

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Яснал[®]

Yasnal[®]

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Яснал[®]

Международное непатентованное или группировочное наименование: донепезил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг/10 мг содержит:

Действующее вещество: донепезила гидрохлорид моногидрат 5,22 мг/10,43 мг,
эквивалентно донепезила гидрохлориду 5 мг/10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая,
крахмал кукурузный, гипролоза, магния стеарат

Оболочка пленочная:

Таблетка 5 мг: Опадрай Y-1-7000*

Таблетка 10 мг: Опадрай желтый 02B22462**

*Опадрай Y-1-7000: готовая смесь титана диоксида (E171), гипромеллозы и макрогола.

**Опадрай желтый 02B22462: готовая смесь титана диоксида (E171), гипромеллозы, макрогола и красителя железа оксида желтого (E172).

Описание

Таблетки 5 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Таблетки 10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; средства для лечения деменции;
антихолинэстеразные средства

Код АТХ: N06DA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Донепезил – селективный, обратимый ингибитор фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), которая является преобладающим типом холинэстеразы в головном мозге. Донепезил ингибирует этот фермент более чем в 1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстеразу, содержащуюся в основном вне центральной нервной системы (ЦНС). После однократного приема донепезила в дозах 5 мг и 10 мг в равновесном состоянии степень подавления активности АХЭ, измеренная в мембранах эритроцитов после приема препарата, составляла 63,6 % и 77,3 % соответственно. Ингибирование АХЭ в эритроцитах под действием донепезила коррелирует с изменениями оценки по шкале ADAS-cog (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера). Возможное влияние на нейропатологические изменения не изучалось.

Фармакокинетика

Всасывание

Донепезил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, относительная биодоступность при приеме внутрь составляет 100 %. Максимальная концентрация (C_{max}) донепезила в плазме крови достигается примерно через 3–4 часа после приема внутрь. Плазменные концентрации и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально дозе. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет примерно 70 часов, поэтому систематическое применение однократных доз приводит к постепенному достижению равновесного состояния (обычно в течение 2–3 недель после начала терапии). После достижения равновесного состояния концентрация донепезила в плазме крови и связанные с этим фармакодинамические эффекты существенно не изменяются в течение дня. Прием пищи не влияет на всасывание донепезила.

В результате многократного приема донепезил аккумулируется в плазме крови, и его содержание повышается в 4–7 раз, устойчивая равновесная концентрация достигается в течение 15 дней. Объем распределения в состоянии устойчивого равновесия составляет 12 л/кг.

Распределение

Донепезил примерно на 95 % связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами (около 75 %) и альфа₁-кислым гликопротеином. Сведений о связывании с белками плазмы крови его активного метаболита 6-О-десметилдонепезила нет. Распределение донепезила в различных тканях организма изучено недостаточно. Предполагается, что донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме дольше 10 дней.

Метаболизм и выведение

Донепезил подвергается метаболизму в печени и выводится так же, как и его метаболиты, в основном почками: 79 % дозы обнаруживается в моче и 21 % – в кале. В моче преимущественно обнаруживается донепезил. Главными продуктами метаболизма донепезила являются соединения М1 и М2 (продукты О-дезалкилирования и гидроксилирования), М11 и М12 (продукты глюкуронирования М1 и М2 соответственно), М4 (продукт гидролиза) и М6 (продукт N-окисления). Снижение концентрации донепезила в плазме крови происходит с $T_{1/2}$ около 70 часов.

Пол, раса и курение не оказывают существенного влияния на концентрацию донепезила в плазме крови. Средние концентрации донепезила в плазме крови пациентов соответствуют таковым у здоровых молодых добровольцев.

Показания к применению

Симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой и средней степени тяжести.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к донепезилу, производным пиперидина и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Возраст пациентов до 18 лет (эффективность и безопасность донепезила не установлена).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как в состав препарата входит лактозы моногидрат.

