

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Яснал 5 mg филмирани таблетки
Яснал 10 mg филмирани таблетки

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20070118/19
Разрешение №	BG/MKMP-61488-9
Срокът на действие №	25-01-2023

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Яснал 10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg донепезилов хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*) като монохидрат, който е еквивалентен на 9,12 mg донепезил (*donepezil*).

Помощни вещества с известно действие:

	5 mg	10 mg
Лактоза (mg)	79,18	158,35

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

5 mg таблетки: бели до почти бели, кръгли, с диаметър приблизително 7 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

10 mg таблетки: жълто-кафяви, кръгли, с диаметър приблизително 9 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Яснал е показан за симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция при болестта на Алцхаймер.

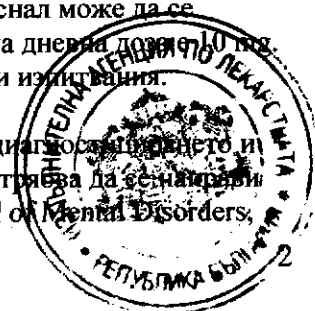
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни / пациенти в старческа възраст

Лечението започва с доза от 5 mg дневно (еднократен прием). Дозата от 5 mg дневно трябва да се прилага поне за един месец, за да може да се направи най-ранна оценка на ефекта от лечението и да се достигнат равновесни концентрации на донепезил. След като се направи клинична оценка на едномесечното лечение с доза 5 mg/ден, дозата на Яснал може да се повиши до 10 mg/ден (еднократен прием). Максималната препоръчителна дневна доза е 10 mg. Дози, по-високи от 10mg/ден не са били проучвани по време на клинични изпитвания.

Лечението трябва да започне и да се контролира от лекар, специалист в диагностиката 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.

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

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

Педиатрична популация

Яснал не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст.

Метод на приложение

Яснал трябва да се приема перорално, вечер преди лягане.

В случай на нарушения на съня, включително патологични сънища, кошмари или безсъние (вж. точка 4.8) може да се обмисли прием на Яснал сутрин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, пиперидинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

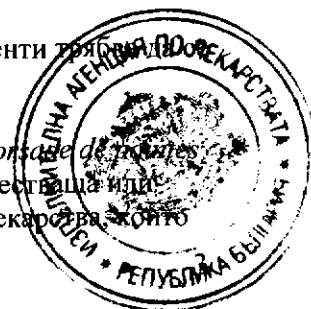
Донепезил, като холинестеразен инхибитор, е вероятно да потенцира ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на анестезия..

Сърдечно-съдови заболявания

Поради фармакологичното си действие, холинестеразните инхибитори могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (напр.брадикардия). Вероятността от такъв ефект може да е особено важна при пациенти със "синдром на синусовия възел" или други суправентрикуларни нарушения в преводната система на сърцето като синоатриален или антриовентрикуларен блок.

Докладвани са случаи на синкоп и припадъци. При изследване на такива пациенти трябва да се отчита възможността от възникване на сърдечен блок и дълги синусови паузи.

Съществуват постмаркетингови съобщения за удължаване на Qtc интервала и *torsade de pointes* (вж. точки 4.5 и 4.8). Препоръчва се повишено внимание при пациенти с предшествваща или фамилна анамнеза за удължаване на Qtc интервала, при пациенти, лекувани с лекарства, които



повлияват Qtc интервала, или при пациенти със значимо предшестващо сърдечно заболяване (напр. некомпенсирана сърдечна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, брадиаритмии) или нарушения на електролитния баланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия). Може да се наложи клинично наблюдение (ЕКГ).

Стомашно-чревни нарушения

Пациенти с повишен риск от развитие на язви, напр. тези с анамнеза за язвена болест или такива, приемащи едновременно нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), трябва да бъдат контролирани за поява на симптоматика. Въпреки това клиничните проучвания с донепезил не показват повишаване, в сравнение с плацебо, на индицентите както на пептичната язвена болест, така и на гастро-интестинален кръвоизлив.

Урогенитални нарушения

Въпреки че няма наблюдения в клинични изпитвания с донепезил, холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни нарушения от страна на пикочния мехур.

Неврологични нарушения

Припадъци: Счита се, че холиномиметиците имат способността да предизвикват генерализирани гърчове. От друга страна конвулсивна активност може да бъде симптом на болестта на Алцхаймер.

Холиномиметиците могат да имат способността да обострят или индуцират екстрапирамидна симптоматика.

Невролептичен злокачествен синдром (NMS)

Невролептичният злокачествен синдром (NMS) е потенциално животозастрашаващо състояние, което се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност, промени в настроението и повишени серумни нива на креатинин фосфокиназата и много рядко е докладвана появата му във връзка с донепезил, в частност при пациенти, които също така получават едновременно антипсихотици. Допълнителните признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациента развие признаци и симптоми, индикиращи НЗС, или показват наличие на необяснимо висока температура без допълнителни клинични признаци на НЗС, лечението трябва да бъде преустановено.

Белодробни заболявания

Поради тяхната холиномиметична активност, холинестеразните инхибитори трябва да бъдат назначавани с внимание при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

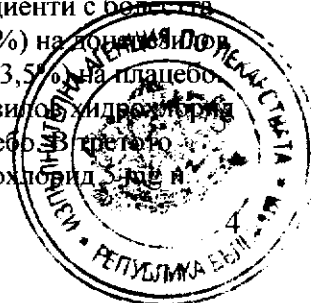
Приложението на Яснал едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система трябва да се избягва.

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 процентът 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.

Ясна съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезилов хидрохлорид и/или всеки един от неговите метаболити не инхибира метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хора. Метаболизмът на донепезилов хидрохлорид не се повлиява при едновременно приложение с дигоксин или циметидин. *In vitro* изследвания са показали, че цитохром P450 изоензими 3A4 и в по-малка степен 2D6 участват в метаболизма на донепезил.

Изследвания за лекарствени взаимодействия, проведени в условия *in vitro*, показват, че кетоконазол и хинидин, инхибитори на CYP3A4 и съответно на 2D6, инхибират метаболизма на донепезил. Следователно тези и други CYP3A4 инхибитори, като интраконазол и еритромицин и CYP2D6 инхибитори, като флуоксетин, могат да инхибират метаболизма на донепезил. В изследване при здрави доброволци, кетоконазол повишава средните концентрации на донепезил с около 30%.

Ензимните индуктори, като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да понижат нивата на донепезил. Докато големината на ефекта на инхибиране или индукция е неизвестен, такива лекарствени комбинации трябва да бъдат използвани с внимание.

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.

Съобщени са случаи на удължаване на Qtc интервала и *torsade de pointes* при донепезил. Препоръчва се повишено внимание при употреба на донепезил в комбинация с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават Qtc интервала, и може да се наложи клинично наблюдение (ЕКГ). Примерите включват:

- антиаритмични средства клас IA (напр. хинидин)
- антиаритмични средства клас III (напр. амиодарон, соталол)
- някои антидепресанти (напр. циталопрам, есциталопрам, амитриптилин)
- други антипсихотици (напр. фенотиазинови производни, сертиндол, пимозид, зипразидон)
- някои антибиотици (напр. кларитромицин, еритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на донепезил при бременни жени.



Проучванията при животни не са показали тератогенен ефект, но показват пери- и постнатална токсичност (виж точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). 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 пълхове. 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.

Фертилитет

При проучвания при животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Въпреки това, няма адекватни данни по отношение на ефектите при хора.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезил повлиява слабо или умерено способността за шофиране и работа с машини.

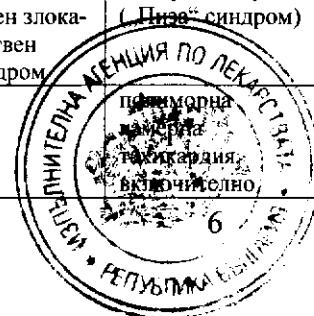
Деменцията може да предизвика нарушения на способността за шофиране или да намали способността за работа с машини. Нещо повече, донепезил може да предизвика умора, замаяност и мускулни крампи, основно при започване на лечението или повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва рутинно да оценява способността на пациентите, приемащи донепезил дали да продължават да шофират или да работят със сложни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции са диария, мускулни крампи, умора, повдигане, повръщане и безсъние.

Нежеланите реакции, извън докладвани от изолирани случаи, са изброени по-долу, по системи и органи и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести; ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($\geq 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (не могат да се оценят от наличните данни).

Системно-органна класификация	много чести	чести	нечести	редки	много редки	с неизвестна честота
Инфекции и инфестации		настинка				
Нарушения на метаболизма и храненето		анорексия				
Психични нарушения		халюцинации** възбуда** агресивно поведение** необичайни сънища и кошмари**				повишено либидо, свръхсексуалност
Нарушение на нервната система		синкоп* световъртеж безсъние	припадъци*	екстрапирамидални симптоми	невролептичен злокачествен синдром	Плевротонус (Пиза синдром)
Сърдечни нарушения			брадикардия	синатриален блок, атриовентрикуларен блок.		Пароксизмална тахикардия, включително



						<i>torsade de pointes</i> ; удължен QT интервал на електро-кардиограмата
Стомашно-чревни нарушения	диария, гадене,	повръщане, абдоминални смущения	гастро-интестинален кръвоизлив, стомашна и дуоденална язва, хиперсаливация			
Хепато-билиарни нарушения				чернодробни увреждания включително хепатит ***		
Нарушения на кожа и подкожната тъкан		обрив, пруритус				
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулни крампи			рабдомиолиза****	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		инконтиненция на урината				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	главоболие	умора болка				
Изследвания			слабо повишаване на серумните концентрации на мускулната фракция на креатинин киназата			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		злополуки, включително падания				

* 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, необичайни сънища, кошмари, 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.

**** Съобщава се за случаи на рабдомиолиза, настъпила независимо от злокачествен невролептичен синдром и в тясна времева връзка със започване или повишаване на дозата на донепезил.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Установената средна летална доза за донепезилов хидрохлорид след приложение на единична перорална доза при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg респективно, или средно 225 и 160 пъти по-висока от максималната препоръчвана дневна доза от 10 mg при хора. Дозо-зависими прояви на холинергична стимулация са били наблюдавани при животни и включват намаляване на спонтанните движения, наведена поза, олюляваща се походка, сълзотечение, клонични гърчове, потискане на дишането, саливация, миоза, фасцикулации и понижена телесна температура.

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

Поведение

В случай на предозиране, трябва да бъдат приложени общи поддържащи мерки. Третични антихолинергични средства, като атропин, могат да бъдат използвани като антидот при предозиране с Яснал. Препоръчва се интравенозно приложение на атропин сулфат, титриран до постигане на ефект: начална доза от 1,0 до 2,0 mg IV с последващи дози според клиничното повлияване. Нетипичен отговор от страна на кръвното налягане и сърдечната честота са били докладвани с други холиномиметици, когато са прилагани едновременно с четвъртични антихолинергични средства като глюкопиролат. Не е известно дали донепезилов хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се отстранят чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Донепезилов хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, предимно на мозъчната холинестераза. Донепезилов хидрохлорид е 1000 пъти по-мошен инхибитор на този ензим *in vitro*, отколкото бутирилхолинестеразата, ензим, разпространен основно извън централната нервна система.

