

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Yasnal 5 mg  
Yasnal 10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yasnal 5 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg donepezílium-chloridu (ako monohydrát), čo zodpovedá 4,56 mg donepezilu.

Yasnal 10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg donepezílium-chloridu (ako monohydrát), čo zodpovedá 9,12 mg donepezilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

	5 mg	10 mg
Laktóza (mg)	79,18	158,35

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

5 mg tableta: biele až takmer biele, okrúhle, s priemerom približne 7 mm, bikonvexné, filmom obalené tablety.

10 mg tableta: žltkasto-hnedé, okrúhle, s priemerom približne 9 mm, bikonvexné, filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Yasnal je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne závažnej Alzheimerovej demencie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí/starší pacienti

Liečba sa začína dávkou 5 mg/deň (dávkovanie - jedenkrát denne). Dávkovanie 5 mg/deň sa má udržiavať aspoň jeden mesiac, aby sa mohla čo najskôr zhodnotiť klinická odpoveď na liečbu a aby sa dosiahli rovnovážne koncentrácie donepezílium-chloridu. Po jednomesačnom klinickom zhodnotení liečby pri dávkovaní 5 mg/deň možno následne dávku Yasnalu zvýšiť na 10 mg/deň (dávkovanie - jedenkrát denne). Maximálna odporúčaná denná dávka je 10 mg. Dávky vyššie ako 10 mg/deň sa v klinických štúdiách neskúmali.

Liečba sa má začať a má byť pod dohľadom lekára skúseného v diagnostike a liečbe Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa má stanoviť podľa prijatých postupov (napr. DSM IV, ICD 10). Liečba donepezilom má začať len v tom prípade, ak je k dispozícii opatrovateľ, ktorý bude pravidelne

kontrolovať príjem lieku pacientom. V udržiavacej liečbe sa môže pokračovať tak dlho, pokým trvá terapeutický prínos pre pacienta. Preto sa má klinický prínos donepezilu pravidelne prehodnocovať. Ak už nie je prítomný terapeutický účinok, treba zvážiť prerušenie liečby. Nie je možné predpovedať individuálnu odpoveď na liečbu donepezilom.

Po prerušení liečby sa pozoruje postupné znižovanie priaznivých účinkov donepezilu.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Podobná schéma dávkovania sa môže použiť u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže klírens donepezilu nie je ovplyvnené týmto stavom.

Z dôvodu možného zvýšenia expozície pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 5.2), sa má zvyšovanie dávky uskutočňovať podľa individuálnej znášanlivosti. O pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje.

#### Pediatrická populácia

Užívanie Yasnalu sa u detí a dospelých do 18 rokov neodporúča.

#### Spôsob podávania

Yasnal sa užíva perorálne, večer, krátko pred spaním.

V prípade porúch spánku, vrátane nezvyčajných snov, nočných môr alebo nespavosti (pozri časť 4.8) sa má zvážiť podávanie Yasnalu ráno.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo, piperidínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Použitie donepezilu u pacientov s závažným stupňom Alzheimerovej demencie, pri iných typoch demencie alebo iných typoch poškodenia pamäti (napr. zníženie kognitívnych schopností súvisiace s vekom) sa neskúmalo.

#### *Anestézia*

Je pravdepodobné, že donepezil, ako inhibítor cholinesterázy, počas anestézie zosilňuje svalovú relaxáciu sukcinylcholínového typu.

#### *Vplyv na kardiovaskulárny systém*

Inhibitory cholinesterázy môžu svojím farmakologickým účinkom pôsobiť vagotonicky na srdcový rytmus (napr. bradykardia). Možnosť takéhoto účinku by mohla byť významná najmä u pacientov so „sick sínus syndrómom“ alebo pri iných poruchách supraventrikulárneho prevodu, ako sú sinoatriálna alebo átrioventrikulárna blokáda.

