniu mniejszą dawką donepezylu średnio o 1,5 punktu, a po leczeniu

większą dawką donepezylu o 2,9 punktu wyższy od stwierdzanego w grupie placebo. Według skali CIBIC-plus stwierdzono poprawę w grupach leczonych donepezylem odpowiednio u 21% (5 mg chlorowodoru donepezylu na dobę) i u 25 % pacjentów (10 mg chlorowodoru donepezylu na dobę), natomiast w grupie placebo tylko u 14 %.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym donepezyl dobrze wchłania się i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 3 do 4 godzin. W przedziale jednorazowych dawek dobowych od 1 do 10 mg farmakokinetyka przebiega liniowo. Pokarmy i pora dnia, w której donepezyl jest zażywany, nie wpływają na wchłanianie leku. Stan równowagi w osoczu zostaje osiągnięty w ciągu trzech tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu wiąże się w 95 % z białkami osocza. Objętość dystrybucji u człowieka w stanie równowagi wynosi około 12 litrów na kilogram masy ciała.

Biotransformacja

Chlorowodorek donepezylu wydalą się z moczem w postaci nie zmienionej, oprócz tego jest metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymów 2D6 i 3A4 kompleksu cytochromu P450 do wielu metabolitów. Jednym z nich jest również 6-O-demetylodonepezyl (11%), który jest tak samo skuteczny jak donepezyl.

Wydalenie

Całkowity klirens chlorowodoru donepezylu wynosi 0,13 l/kg/godz. albo 10 litrów na godzinę. Około 57 % donepezylu wydalą się w moczu (częściowo w postaci nie zmienionej) a około 15 % z kałem. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 70 godzin.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu doustnym chlorowodoru donepezylu szczurom wartości LD50 wynosiły 36,9 mg/kg m.c. u samców i 32,6 mg/kg m.c. u samic, a po podaniu dożylnym 8,0 mg/kg m.c. u samców i 7,6 mg/kg m.c. u samic. U myszy wartości LD50 wynosiły po podaniu doustnym 45,2 mg/kg m.c. u samców i 48,1 mg/kg m.c. u samic, a po podaniu dożylnym 3,7 mg/kg m.c. u samców i 4,8 mg/kg m.c. u samic. Zarówno po dawce jednorazowej jak i po wielokrotnych dawkach donepezylu doszło do działań toksycznych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (napady drgawek klonicznych, osłabienie aktywności, drżenia, zaburzenia oddychania, ślinotok, łzawienie, ułożenie na brzuchu, chwiejność, spadek temperatury ciała, sztywność mięśni, zwężenie źrenic, zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmów), jednak bez zmian patologicznych i pośmiertnych. Dawka, po której nie występowały działania toksyczne (NOEL), wynosiła u szczurów 3 mg/kg m.c., a u psów 5 mg/kg m.c..

Donepezyl nie wpływał na płodność samców szczurów (NOEL = 10 mg/kg m.c.), natomiast u samic stwierdzono zmniejszenie spożycia pokarmów i masy ciała oraz przedłużenie rui (NOEL = 3 mg/kg m.c.). Po podaniu donepezylu ciężarnym samicom szczurów doszło u nich (NOEL = 1 mg/kg m.c.) do działań toksycznych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego i do zmniejszenia masy ciała płodów (NOEL = 4 mg/kg m.c.), nie stwierdzono natomiast działania szkodliwego dla płodu i działań teratogennych. Podobnie donepezyl nie wpływał na płody królików, mimo że u samic (NOEL = 3 mg/kg m.c.) stwierdzono zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmów. U potomstwa szczurów donepezyl nie wpływał na rozwój fizyczny i funkcjonalny oraz na zdolności rozrodcze po osiągnięciu dojrzałości płciowej (NOEL = 10 mg/kg m.c.).

Donepezyl nie działał mutagennie i klastogennie *in vivo*, stwierdzono natomiast klastogenne działanie *in vitro*. Według danych z literatury badania działania rakotwórczego donepezylu nie zostały jeszcze zakończone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

5 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian;

Otoczka tabletki: Opadry Y-1- 7000 (tytanu dwutlenek, hypromeloza, makrogol 3000).

10 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian;

Otoczka tabletki: Opadry 02B22462 Yellow (tytanu dwutlenek, hypromeloza, makrogol, żelaza tlenek żółty).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Yasnal, 5 mg, tabletki powlekane

Blistry z folii laminowanej OPA/Al/PVC i folii aluminiowej:

Opakowanie jednostkowe 28 tabletek powlekanych (4 blistry po 7 tabletek powlekanych) i 84 tabletki powlekane (12 blisterów po 7 tabletek powlekanych) w tekturowym pudełku.

Yasnal, 10 mg, tabletki powlekane

Blistry z folii laminowanej OPA/Al/PVC i folii aluminiowej:

Opakowanie jednostkowe 28 tabletek powlekanych (4 blistry po 7 tabletek powlekanych) i 84 tabletki powlekane (12 blisterów po 7 tabletek powlekanych) w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yasnal, 5 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 9932

Yasnal, 10 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 9933

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

05.08.2003 r. /11.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO