

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Yasnal Q-Tab 5 mg  
Yasnal Q-Tab 10 mg

orodispergovateľné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yasnal Q-Tab 5 mg: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 5,22 mg monohydrátu donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 5 mg donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 4,56 mg donepezilu.

Yasnal Q-Tab 10 mg: Každá orodispergovateľná tableta obsahuje 10,43 mg monohydrátu donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 10 mg donepezílium-chloridu, čo zodpovedá 9,12 mg donepezilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

	aspartám (E951)	glukóza (dextróza)	sacharóza
Yasnal Q-Tab 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg
Yasnal Q-Tab 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,5 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Orodispergovateľná tableta.

5 mg tablety sú biele, okrúhle, orodispergovateľné tablety so skosenými hranami, s priemerom približne 5,5 mm.

10 mg tablety sú biele, okrúhle, orodispergovateľné tablety so skosenými hranami, s priemerom približne 7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí/starší pacienti

Úvodná dávka je 5 mg denne (dávkovanie – jedenkrát denne). Dávka 5 mg denne sa podáva aspoň 1 mesiac, aby sa mohli zhodnotiť najskoršie klinické odpovede na liečbu a aby sa dosiahol rovnovážny stav koncentrácií donepezílium-chloridu v plazme. Po klinickom zhodnotení jednomesačnej liečby dávkou 5 mg denne sa dávka Yasnalu Q-Tab môže zvýšiť na 10 mg denne (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, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou Alzheimerovej demencie. Diagnóza sa má stanoviť podľa prijatých odporúčaní (napr. DSM IV, MKCH-10). Liečbu donepezilom možno začať len vtedy, ak je k dispozícii opatrovatel', ktorý bude pravidelne dozeráť, aby pacient užil liek. Udržiavacia liečba môže pokračovať dovtedy, kým existuje terapeutický prínos pre pacienta. Preto sa má klinický prínos donepezilu pravidelne vyhodnocovať. Ak už klinický prínos nie je dokázateľne prítomný, má sa zvážiť prerušenie liečby. Individuálnu odpoveď na donepezil nie je možné predvídať.

Po prerušení liečby sa pozoruje postupné znižovanie priaznivého účinku Yasnalu Q-Tab.

#### Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže použiť podobná schéma dávkovania, keďže porucha funkcie obličiek nemá vplyv na klírens donepezílium-chloridu.

Vzhľadom na možnosť zvýšenej expozície pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 5.2) sa má zvýšenie dávky vykonávať podľa individuálnej znášanlivosti. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje.

#### Pediatrická populácia

Yasnal Q-Tab sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

#### Spôsob podávania

Yasnal Q-Tab sa má užívať perorálne večer, krátko pred spaním.

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

Tableta sa má dať na jazyk a nechá sa pred prehltnutím rozpustiť. Prehltnúť sa môže s vodou alebo bez vody, podľa výberu pacienta.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť 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 so závažným stupňom Alzheimerovej demencie, pri iných typoch demencie alebo iných typoch poškodenia pamäti (napr. zníženie kognitívnych schopností súvisiace s vekom) sa neskúmalo.

#### *Anestéza*

Donepezil, ako inhibítor cholinesterázy, môže počas anestézy zosilniť svalovú relaxáciu navodenú sukcinylcholínom.

#### *Vplyv na kardiovaskulárny systém*

Inhibitory cholinesterázy môžu mať, z dôvodu svojho farmakologického účinku, vagotonický účinok na frekvenciu srdca (napr. bradykardia). Potenciál takéhoto účinku treba vziať do úvahy najmä u pacientov so syndrómom dysfunkcie sinoatriálneho uzla alebo pri iných poruchách supraventrikulárneho srdcového prevodu, ako sú sinoatriálna a atrioventrikulárna blokáda.

Boli hlásené synkopy a záchvaty. Pri vyšetrovaní takýchto pacientov sa má myslieť aj na 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 infarktom myokardu, bradyarytmiami) alebo poruchami elektrolytov (hypokalémiou, hypomagnezémiou). Môže sa vyžadovať klinické sledovanie (EKG).

#### *Vplyv na gastrointestinálny systém*

Pacienti so zvýšeným rizikom tvorby vredov, napr. pacienti s vredovou chorobou v anamnéze alebo pacienti súbežne užívajúci nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), majú byť prísne sledovaní, napriek tomu, že klinické skúšania s donepezílium-chloridom nepreukázali, v porovnaní s placebom, nárast výskytu peptických vredov ani gastrointestinálneho krvácania.

#### *Vplyv na urogenitálny systém*

Hoci sa to nezaznamenalo v klinických skúšaniach s donepezilom, cholinomimetiká môžu spôsobiť obštrukciu odtoku moču.

#### *Vplyv na nervový systém*

Záchvaty: Cholinomimetikám sa pripisuje určitý potenciál vyvolávať generalizované kŕče. Záchvatová aktivita však môže byť tiež prejavom Alzheimerovej choroby.

Cholinomimetiká môžu mať potenciál zhoršovať alebo vyvolávať extrapyramídové symptómy.

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

NMS, potenciálne život ohrozujúci stav charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, nestabilitou autonómneho nervového systému, zmenami vedomia a zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy v sére bol zaznamenaný veľmi zriedkavo v spojení s donepezilom, najmä u pacientov so súbežnou liečbou antipsychotikami. Ďalšími prejavmi môžu byť myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia prejavy a príznaky indikujúce NMS, alebo ak sa objaví nevysvetliteľne vysoká horúčka bez ďalších klinických príznakov NMS, liečba sa má ukončiť.

#### *Vplyv na pľúcny systém*

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

Yasnal Q-Tab sa nemá podávať súbežne s inými inhibítormi acetylcholinesterázy, agonistami a 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 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. Väčšina úmrtí u pacientov užívajúcich buď donepezílium-chlorid alebo placebo súvisela 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), prevyšovala mortalita v skupinách s placebom číselne mortalitu v skupinách s donepezílium-chloridom.

Yasnal Q-Tab obsahuje:

- *Aspartám (E951)*  
Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou (skratka PKU z anglického phenylketonuria).
- *Glukóza (dextróza)*  
Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.
- *Sacharóza*  
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Donepezílium-chlorid alebo jeho metabolity neinhibujú u ľudí metabolizmus teofylínu, warfarínu, cimetidínu alebo digoxínu. Súbežné užívanie cimetidínu alebo digoxínu nemá vplyv na metabolizmus donepezílium-chloridu. V štúdiách *in vitro* sa dokázalo, že na metabolizme donepezilu v pečeni sa zúčastňuje cytochróm P450 najmä izoenzým 3A4 a v malej miere tiež izoenzým 2D6. Štúdie liekových interakcií vykonané *in vitro* ukazujú, že ketokonazol a chinidín, inhibítory CYP3A4, respektíve 2D6 inhibujú metabolizmus donepezílium-chloridu. Preto tieto a iné inhibítory CYP3A4 ako itrakonazol a erytromycín, a inhibítory CYP2D6 ako fluoxetín môžu inhibovať metabolizmus donepezilu. V štúdiu na zdravých dobrovoľníkoch zvýšil ketokonazol priemerné hodnoty koncentrácie donepezilu o približne 30 %. Induktory enzýmov, ako rifampicín, fenytoín, karbamazepín a alkohol môžu znižovať hladinu donepezilu. Keďže rozsah inhibičného alebo indukčného pôsobenia nie je známy, takéto kombinácie liekov treba používať s opatrnosťou. Donepezílium-chlorid má potenciál interferovať s liekmi s anticholinergickou aktivitou. Tiež existuje možnosť synergickej aktivity so súbežnou liečbou, ktorá zahŕňa lieky ako sukcinylcholí, iné nervovosvalové blokátory alebo cholinergické agonisty alebo betablokátory, ktoré majú účinky na 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, pimozyd, ziprazidón)
- určité antibiotiká (napr. klaritromycín, erytromycín, levofloxacín, moxifloxacín).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Neexistujú adekvátne údaje o užívaní donepezilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok, ale preukázali perinatálnu a postnatálnu toxicitu (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Yasnal Q-Tab sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

