

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Yasnal Q-Tab 5 mg raspadljive tablete za usta
Yasnal Q-Tab 10 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 5 mg ili 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

	5 mg raspadljive tablete za usta	10 mg raspadljive tablete za usta
Aspartam (E951)	0,75 mg	1,50 mg
Glukoza	0,30 mg	0,60 mg
Saharoza	0,25 mg	0,50 mg
Sorbitol (E420)	0,02 mg	0,04 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

5 mg raspadljive tablete za usta: bijele, okrugle raspadljive tablete za usta, s kosim rubovima, promjera 5,5 mm.

10 mg raspadljive tablete za usta: bijele, okrugle raspadljive tablete za usta, s kosim rubovima, promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Yasnal Q-Tab je indiciran za simptomatsko liječenje blage do umjereno teške Alzheimerove demencije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli/starije osobe:

Liječenje počinje s dozom od 5 mg/dan (jednom dnevno). Dozu od 5 mg/dan potrebno je primjenjivati najmanje mjesec dana da bi se mogli procijeniti najraniji klinički odgovori na liječenje te da se omogući postizanje stabilnih koncentracija donepezila. Nakon jednog mjeseca kliničke procjene liječenja s 5 mg/dan, doza donepezilklorida se može povisiti na 10 mg/dan (jednom dnevno). Maksimalna preporučena dnevna doza je 10 mg. Doze više od 10 mg/dan nisu proučavane u kliničkim ispitivanjima.

Liječenje se mora započeti i biti pod nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Alzheimerove demencije. Dijagnozu je potrebno postaviti prema prihvaćenim smjernicama (npr. DSM IV, ICD 10). Terapija donepezilom se smije započeti samo ako postoji osoba koja će redovito pratiti

H A L M E D
17 - 01 - 2023
ODOBRENO

bolesnikovo uzimanje lijeka. Terapija održavanja može se nastaviti dokle god postoji terapijska korist za bolesnika. Stoga je potrebno redovito ocjenjivati kliničku korist donepezila. Kad više ne postoji dokaz terapijskog učinka potrebno je razmotriti prekid liječenja. Individualni odgovor pojedinca na donepezil ne može se predvidjeti.

Po prekidu liječenja primijećeno je postupno smanjenje korisnih učinaka donepezila.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sličan se režim doziranja može primijeniti i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega jer to nema utjecaja na klirens donepezila.

Zbog moguće povećane izloženosti kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.), povećanje doze mora se provoditi prema individualnoj podnošljivosti lijeka. Ne postoje podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Donepezil se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Yasnal Q-Tab se treba uzimati peroralno, navečer, prije spavanja.

U slučaju poremećaja spavanja, uključujući neuobičajene snove, noćne more ili nesanicu (vidjeti dio 4.8.), može se razmotriti uzimanje lijeka Yasnal Q-Tab ujutro.

Tabletu treba staviti na jezik i pričekati da se otopi prije gutanja sa ili bez vode, prema želji bolesnika.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivosti na djelatnu tvar, derivate piperidina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije istražena primjena donepezila u bolesnika s teškom Alzheimerovom demencijom, drugim tipovima demencije ili drugim vrstama oštećenja pamćenja (npr. smanjenom kognitivnom funkcijom vezanom uz životnu dob).

Anestezija: Tijekom opće anestezije donepezil, kao inhibitor kolinesteraze, vjerojatno će pojačati sukcinilkolinom izazvanu mišićnu opuštenost za vrijeme anestezije.

Kardiovaskularna stanja: Zbog svog farmakološkog djelovanja, inhibitori kolinesteraze mogu imati vagotonične učinke na frekvenciju srca (npr. bradikardija). Mogućnost takvog učinka može biti osobito važna u bolesnika sa "sindromom bolesnog sinusa" ili drugim supraventrikularnim poremećajima provođenja, kao što su sinus-atrijski ili atrioventrikularni blok.

Zabilježene su sinkope i napadaji. U praćenju takvih bolesnika treba uzeti u obzir mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su prijave produljenja QTc intervala i *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). Savjetuje se oprez u bolesnika s produljenjem QTc intervala u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, u bolesnika liječenih lijekovima koji utječu na QTc interval ili u bolesnika s otprije postojećom značajnom bolešću srca (npr. nekompenzirano zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, bradiaritmije) ili poremećajima elektrolita (hipokalijemija, hipomagnezijemija). Može biti potrebno kliničko praćenje (EKG).

Gastrointestinalna stanja: U bolesnika s povećanim rizikom pojave čireva, npr. onih koji su imali čir ili onih koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-e), treba pratiti simptome. Ipak,

H A L M E D
17 - 01 - 2023
ODOBRENO

klinička ispitivanja s donepezilkloridom nisu pokazala povećanje, u odnosu na placebo, u učestalosti pojave peptične ulkusne bolesti ili gastrointestinalnog krvarenja.

Genitourinarna stanja: Premda nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima donepezila, kolinomimetici mogu uzrokovati opstrukciju na izlazu mokraćnog mjehura.

Neurološka stanja: Konvulzije: vjeruje se da kolinomimetici mogu uzrokovati generalizirane konvulzije. Ipak, konvulzije također mogu biti i manifestacija Alzheimerove bolesti.

Kolinomimetici mogu pogoršati ili izazvati ekstrapiramidalne simptome.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS): NMS, potencijalno po život opasno stanje koje obilježavaju hipertermija, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog živčanog sustava, promijenjena razina svijesti te povišene razine kreatin fosfokinaze u serumu, prijavljena je vrlo rijetko povezana s primjenom donepezila, posebice u bolesnika koji su istodobno liječeni antipsihoticima. Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Pojave li se u bolesnika znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili je prisutna neobjašnjiva visoka temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, liječenje se mora prekinuti.

Stanja vezana uz pluća: Zbog njihova kolinomimetičkog djelovanja, inhibitore kolinesteraze je potrebno pažljivo propisivati bolesnicima s astmom ili opstruktivnom bolesti pluća u anamnezi.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu donepezila s drugim inhibitorima acetilkolinesteraze, agonistima ili antagonistima kolinergičkog sustava.

Teško oštećenje funkcije jetre: Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Smrtnost u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije:

Provedena su tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci koja su proučavala pojedince koji su ispunjavali NINDS-AIREN kriterije za vjerojatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). NINDS-AIREN kriteriji osmišljeni su da bi identificirali bolesnike za čiju se demenciju čini da je uzrokovana isključivo vaskularnim uzrocima te da bi se isključilo bolesnike s Alzheimerovom bolesti.

U prvom ispitivanju stope smrtnosti bile su 2/198 (1,0%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg, 5/206 (2,4%) pri primjeni donepezilklorida od 10 mg, te 7/199 (3,5%) uz placebo.

U drugom ispitivanju stope smrtnosti bile su 4/208 (1,9%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg, 3/215 (1,4%) pri primjeni donepezilklorida od 10 mg, te 1/193 (0,5%) uz placebo.

U trećem ispitivanju, stope smrtnosti bile su 11/648 (1,7%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg te 0/326 (0%) uz placebo.

Stopa smrtnosti za tri VaD ispitivanja kombiniranih u skupini koja je primala donepezilklorid (1,7%) bila je numerički viša nego u placebo skupini (1,1%), međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. Većina smrtnih ishoda bolesnika koji su uzimali donepezilklorid ili placebo nastupila je zbog raznih vaskularnih uzroka, koji se mogu očekivati u ovoj starijoj populaciji s postojećom vaskularnom bolesti. Analiza svih ozbiljnih vaskularnih događaja bez ili sa smrtnim ishodom nije pokazala razliku u učestalosti njihove pojave između skupine koja je uzimala donepezil u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo.

U združenoj analizi ispitivanja Alzheimerove bolesti (n=4146) te združenoj analizi tih ispitivanja s ispitivanjima drugih demencija, uključujući vaskularnu demenciju (ukupni n=6888), stopa smrtnosti u placebo skupinama numerički je bila veća nego u skupinama koje su uzimale donepezil.

Aspartam

Yasnal Q-Tab sadrži aspartam (E951). Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan za bolesnike koji boluju od fenilketonurije. Ovaj lijek se mora koristiti s oprezom u bolesnika s fenilketonurijom.

Glukoza

Yasnal Q-Tab sadrži glukoza. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Saharoza

Yasnal Q-Tab sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol

Yasnal Q-Tab sadrži sorbitol (E420). Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Donepezil i/ili bilo koji od njegovih metabolita ne inhibiraju metabolizam teofilina, varfarina, cimetidina ili digoksina u ljudi. Istodobna primjena digoksina ili cimetidina ne utječe na metabolizam donepezila. *In vitro* ispitivanja su pokazala da su citokrom P450 izoenzimi 3A4 i u manjoj mjeri 2D6 uključeni u metabolizam donepezila. *In vitro* ispitivanja interakcija lijekova pokazala su da su ketokonazol i kinidin, inhibitori CYP3A4 odnosno 2D6, inhibirali metabolizam donepezila. Stoga ovi i ostali CYP3A4 inhibitori, kao što su itraconazol i eritromicin te CYP2D6 inhibitori, poput fluoksetina, mogu inhibirati metabolizam donepezila. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, ketokonazol je povećao srednje koncentracije donepezila za otprilike 30%. Induktori enzima, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin i alkohol mogu sniziti razine donepezila. Kako je jačina inhibicijskog ili induksijskog učinka nepoznata, takve se kombinacije lijekova trebaju primjenjivati s oprezom. Donepezil može ometati djelovanje lijekova koji imaju antikolinergičko djelovanje. Postoji i mogućnost sinergističkog djelovanja pri istodobnom liječenju s lijekovima kao što su suksinilkolin, ostale neuromuskularne blokirajuće tvari ili kolinergički agonisti ili beta blokatori koji utječu na srčano provođenje.

Za donepezil su prijavljeni slučajevi produljenja QTc intervala i *torsade de pointes*. Savjetuje se oprez kada se donepezil primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval, a možda će biti potrebno i kliničko praćenje (EKG). Primjeri uključuju:

- antiaritmike I.a skupine (npr. kinidin)
- antiaritmike III. skupine (npr. amiodaron, sotalol)
- određene antidepressive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- određene antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni donepezila u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak, ali su pokazala perinatalnu i postnatalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Donepezil se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako nije neophodno.

Dojenje:

Donepezil se izlučuje u mlijeku ženki štakora. Nije poznato izlučuje li se donepezil u humanom mlijeku i ne postoje ispitivanja provedena u dojilja. Stoga žene koje uzimaju donepezil ne smiju dojiti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Donepezil malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Demencija može uzrokovati oslabljenu sposobnost upravljanja vozilima ili utjecati na sposobnost rada sa strojevima. Nadalje, donepezil može izazvati umor, omaglicu i grčeve u mišićima, uglavnom na početku liječenja ili pri povećanju doze. Odgovorni liječnik mora redovito procjenjivati sposobnost

bolesnika koji uzimaju donepezil, mogu li nastaviti upravljati vozilima ili raditi sa složenim strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave su proljev, grčevi u mišićima, umor, mučnina, povraćanje i nesаница.

Nuspojave zabilježene kod više od pojedinog slučaja navedene su dolje, prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($> 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Infekcije i infestacije</i>		Obična prehlada				
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Anoreksija				
<i>Psihijatrijski i poremećaji</i>		Halucinacije** Agitacija** Agresivno ponašanje** Abnormalni snovi i noćne more**				povećan libido, hiperseksualnost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Sinkopa* Omaglica Nesаница	Konvulzije*	Ekstrapiramidni simptomi	Neuroleptički maligni sindrom	pleurotonus (Pisa sindrom)
<i>Srčani poremećaji</i>			Bradikardija	Sinusatrijski blok Atrioventrikularni blok		Polimorfna ventrikularna tahikardija, uključujući <i>torsade de pointes</i> , produljen QT interval na elektrokardiogramu
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Proljev Mučnina	Povraćanje Smetnje u abdomenu	Gastrointestinalno krvarenje Ulkus želuca i dvanaesnika Hipersalivacija			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Poremećaj funkcije jetre uključujući hepatitis***		

H A L M E D
17 - 01 - 2023
ODOBRENO

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip Svrbež				
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Grčevi mišića			Rabdomioliza****	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Urinarna inkontinencija				
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Glavobolja	Umor Bol				
<i>Pretrage</i>			Blagi porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu			
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		Nezgode, uključujući padove				

* Prilikom praćenja bolesnika radi sinkope ili konvulzija potrebno je uzeti u obzir mogućnost srčanog bloka ili dugih sinusnih pauza (vidjeti dio 4.4.).

** U zabilježenim slučajevima halucinacije, abnormalni snovi i noćne more, agitacije i agresivno ponašanje su se povukli nakon smanjenja doze ili prekida liječenja.

*** U slučajevima neobjašnjene poremećaja funkcije jetre, treba razmotriti ukidanje donepezila.

**** Prijavljeno je da rabdomioliza nastupa neovisno o neuroleptičkom malignom sindromu te je usko vremenski povezana s početkom liječenja donepezilom ili povećanjem doze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Procijenjeni medijan letalne doze donepezilklorida nakon primjene jedne peroralne doze u miševa i štakora je 45 odnosno 32 mg/kg ili otprilike 225 odnosno 160 puta viša doza od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg na dan. O visini doze ovisni znakovi kolinergične stimulacije su primijećeni u životinja, a uključuju smanjeno spontano kretanje, inklinirajuću poziciju, teturanje, suženje, kloničke konvulzije, respiratornu depresiju, salivaciju, miozu, fascikulaciju te nižu temperaturu površine tijela.

Preoziranje inhibitorima kolinesteraze može dovesti do kolinergičke krize koju karakterizira teška mučnina, povraćanje, salivacija, znojenje, bradikardija, hipotenzija, respiratorna depresija, kolaps i konvulzije. Moguća je povećana slabost mišića koja može rezultirati smrtnim ishodom ako su zahvaćeni respiratorni mišići.