Boli tiež hlásené synkopy a záchvaty. Pri vyšetrovaní takýchto pacientov sa má zvažovať aj možnosť srdcovej blokády alebo dlhej sínusovej pauzy.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia intervalu QTc a *torsade de pointes* (pozri časti 4.5 a 4.8). Opatrnosť sa odporúča u pacientov s predĺžením QTc intervalu v osobnej alebo rodinnej anamnéze, u pacientov liečených liekmi ovplyvňujúcimi QTc interval alebo u pacientov s relevantným existujúcim srdcovým ochorením (napr. nekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, nedávnym infarktomyokardu, bradyarytmiami) alebo poruchami elektrolytov (hypokalémiou, hypomagneziou). Môže sa vyžadovať klinické sledovanie (EKG).

#### *Vplyv na gastrointestinálny systém*

Pacienti so zvýšeným rizikom tvorby vredov, napr. s vredovou chorobou v anamnéze, alebo u tých, ktorí súbežne užívajú nesteroidové antiflogistiká (NSAID) sa majú sledovať možné symptómy.

Klinické štúdie s donepezilom však nedokázali častejší výskyt peptických vredov alebo gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s placebom.

#### *Vplyv na urogenitálny systém*

Cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu odtoku moču, hoci sa to nepozorovalo v klinických štúdiách s donepezilom.

#### *Vplyv na nervový systém*

Epileptické záchvaty - cholinomimetikám sa pripisuje určitý potenciál vyvolávať generalizované krče. Epileptické záchvaty však môžu byť aj prejavom Alzheimerovej choroby.

Cholinomimetiká môžu mať potenciál exacerbovať alebo indukovať extrapyramídové symptómy.

#### *Neuroleptický malígny syndróm (NMS)*

NMS, potenciálne život ohrozujúci stav charakterizovaný hypertermiou, svalovou stuhnutosťou, vegetatívnou nerovnováhou, zmenami vedomia a zvýšenými hladinami kreatinín fosfokinázy v sére, bol zaznamenaný veľmi zriedkavo v spojení s donepezilom, najmä u pacientov so súbežnou liečbou antipsychotikami. Ďalšie prejavy môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky indikujúce NMS, alebo sa vyskytne vysoká teplota nevysvetliteľného pôvodu bez dodatočných klinických prejavov NMS, liečba má byť prerušená.

#### *Vplyv na pľúcny systém*

Pre svoj cholinomimetický účinok sa majú inhibítory cholinesterázy predpisovať s opatrnosťou pacientom s anamnézou astmy alebo obštrukčnej choroby pľúc.

Yasnal sa nemá podávať súbežne s inhibítormi acetylcholinesterázy, agonistami alebo antagonistami cholinergného systému.

#### *Závažná porucha funkcie pečene*

Nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

#### *Mortalita v klinických štúdiách s vaskulárnou demenciou*

Uskutočnili sa tri klinické štúdie trvajúce 6 mesiacov, v ktorých sa sledovali jedinci spĺňajúci kritériá podľa NINDS-AIREN možnej alebo pravdepodobnej vaskulárnej demencie (VD). Uvedené kritériá podľa NINDS-AIREN sú navrhnuté za účelom identifikovania pacientov, u ktorých demencia vznikla pravdepodobne iba z vaskulárnych príčin, a za účelom vylúčenia pacientov s Alzheimerovou chorobou. V prvej štúdii bola mortalita 2/198 (1,0 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg, 5/206 (2,4 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 10 mg a 7/199 (3,5 %) v skupine s placebom. V druhej štúdii bola mortalita 4/208 (1,9 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg, 3/215 (1,4 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 10 mg a 1/193 (0,5 %) v skupine s placebom. V tretej štúdii bola mortalita 11/648 (1,7 %) v skupine s donepezílium-chloridom v dávke 5 mg a 0/326 (0 %) v skupine s placebom. Kombinovaná mortalita zo všetkých troch štúdií s VD v skupine s donepezílium-chloridom (1,7 %) bola numericky vyššia než v skupine s placebom (1,1 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zdá sa, že väčšina úmrtí u pacientov užívajúcich buď donepezílium-chlorid alebo placebo súvisí s rôznymi vaskulárne podmienenými príčinami, ktoré sa u týchto starších ľudí s prítomnými cievnyimi ochoreniami môžu očakávať. Analýza všetkých závažných fatálnych a nefatálnych cievnych príhod ukázala, že v skupine s donepezílium-chloridom nebol rozdiel vo frekvencii výskytu v porovnaní s placebom.