С осторожностью

Ингибиторы холинэстеразы следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением ритма сердца (возможно ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений (ЧСС), в частности брадикардия), при проведении анестезии, а также пациентам с повышенным риском развития пептической язвы (язвенная болезнь в анамнезе, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)), хотя при применении донепезила не было выявлено увеличения частоты развития пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения. С осторожностью следует назначать пациентам с обструктивными заболеваниями легких (в т. ч. с бронхиальной астмой). Необходимо избегать одновременного применения донепезила с другими ингибиторами АХЭ,

агонистами и/или антагонистами холинергической системы. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QTc, у пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTc, или у пациентов с ранее существовавшими нарушениями сердечного ритма или электролитными нарушениями (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные по применению при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют.

Беременность

Препарат следует назначать беременным женщинам только в том случае, если ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Следует избегать применения препарата при кормлении грудью.

Способ применения и дозы

Внутрь, перед сном, независимо от времени приема пищи.

Начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки. Лечение продолжают в течение не менее 4-6 недель, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и определить ранний клинический эффект терапии. Через 1 месяц при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Длительность терапии определяется врачом.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести, а также нарушения функции почек не оказывают существенного влияния на клиренс донепезила, поэтому этой категории пациентов препарат Яснал® можно применять по основной схеме.

Применение препарата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучалось.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, мышечные судороги, утомляемость, тошнота, рвота и бессонница.

Ниже приведены нежелательные реакции, наблюдавшиеся более чем у 1 пациента и

представленные по системно-органным классам и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органый класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	-	Простудные заболевания	-	-	-	-
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	-	Анорексия	-	-	-	-
<i>Нарушения психики</i>	-	Галлюцинации** Возбуждение** Агрессивное поведение** Необычные сновидения Кошмарные сновидения**	-	-	-	-
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	-	Обморок* Головокружение Бессонница	Судороги*	Экстрапирамидные симптомы	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)	-
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	-	-	Брадикардия	Синоатриальная блокада Атриовентрикулярная (AV) блокада	-	Полиморфная желудочковая тахикардия, включая желудочковую

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5787
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

						тахикард ию типа «пируэт» Удлинен ие интервал а QT на электрокардиогра мме (ЭКГ)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Диарея Тошнота	Рвота Желудочно-кишечные расстройства	Желудочно-кишечное кровотечение Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки Гиперсаливация	-	-	-
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	-	-	Нарушение функции печени, в том числе гепатит***	-	-
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	-	Сыпь Зуд	-	-	-	-
<i>Нарушения со стороны скелетно-</i>	-	Мышечные судороги	-	-	Рабдомиолиз****	-

<i>мышечной системы и соединительной ткани</i>						
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	Недержание мочи	-	-	-	-
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Головная боль	Утомляемость Боль	-	-	-	-
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	-	-	Незначительное повышение концентрации мышечной фракции и креатин фосфокиназы (КФК) в сыворотке крови	-	-	-
<i>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</i>	-	Несчастные случаи, включая падения	-	-	-	-

* При обследовании пациентов с обмороками или судорогами следует учитывать возможность блокады сердца или длительных синусовых пауз (см. раздел «Особые указания»).

** Имеются сообщения о галлюцинациях, необычных сновидениях, кошмарных

сновидениях, возбуждении, агрессивном поведении, которые купировались после снижения дозы или отмены препарата.

*** При нарушении функции печени неустановленной этиологии следует рассмотреть отмену донепезила.

**** Сообщалось о рабдомиолизе, который развивался независимо от ЗНС, но в непосредственной временной связи с началом терапии донепезилом или с повышением его дозы.

Передозировка

Симптомы

Холинергический криз (выраженная тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, потоотделение, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, коллапс и судороги). Может развиваться мышечная слабость с угнетением функции дыхательной мускулатуры, что может стать причиной смерти.

Лечение

Симптоматическая терапия. В качестве антидота можно применять третичные антихолинергические средства, в т. ч. медленное внутривенное введение атропина: начальная доза от 1,0 мг до 2,0 мг внутривенно, поддерживающие дозы подбирают в зависимости от эффекта. Мониторинг жизненно важных функций.

Неизвестно, удаляются ли донепезил и/или его метаболиты при диализе (гемодиализ, перитонеальный диализ или гемофильтрация).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинический опыт применения донепезила ограничен, поэтому врач, назначающий препарат, должен учитывать риск неизвестных до настоящего момента взаимодействий с другими средствами.

Донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты не подавляют метаболизм *теофиллина*, *варфарина*, *тиоридазина*, *рисперидона*, *сертралина*, *циметидина* или *дигоксина*. Одновременное применение донепезила и *дигоксина*, *тиоридазина*, *рисперидона*, *сертралина*, *циметидина* не изменяет метаболизм донепезила.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию комбинацией леводопа + [карбидопа], применение донепезила в течение 21 дня не оказывало влияния на концентрации этих лекарственных средств в плазме крови. При этом не выявлено какого-либо влияния на двигательную активность.

Ингибиторы изофермента системы цитохрома P450 3A4 (*итраконазол, эритромицин*) и 2D6 (*флуоксетин*) или ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (*кетоконазол, хинидин*) подавляют метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние концентрации донепезила примерно на 30 %. Однако это действие было несравнимо с действием кетоконазола на другие вещества, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP3A4, поэтому он вряд ли имеет клиническое значение. Применение донепезила не оказывает влияния на фармакокинетику кетоконазола. Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 (*рифампицин, фенитоин, карбамазетин и этанол*) снижают концентрацию донепезила в плазме крови. Однако степень такого ингибирующего или индуцирующего действия неизвестна, поэтому применять подобные средства одновременно с донепезилом следует с осторожностью.

Донепезил может снижать действие препаратов с антихолинергической активностью (*атропин, скополамин, бензатропин, дифенгидрамин*). Донепезил действует как синергист при одновременном применении с *суксаметонием, другими нейромышечными блокаторами и β-адреноблокаторами*, влияющими на проводящую систему сердца, хотя исследования в условиях *in vitro* показали, что донепезил оказывает минимальное действие на гидролиз суксаметония. При одновременном применении с другими *холиномиметиками и четвертичными антихолинергическими препаратами, такими как гликопиррония бромид*, описаны случаи атипичных изменений артериального давления (АД) и ЧСС.

Были описаны случаи удлинения интервала QTc и полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при применении донепезила. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении донепезила в комбинации с другими лекарственными средствами с известной способностью увеличивать длительность интервала QTc; может потребоваться клинический мониторинг (ЭКГ). К таким препаратам относятся:

- антиаритмические средства IA класса (например, хинидин);
- антиаритмические средства III класса (например, амиодарон, соталол);
- некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам, амитриптилин);
- другие антипсихотические средства (например, производные фенотиазина, сертиндол, пимозид, зипрасидон);
- некоторые антибиотики (например, кларитромицин, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Особые указания

Лечение должен назначать и проводить врач-специалист, имеющий опыт ведения пациентов с болезнью Альцгеймера. Диагноз заболевания должен быть поставлен в соответствии с

общепринятыми критериями (например, DSM IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам четвертого пересмотра, Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10)). Лечение может проводиться только при наличии лица, способного контролировать прием лекарственных средств. Лечение проводится до тех пор, пока существует терапевтический эффект, который должен регулярно оцениваться. При отсутствии лечебного эффекта прием препарата необходимо прекратить. После отмены препарата Яснал® его эффект постепенно исчезает. Сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема донепезила нет. Индивидуальную реакцию на терапию донепезилом предсказать невозможно. Эффективность донепезила у пациентов с другими типами деменции, кроме деменции альцгеймеровского типа, или другими типами нарушения памяти (например, возрастным ухудшением когнитивной функции) не изучалась.

Анестезия

Будучи ингибитором АХЭ донепезил может усиливать сукцинилхолиновый тип мышечной релаксации при проведении анестезии.

Сердечно-сосудистые нарушения

Донепезил также может оказывать ваготонический эффект на ЧСС (в частности, вызывать брадикардию). Поэтому он должен с осторожностью применяться у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ), тяжелой аритмией, суправентрикулярными нарушениями проводимости (синоатриальная и AV блокады).

Имеются сообщения об удлинении интервала QTc у пациентов, применяющих терапевтические дозы ингибиторов холинэстеразы (донепезила, галантамина, ривастигмина), и о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» в связи с передозировкой. В этой связи, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QTc, у пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTc, или у пациентов с ранее существовавшими нарушениями сердечного ритма или электролитными нарушениями.