### Dojčenie

Donepezil sa vylučuje do mlieka u potkanov. Nie je známe, či sa donepezílium-chlorid vylučuje do ľudského materského mlieka a neexistujú štúdie s dojčiacimi matkami. Preto ženy užívajúce donepezil nemajú 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 vozidlo a obsluhovať stroje.

Demencia môže narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo znížiť schopnosť obsluhovať stroje. Okrem toho môže donepezil spôsobiť únavu, závraty, svalové kŕče, najmä na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. Schopnosť pacientov naďalej viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať zložité stroje musí vždy pri liečbe donepezilom pravidelne posudzovať ošetrojúci lekár.

## 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 triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Nežiaduce účinky sú podľa frekvencie výskytu definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a 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** agitovanosť** agresívne správanie** abnormálne sny a nočné mory**				zvýšené libido, hypersexualita
<i>Poruchy nervového systému</i>		synkopa* závraty nespavosť	záchvaty	extrapyramídové symptómy	neuroleptický maligný syndróm	pleurotonus (Pisa syndróm)
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			bradykardia	sinoatriálna a atrioventrikulárna blokáda		polymorfná ventrikulárna tachykardia vrátane <i>torsade de pointes</i> predĺžený QT interval na elektrokardiograme

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka nauzea	vracanie abdominálne ťažkosti	gastrointest inálne krvácanie žalúdočné a dvanástni kové vredy, hypersekre cia slín			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				dysfunkcie pečene vrátane hepatitídy***		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		vyrážka svrbenie				
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		svalové kŕče			rabdom yolýza* ***	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		močová inkontinencia				
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	bolesť hlavy	únava bolesť				
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>			mierne zvýšenie sérovej koncentráci e svalovej kreatínkiná zy			
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		nehody vrátane pádov				

\* Pri vyšetrovaní pacientov kvôli synkope alebo záchvatom treba myslieť aj na možnosť srdcovej blokády alebo dlhšej 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 vysadenie 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

Odhadovaná priemerná letálna dávka donepezílium-chloridu po podaní jednorazovej perorálnej dávky myšiam a potkanom je 45 mg/kg a 32 mg/kg, alebo približne 225-násobok a 160-násobok maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí, ktorá je 10 mg denne. Na zvieratách boli pozorované prejavy cholinergnej stimulácie závislé od dávky a zahŕňali zníženú spontánnu pohyblivosť, polohu na bruchu, tackavú chôdzu, slzenie, klonické kŕče, oslabené dýchanie, slinenie, miózu, fascikulácie a zníženie teploty povrchu tela.

Predávkovanie inhibítormi cholinesterázy môže vyústiť do cholinergickej krízy charakterizovanej závažnou nauzeou, vracaním, slinením, potením, bradykardiou, hypotenziou, oslabeným dýchaním, kolapsom a kŕčami. Môže dôjsť k zvýšenej svalovej slabosti, čo môže mať za následok smrť, ak sú postihnuté dýchacie svaly.