V sumárnej analýze štúdií s Alzheimerovou chorobou (n = 4 146), a keď tieto štúdie s Alzheimerovou chorobou boli zosumarizované spoločne so štúdiami s inými formami demencie, vrátane štúdií s vaskulárnou demenciou (celkovo n = 6 888), mortalita v skupinách s placebom numericky prevyšovala mortalitu v skupinách s donepezílium-chloridom.

### **Yasnal obsahuje laktózu**

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Donepezílium-chlorid a/alebo ktorýkoľvek z jeho metabolitov neinhibujú metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu u ľudí. Metabolizmus donepezílium-chloridu nie je ovplyvnený súbežným podávaním digoxínu alebo cimetidínu. V štúdiách *in vitro* sa dokázalo, že izoenzymy cytochrómu P450, 3A4 a v malej miere 2D6, sa podieľajú na metabolizme donepezilu. Štúdie liekových interakcií *in vitro* dokázali, že ketokonazol a chinidín, inhibítory CYP3A4, 2D6 v uvedenom poradí inhibujú metabolizmus donepezilu. Preto tieto, ako aj iné inhibítory CYP3A4, ako sú itraconazol a erytromycín, a inhibítory CYP2D6, ako fluoxetín, môžu inhibovať metabolizmus donepezilu. V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi ketokonazol zvyšoval priemerné koncentrácie donepezilu o približne 30 %. Induktory enzýmov, ako sú rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol môžu znižovať hladinu donepezilu. Pretože rozsah inhibície a indukcie nie je známy, je potrebné tieto kombinácie liekov používať s opatrnosťou. Donepezílium-chlorid má potenciál interferovať s liekmi s anticholinergnou aktivitou. Taktiež má potenciál pre synergický účinok so súbežnou liečbou liekmi ako sú sukcinylcholíni, iné inhibítory neuromuskulárneho prenosu alebo cholinergické agonisty, či betablokátory, ktoré ovplyvňujú srdcový prevod.

V prípade donepezilu boli hlásené prípady predĺženia intervalu QTc a *torsade de pointes*. Pri podávaní donepezilu v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, sa odporúča obozretnosť a môže byť potrebné klinické sledovanie (EKG). Ide napríklad o tieto skupiny liekov:

- antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol)
- niektoré antidepresíva (napr. citalopram, escitalopram, amitriptylín)
- ostatné antipsychotiká (napr. deriváty fenotiazínu, sertindol, pimoqid, ziprazidón)
- určité antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití donepezílium-chloridu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky, preukázali však perinatálnu a postnatálnu toxicitu (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Ak to nie je nevyhnutné, donepezil sa nemá užívať počas gravidity.

#### Dojčenie

Donepezil sa vylučuje do mlieka potkanov. Nie je známe, či sa donepezílium-chlorid vylučuje do ľudského materského mlieka, keďže nie sú k dispozícii štúdie u dojčiacich žien. Preto ženy, ktoré užívajú donepezil, nesmú dojčiť.