Может потребоваться клинический мониторинг (ЭКГ).

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта

Пациенты с риском развития язвы (например, пациенты с язвенной болезнью в анамнезе или получающие НПВП) должны находиться под тщательным наблюдением, т. к. холиномиметики могут усиливать секрецию кислоты в желудке. В то же время в плацебо-контролируемых клинических исследованиях не было отмечено увеличения частоты пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения в сравнении с плацебо.

Неврологические нарушения

Будучи холиномиметиком донепезил может вызывать генерализованные судорожные припадки, хотя они могут быть и проявлением болезни Альцгеймера.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о редких случаях развития ЗНС, связанного с применением донепезила, особенно у пациентов, также получающих сопутствующую терапию антипсихотическими лекарственными средствами.

ЗНС – потенциально опасное для жизни расстройство, которое характеризуется гипертермией (лихорадкой), мышечной ригидностью, расстройствами вегетативной нервной системы, измененным сознанием, повышенной активностью КФК в сыворотке крови. Дополнительные симптомы могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность.

Если у пациента развились признаки и симптомы ЗНС или присутствует необъяснимая высокая температура без дополнительных клинических проявлений, лечение следует прекратить.

Нарушение функции легких

Особую осторожность следует соблюдать при назначении препарата Яснал® пациентам с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

Донепезил нельзя назначать одновременно с ингибиторами АХЭ, холиномиметиками и холиноблокаторами.

Нарушения функции печени тяжелой степени

Данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствуют.

Смертность в клинических исследованиях у пациентов с сосудистой деменцией

Было проведено три клинических исследования продолжительностью 6 месяцев с участием пациентов, соответствующих критериям NINDS-AIREN для вероятной или возможной сосудистой деменции. Критерии NINDS-AIREN разработаны для диагностики сосудистой деменции и исключения деменции при болезни Альцгеймера у пациентов с деменцией. В первом исследовании частота смертельных случаев была 2/198 (1,0 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, 5/206 (2,4 %) в группе, получающей 10 мг донепезила гидрохлорида, и 7/199 (3,5 %) в группе плацебо. Во втором исследовании частота смертельных случаев была 4/208 (1,9 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, 3/215 (1,4 %) в группе, получающей 10 мг донепезила гидрохлорида, и 1/193 (0,5 %) в группе плацебо. В третьем исследовании частота смертельных случаев была 11/648 (1,7 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, и 0/326 (0 %) в группе

плацебо. В трех исследованиях частота смертельных случаев у пациентов с сосудистой деменцией во всех группах донепезила гидрохлорида была выше (1,7 %), чем в группе плацебо (1,1 %), однако данное различие не было статистически значимым. Большинство случаев смерти среди пациентов, принимавших донепезила гидрохлорид или плацебо, наступало в результате различных сосудистых нарушений, которые являются ожидаемыми для популяции пациентов пожилого возраста с сопутствующими поражениями сосудов. По результатам анализа серьезных фатальных и нефатальных сосудистых осложнений не выявлено различий по частоте встречаемости в группах донепезила гидрохлорида и плацебо.

В объединенных данных исследований болезни Альцгеймера (n = 4146), а также объединенных данных этих же исследований болезни Альцгеймера с данными других исследований деменции, включая сосудистую деменцию (n = 6888), показатели смертности в группах плацебо численно превышали такие же показатели в группах донепезила гидрохлорида.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Яснал® содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Яснал® оказывает влияние на психофизические способности. Деменция альцгеймеровского типа может влиять на способность управлять транспортными средствами и на работу с механизмами. Кроме этого, препарат может вызывать утомляемость, головокружение, мышечные судороги (особенно в начале лечения или при повышении дозы). Способность пациента к управлению транспортными средствами и механизмами должна оцениваться врачом.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ-фольги алюминиевой.

По 1, 4, 8 или 14 блистеров (блистер по 7 таблеток) или по 3, 6 или 12 блистеров (блистер по 10 таблеток) помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70, факс: +7 (495) 994-70-78