### Liečba

Je potrebné zabezpečiť všeobecné podporné opatrenia. Ako antidotum pri predávkovaní Yasnalom Q-Tab možno použiť terciárne anticholinergiká ako atropín. Odporúča sa intravenózne atropínsulfát titrovaný do nástupu účinku: počiatočná dávka 1 až 2 mg podaná intravenózne s následnými dávkami na základe klinickej odpovede. Boli zaznamenané atypické odpovede krvného tlaku a srdcovej frekvencie pri iných cholinomimetikách ak boli podané súbežne s kvartérnymi anticholinergikami ako glykopyrolát. Nie je známe, či sa donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity dajú 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 ako 1000-krát silnejším inhibítorom tohto enzýmu ako butyrylcholinesterázy, enzýmu, ktorý sa vyskytuje najmä mimo centrálnej nervovej sústavy.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Alzheimerova demencia:

U pacientov s Alzheimerovou demenciou, ktorí sa zúčastnili klinických skúšok, podávanie jednotlivých denných dávok donepezilu 5 mg alebo 10 mg spôsobilo ustálenú inhibíciu aktivity acetylcholinesterázy (meranú v membránach erytrocytov) 63,6 % respektíve 77,3 %, merané po užití dávky. Ukázalo sa, že inhibícia acetylcholinesterázy (AChE) donepezílium-chloridom v červených krvinkách zodpovedá zmenám v ADAS-Cog, citlivej škále, ktorá skúma vybrané aspekty vedomia. Nebol skúmaný potenciál donepezílium-chloridu ovplyvniť priebeh základnej neuropatológie. Preto nemôžeme posúdiť, či má donepezil nejaký vplyv na progres ochorenia.

Účinnosť liečby Alzheimerovej demencie donepezilom bola skúmaná v štyroch placebom kontrolovaných štúdiách, 2 štúdie trvali 6 mesiacov a 2 trvali 1 rok.

Na záver liečby s donepezilom v 6-mesačnej klinickej štúdií bola vykonaná analýza s použitím kombinácie troch kritérií účinnosti: ADAS-Cog (meranie kognitívneho výkonu), hodnotiaci rozhovor lekára s ošetrovateľom o zmene stavu pacienta CIBIC + (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) (hodnotenie celkovej funkcie) a hodnotenie subškálou aktivít každodenného života podľa klinickej stupnice hodnotiacej demenciu (Activities of Daily Living

Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) (hodnotenie schopností v oblasti spoločenských záležitostí, domácej aktivity, záľub a osobnej starostlivosti).

Pacienti, ktorí splnili kritériá uvedené nižšie, boli považovaní za pacientov reagujúcich na liečbu.

Odpoveď =

- Zlepšenie ADAS-Cog o minimálne 4 body
- Žiadne zhoršenie CIBIC +
- Žiadne zhoršenie na stupnici činností každodenného života v rámci klinickej stupnice hodnotiacej demenciu (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale)

	odpoveď v %	
	Celková liečená populácia n = 365	Hodnotiteľná populácia n = 352
Skupina s placebom	10 %	10 %
Skupina s 5 mg donepezilu	18 %*	18 %*
Skupina s 10 mg donepezilu	21 %*	22 %**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Donepezil spôsobil štatisticky významné, od dávky závislé, zvýšenie percenta pacientov, ktorí boli hodnotení ako jedinci reagujúcich na liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú približne 3 až 4 hodiny po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou rastú úmerne k veľkosti dávky. Terminálny dispozičný polčas je približne 70 hodín, takže podanie viacerých jednotlivých denných dávok vedie k postupného dosiahnutiu rovnovážneho stavu. Približný rovnovážny stav sa dosahuje do 3 týždňov po začatí liečby. Po dosiahnutí rovnovážneho stavu vykazujú plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu a súvisiaca farmakodynamická aktivita malú variabilitu počas dňa.

Príjem potravy neovplyvňoval absorpciu donepezílium-chloridu.

### Distribúcia

Donepezílium-chlorid sa približne v 95 % viaže na plazmatické bielkoviny u ľudí. Väzba aktívneho metabolitu 6-O-desmetyldonepezil hydrochloridu na plazmatické bielkoviny nie je známa. Distribúcia donepezílium-chloridu do rôznych tkanív tela nebola definitívne preskúmaná. Avšak v štúdií hmotnostnej rovnováhy („mass balance study“), vykonanej na zdravých mužoch, zostalo nevytlúčenej 28 % značenej látky po 240 hodinách, po podaní jednotlivkej dávky 5 mg donepezílium-chloridu označeného s <sup>14</sup>C približne. Toto naznačuje, že donepezílium-chlorid a/alebo jeho metabolity môžu pretrvať v tele dlhšie ako 10 dní.