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách nebol pozorovaný žiaden účinok na fertilitu (pozri časť 5.3). Napriek tomu nie sú k dispozícii žiadne adekvátne údaje týkajúce sa účinkov na fertilitu u ľudí.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Donepezil má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Demencia môže spôsobiť zhoršenie schopnosti viesť vozidlá alebo ohroziť schopnosť obsluhovať stroje. Okrem toho môže donepezil vyvolať únavu, závraty a svalové kŕče, najmä v počiatočnej fáze

liečby alebo pri zvyšovaní dávky. Ošetrojúci lekár musí u pacientov užívajúcich donepezil pravidelne posudzovať schopnosť naďalej viesť vozidlá alebo obsluhovať zložité stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú hnačka, svalové kŕče, únava, nauzea, vracanie a nespavosť.

Nežiaduce reakcie hlásené viac ako v jednom prípade sú uvedené nižšie podľa druhu orgánového systému a frekvencie výskytu. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Infekcie a nákazy</i>		bežné nachladnutie				
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		anorexia				
<i>Psychické poruchy</i>		halucinácie** agitácia** agresívne správanie** abnormálne sny a nočné mory**				zvýšené libido, hypersexualita
<i>Poruchy nervového systému</i>		synkopa* závrat nespavosť	záchvat*	extra-pyramídové symptómy	neuroleptický malígny syndróm	pleurotonus (Pisa syndróm)
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			bradykardia	sinoatriálna a átrioventrikulárna blokáda		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane <i>torsade de pointes</i> predĺžený QT interval na elektrokardiogram
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka nauzea	vracanie abdominálne ťažkosti	gastrointestinálne krvácanie žalúdočné a dvanástnikové vredy hypersekrécia slín			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				dysfunkcie pečene vrátane hepatitídy**		
<i>Poruchy kože a</i>		vyrážka svrbenie				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>podkožného tkaniva</i>						
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		svalové kŕče			rabdomyolýza* ***	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		močová inkontinencia				
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	bolesť hlavy	únavová bolesť				
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>			mierny zvýšenie sérovej koncentrácie svalovej kreatínkinázy			
<i>Úrazy a otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		nehody vrátane pádov				

\* Pri vyšetrovaní pacientov kvôli synkope alebo záchvatom treba myslieť aj na možnosť srdcovej blokády alebo dlhej sínusovej pauzy (pozri časť 4.4.)

\*\* Hlásenia o halucináciách, abnormálnych snoch, nočných morách, agitovanosti a agresívnom správaní ustúpili po znížení dávky alebo prerušení liečby.

\*\*\* V prípadoch nevysvetlenej dysfunkcie pečene treba zvážiť prerušenie užívania donepezilu.

\*\*\*\* Bolo hlásené, že rabdomyolýza sa vyskytuje nezávisle od neuroleptického malígneho syndrómu a krátko po začatí liečby donepezilom alebo po zvýšení dávky.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Predpokladaná priemerná letálna dávka donepezílium-chloridu po podaní jednorazovej perorálnej dávky myšiam a potkanom je 45 mg/kg resp. 32 mg/kg, teda približne 225-krát a 160-krát vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí 10 mg/deň. Prejavujú cholinergnej stimulácie v závislosti od dávky sa pozorovali na zvieratách a prejavovali sa ako zníženie spontánnej pohyblivosti, poloha na bruchu, tackavá chôdza, slzenie, klonické kŕče, oslabené dýchanie, slinenie, zúženie zreníc, fascikulácie (záškľby) a nižšia teplota povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže viesť ku cholinergnej kríze s typickými príznakmi, ako sú závažná nauzea, vracanie, slinenie, potenie, bradykardia, hypotenzia, respiračný útlm, kolaps

a kŕče. Je možné zvýšenie svalovej slabosti, čo môže mať za následok smrť, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

### Liečba

Pri každom predávkovaní je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia. Ako antidotum pri predávkovaní Yasnalom sa môžu použiť terciárne anticholinergiká, napr. atropín. Odporúča sa titrovat' intravenózne aplikovaný atropíniumsulfát až do nástupu účinku takto: počiatočná dávka 1,0 - 2,0 mg intravenózne s následnými dávkami podľa klinickej odpovede. Zaznamenali sa prípady atypických odpovedí krvného tlaku a srdcovej frekvencie pri podávaní iných cholinomimetík, ak sa súběžne podávali s kvartérnymi anticholinergikami, ako je glykopyrolát. Nie je známe, či donepezílium-chlorid, resp. jeho metabolity možno odstrániť dialýzou (hemodialýzou, peritoneálnou dialýzou alebo hemofiltráciou).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, liečivá proti demencii, ATC kód: N06DA02.