Клинична ефикасност и безопасност

Деменция на Алцхаймер

При пациенти с деменция на Алцхаймер, участващи в клинични изпитвания, приложението на единична дневна доза от 5 mg или 10 mg Яснал води до равновесно инхибиране на ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитни мембрани) съответно на 63,6% и 77,3% при измерване след прием на дозата. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (AChE) в



еритроцитите от донепезилов хидрохлорид корелира с промени в ADAS-Cog, чувствителна скала, с която се проучват избрани аспекти на познавателната способност. Потенциалът на донепезилов хидрохлорид да променя хода на подчертана невропатология не е изследван. Поради това не може да се счита, че донепезил има някакъв ефект върху прогресиране 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=352
Плацебо група	10%	10%
Група на донепезил 5-mg	18%*	18%*
Група на донепезил 10-mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимални плазмени нива се достигат приблизително 3 до 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалното време на полуживот е приблизително 70 часа, поради което приложението на многократна единична дневна доза води до постепенно достигане на равновесни концентрации. Приблизителни равновесни плазмени концентрации се достигат в продължение на 3 седмици след началото на лечението. След достигане на равновесие, плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид и свързаната фармакодинамична активност в хода на лечебния курс показват малка вариабилност.

Храната не повлиява резорбцията на донепезилов хидрохлорид.

Разпределение

95 % от донепезилов хидрохлорид се свързва с плазмените протеини при хората. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметилдонепезил не е установено.



Разпределението на донепезилов 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 донепезилов 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/Елиминиране

Донепезилов хидрохлорид се екскретира непроменен с урината и се метаболизира от P450 цитохромната система до множество метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на единична доза от 5 mg ¹⁴C-белязан донепезилов хидрохлорид, плазмената радиоактивност, изразена в проценти от приложената доза, е била основно представена като непроменен донепезилов хидрохлорид (30%), 6-О-дезметил донепезил (11% - единствен метаболит, който показва активност подобна на тази на донепезилов хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-десметил донепезил (7%) и глюкурониран конюгат на 5-О-десметил донепезил (3%). Приблизително 57% от общо приложената радиоактивност е била открита в урината (17% като непроменен донепезил) и 14,5% е била установена във фекалиите, което говори за биотрансформация и уринна екскреция като основен път на елиминиране. Няма доказателства, които да предполагат ентерохепатална рециркулация на донепезилов хидрохлорид и/или на някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид намаляват с плазмено време на полуелиминиране от приблизително 70 часа.

Други специални популации

Полът, расата и анамнезата за тютюнопушене нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е била специално изследвана при здрави лица в напреднала възраст или при пациенти с деменция на Алцхаймер или съдова такава. Освен това средните плазмени нива при пациенти тясно корелират с тези при млади здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

Пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения са имали повишени равновесни плазмени концентрации на донепезил, средно AUC с 48% и средно C_{max} с 39% (вж. точка 4.2).

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 (вж. точка 4.9). Донепезил няма мутагенен ефект при тестове за мутагенност с използвани бактериални клетки и клетки от бозайници. Някои кластогенни ефекти са наблюдавани *in vitro* при използване на концентрации, които са токсични за клетките и надхвърлят 3 000 пъти равновесните плазмени концентрации. Не са наблюдавани кластогенни или генотоксични ефекти при използване на микронуклеарен *in vivo* модел при мишки. Няма данни за канцерогенен 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 (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте
Хидроксипропил целулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)
Хипомелоза 5ср
Макрогол 400
Железен оксид, жълт (E172) – само в таблетките от 10 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери OPA/Al/PVC//Al: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Полиетиленов (HDPE) контейнер за таблетки с полипропиленова (PP) капачка на винт с лента: 250 филмирани таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки за съхранение и транспортиране

Няма специални 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

Рег. №: 20070118 – Яснал 5 mg

Рег. №: 20070119 – Яснал 10 mg

9. ДАТА НА ПЪРВОНАЧАЛНА РЕГИСТРАЦИЯ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯ

Дата на първо разрешаване за употреба: 21.11.2007

Дата на последно подновяване: 27.09.2017



10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

11 Декември 2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