### Biotransformácia/Eliminácia

Donepezílium-chlorid sa vylučuje nezmenený močom a je aj metabolizovaný systémom cytochrómu P450 na viaceré metabolity, z ktorých nie všetky boli identifikované. Následne po podaní jednorazovej dávky 5 mg donepezílium-chloridu značeného s <sup>14</sup>C, bola rádioaktívna v plazme, vyjadrená ako percento z podanej dávky, prítomná primárne ako nezmenený donepezílium-chlorid (30 %), 6-O-desmetyl donepezílium-chlorid (11 % - jediný metabolit, ktorý vykazuje aktivitu podobnú donepezil hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyl donepezil (7 %) a glukuronidový konjugát 5-O-desmetyl donepezilu (3 %). Približne 57 % celkovej podanej rádioaktivity sa vylúčilo močom (17 % ako nezmenený donepezil) a 14,5 % sa vylúčilo stolicou, čo naznačuje, že biotransformácia a vylučovanie močom sú primárnymi cestami eliminácie. Nie sú žiadne dôkazy naznačujúce enterohepatálnu recirkuláciu donepezílium-chloridu a/alebo ktoréhokoľvek z jeho metabolitov.

Plazmatické koncentrácie donepezilu sa znižujú s polčasom približne 70 hodín.



### Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie, rasa a fajčenie v anamnéze nemajú klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie donepezílium-chloridu. Farmakokinetika donepezílium-chloridu sa formálne neskúmala u zdravých starších jedincov alebo u pacientov s Alzheimerovou demenciou alebo vaskulárnou demenciou. Avšak priemerné plazmatické koncentrácie u pacientov sa približne zhodovali s tými, ktoré boli zaznamenané u mladých zdravých dobrovoľníkov.

### Porucha funkcie pečene

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Rozsiahle testovania na pokusných zvieratách preukázali, že táto látka spôsobuje málo iných účinkov, ako sú želané farmakologické účinky zodpovedajúce jeho pôsobeniu ako cholinergného stimulátora (pozri časť 4.9). Donepezil nie je mutagénny v mutačných testoch v bakteriálnych a cicavčích bunkách. Boli pozorované niektoré klastogénne účinky *in vitro* pri koncentráciách zreteľne toxických pre bunky a pri 3 000-násobne vyššej koncentrácii ako je plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave. Na mikronukleárnom modeli u myši neboli *in vivo* pozorované žiadne klastogénne alebo iné genotoxické účinky. Nebol zaznamenaný žiaden dôkaz o onkogénnom potenciáli v štúdiách dlhodobej karcinogenity na potkanoch alebo myšiach.

Donepezílium-chlorid nemal účinok na plodnosť potkanov a nebol teratogénny u potkanov a u králikov, ale mal mierny účinok na počet mŕtvro narodených mláďat a prežívanie mláďat krátko po narodení, ak bol podaný gravidným potkanom v dávke 50-krát vyššej ako je stanovená dávka pre ľudí (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol (E421)  
mikrokryštalická celulóza  
čiasťočne substituovaná hydroxypropylcelulóza  
banánová príchuť (maltodextrín, dextróza, sacharóza a arabská guma)  
aspartám (E951)  
kremičitan vápenatý  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

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

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

Blistre (OPA/Alu/PVC film a odnímateľná PET/Alu fólia) s 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 orodispergovateľnými tabletami v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Yasnal Q-Tab 5 mg: 06/0083/11-S

Yasnal Q-Tab 10 mg: 06/0084/11-S

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

Dátum prvej registrácie: 9. november 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. september 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)).