#### Mechanizmus účinku

Donepezílium-chlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. Donepezílium-chlorid je *in vitro* viac než 1 000-násobne účinnejší inhibítor tohto enzýmu ako butyrylcholinesterázy, enzýmu, ktorý je prítomný najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Alzheimerova demencia

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí boli zaradení do klinických štúdií, viedlo podanie 5 mg alebo 10 mg Yasnalu raz denne k stabilizovanej inhibícii účinku acetylcholinesterázy (meranej v membránach erytrocytov) o 63,6 %, 77,3 % v uvedenom poradí pri meraní po užití dávky. Inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) donepezílium-chloridom v červených krvinkách korelovala so zmenami v ADAS-Cog, v citlivej stupnici používanej na hodnotenie vybraných aspektov kognitívnych schopností. Potenciál donepezílium-chloridu ovplyvniť neuropatológiu choroby sa nesledovala, preto sa nedá povedať, či má donepezil vplyv na progresiu základnej choroby.

Účinnosť liečby donepezilom sa skúmala v štyroch placebom kontrolovaných klinických štúdiách, a to v 2 štúdiách s dĺžkou liečby 6 mesiacov a v 2 štúdiách s dĺžkou liečby 1 rok.

V klinických štúdiách sa vykonala analýza na záver 6-mesačnej liečby donepezilom, pričom sa použila kombinácia troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (meranie kognitívneho výkonu), CIBIC ("Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input") - hodnotiaci rozhovor lekára s ošetrovateľom o zmene stavu pacienta (hodnotenie globálnej funkcie) a ADL-CDRS ("Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale") - hodnotenie subškálou aktivít každodenného života podľa frekvenčnej stupnice klinickej demencie (hodnotenie komunikačných schopností, aktivita doma, záľuby a osobná starostlivosť).

Pacienti, ktorí splnili kritériá uvedené nižšie, sa považovali za pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

Odpoveď = Zlepšenie ADAS-Cog najmenej o 4 body  
Žiadne zhoršenie CIBIC +  
Žiadne zhoršenie ADL-CDRS

	Odpoveď v %	
	Celý počiatkový súbor pacientov n = 365	Hodnotiteľný súbor pacientov n = 352
Skupina s placebom	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezilu	18 %*	18 %*
Skupina s 10 mg donepezilu	21 %*	22 %**

\* p &lt; 0,05

\*\*p &lt; 0,01

Donepezil vykazoval od dávky závislý štatisticky významný percentuálny nárast počtu pacientov, ktorí odpovedali na liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpcia*

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne 3 - 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou sa zvyšujú proporcionálne s dávkou. Terminálny dispozičný polčas je približne 70 hodín, to znamená, že opakované podávanie dávok 1-krát denne vedie k postupnému dosiahnutiu stabilizovaného stavu. Približne stabilizovaný stav sa dosiahne do 3 týždňov od začiatku liečby. Po dosiahnutí stabilizovaného stavu majú plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu a s tým súvisiaci farmakodynamický účinok iba malú variabilitu počas dňa.

Príjem potravy neovplyvňoval absorpciu donepezíliumchloridu.

### *Distribúcia*

Približne 95 % donepezílium-chloridu sa viaže na plazmatické proteíny u ľudí. Väzba účinného metabolitu 6-O-desmetyldonepezilu na plazmatické proteíny nie je známa. Distribúcia donepezílium-chloridu do rozličných tkanív tela sa definitívne nestanovila. Avšak v štúdií hmotnostnej rovnováhy ("mass balance study") so zdravými dobrovoľníkmi mužského pohlavia 240 hodín po podaní jednorazovej dávky 5 mg <sup>14</sup>C označeného donepezílium-chloridu sa nevytlúčilo približne 28 % označeného donepezilu. To naznačuje, že donepezílium-chlorid, resp. jeho metabolity môžu ostávať v tele viac než 10 dní.

### *Biotransformácia/eliminácia*

Donepezílium-chlorid sa vylučuje močom jednak nezmenený ako aj metabolizovaný cytochrómovým systémom P450 na viacero metabolitov, z ktorých ešte nie všetky boli identifikované. Po podaní jednorazovej dávky 5 mg <sup>14</sup>C označeného donepezílium-chloridu bola plazmatická rádioaktivita vyjadrená ako percento z podanej dávky prítomná predovšetkým ako nezmenený donepezílium-chlorid (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - jediný metabolit, ktorý má podobný účinok ako donepezílium-chlorid), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) a konjugát glukuronidu 5-O-desmetyldonepezilu (3 %). Približne 57 % celkovej podanej rádioaktivity sa objavilo v moči (17 % ako nezmenený donepezil) a 14,5 % v stolici, z čoho sa dá usudzovať, že biotransformácia a vylučovanie močom sú hlavné spôsoby eliminácie. Nie sú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že dochádza k enterohepatálnej recirkulácii donepezílium-chloridu, resp. niektorého z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu klesajú s polčasom približne 70 hodín.

### Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie, rasa a fajčenie v anamnéze nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu. Farmakokinetika donepezilu sa metodicky nesledovala u zdravých starších osôb alebo u pacientov s Alzheimerovou alebo vaskulárnou demenciou. Avšak priemerné plazmatické hladiny u pacientov boli veľmi blízke hladinám u mladých zdravých dobrovoľníkov.



### Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene mali v rovnovážnom stave zvýšené koncentrácie donepezilu; priemernú hodnotu AUC o 48 % a priemernú hodnotu  $C_{max}$  o 39 % (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Rozsiahle sledovanie na experimentálnych zvieratách ukázalo, že táto látka spôsobuje málo odlišných účinkov ako predpokladané farmakologické účinky vyplývajúce z jej aktivity ako cholinergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezil nie je mutagénny podľa analyzovaných zmien v bunkách baktérií a cicavcov. Určité klastogénne účinky sa pozorovali *in vitro* pri koncentráciách zjavne toxických pre bunky a pri 3000-násobne vyššej koncentrácii, ako sú ustálené plazmatické koncentrácie. Nezistili sa klastogénne, ani iné genotoxické účinky na mikronukleárnom modeli myši *in vivo*. V dlhodobých štúdiách karcinogenicity či už na potkanoch alebo na myšiach sa nedokázal žiadny onkogénny potenciál.

Donepezilium-chlorid nemal žiadny vplyv na fertilitu potkanov a nemal teratogénny účinok na potkany a králiky, zistil sa však mierny účinok na počet mŕtvonarodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení pri podávaní gravidným samiciam potkanov v dávke 50-krát vyššej, ako je stanovená dávka pre ľudí (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
kukuričný škrob  
hydroxypropylcelulóza  
stearát horečnatý

#### *Obal tablety*

oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza 5cp  
makrogol 400  
žltý oxid železitý (E172) - len 10 mg tablety

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre (OPA/Al/PVC/Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 filmom obalených tabliet, v papierovej škatuľke.

Polyetylénový (HDPE) obal s poistným polypropylénovým (PP) uzáverom so závitom: 250 filmom obalených tabliet v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

#### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Yasnal 5 mg: 06/0466/11-S

Yasnal 10 mg: 06/0467/11-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. júla 2011

Dátum prvého predĺženia registrácie: 11. septembra 2017

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).