Postupanje/upravljanje preoziranjem

Kao i u svakom slučaju preoziranja, treba provoditi opće suportivne mjere. Tercijarni antikolinergici poput atropina mogu se koristiti kao antidoti kod preoziranja donepezilom. Preporučuje se intravenski primijeniti atropinsulfat titriran dok ne postigne učinak: početna doza je 1,0 do 2,0 mg i.v., dok su sljedeće doze ovisne o kliničkom odgovoru. Atipične reakcije krvnog tlaka i srčane frekvencije zabilježene su s ostalim kolinomimeticima primjenjivanim istodobno s kvaternarnim antikolinergicima kao što je glikopirilat. Nije poznato mogu li se donepezilklorid i/ili njegovi metaboliti odstraniti dijalizom (hemodijalizom, peritonealnom dijalizom ili hemofiltracijom).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; Lijekovi protiv demencije.
ATK oznaka: N06DA02

Mehanizam djelovanja

Donepezil je specifičan i reverzibilan inhibitor acetilkolinesteraze, dominantne kolinesteraze u mozgu. Donepezil je *in vitro* više od 1000 puta snažniji inhibitor tog enzima nego butirilkolinesteraze, enzima koji je prisutan uglavnom izvan središnjeg živčanog sustava.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Alzheimerova demencija

U bolesnika s Alzheimerovom demencijom koji su sudjelovali u kliničkim pokusima, donepezil primijenjen u dozi od 5 mg odnosno 10 mg jednom dnevno, ravnomjerno je inhibirao učinak acetilkolinesteraze mjeren na staničnoj membrani eritrocita za 63,6% odnosno 77,3%. Pokazano je da se inhibicija acetilkolinesteraze korištenjem donepezilklorida u eritrocitima podudara s promjenama na ADAS (ADAS-cog: od engl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognition*) ljestvici, osjetljivoj metodi procjene spoznajne funkcije. Utjecaj donepezila na osnovne neuropatološke mehanizme još uvijek nije poznat pa zbog toga nije moguće ni procijeniti ima li ikakav utjecaj na napredovanje bolesti.

Učinkovitost liječenja Alzheimerove demencije donepezilom testirana je u četiri placebom kontrolirana ispitivanja, 2 ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci te 2 ispitivanja u trajanju od godinu dana.

U šestomjesečnom kliničkom ispitivanju, po završetku liječenja donepezilom napravljena je analiza korištenjem kombinacije tri kriterija učinkovitosti: ADAS-Cog (mjera kognitivnog funkcionalnog stanja), dojma promjene temeljenog na razgovoru s kliničarom uz doprinos njegovatelja (CIBIC, mjera cjelovite funkcije) i podljestvice dnevnih aktivnosti u ljestvici za mjerenje kliničke demencije (mjera sposobnosti u poslovima zajednice, domu, hobijima i osobnoj njezi).

Bolesnike koji su zadovoljili niže navedene kriterije smatralo se da su odgovorili na terapiju.

Odgovor = Poboljšanje na ADAS-Cog ljestvici za najmanje 4 boda

Bez pogoršanja u CIBIC +

Bez pogoršanja u podljestvici dnevnih aktivnosti u ljestvici za mjerenje kliničke demencije

% odgovora	
Populacija koju se	Procjenjiva populacija

H A L M E D
17 - 01 - 2023
O D O B R E N O

	namjerava liječiti	
	n=365	n=352
Placebo skupina	10%	10%
Donepezil 5-mg skupina	18%*	18%*
Donepezil 10-mg skupina	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezil je proizveo, u ovisnosti o dozi, statistički značajno povećanje postotka bolesnika za koje je procijenjeno da su reagirali na terapiju.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalne razine u plazmi postižu se otprilike 3 do 4 sata nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi i površina ispod krivulje povećavaju se razmjerno s dozom. Poluvrijeme eliminacije je približno 70 sati te tako primjena višestrukih doza jednom na dan rezultira u postupnom približavanju stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se u roku od oko 3 tjedna od početka terapije. Jednom kada se postigne stanje dinamičke ravnoteže, koncentracije donepezila u plazmi i s tim povezana farmakodinamička aktivnost pokazuju vrlo malu varijabilnost tijekom dana. Hrana ne utječe na apsorpciju donepezila.

Distribucija

Oko 95% donepezila se veže na ljudske proteine u plazmi. Nije poznato vezanje aktivnog metabolita 6-O-dezmetildonepezila za proteine plazme. Raspodjela donepezila u različitim tkivima tijela nije dostatno ispitana. Međutim, u „mass balance“ ispitivanju provedenom u zdravih muškaraca, 240 sati nakon primjene pojedinačne doze od 5 mg ¹⁴C-obilježenog donepezilklorida, otprilike 28% označenog donepezila nije bilo izgubljeno. Ovo upućuje na to da donepezil i/ili njegovi metaboliti mogu ostati u tijelu više od 10 dana.

Biotransformacija /Izlučivanje

Donepezil se nepromijenjen izlučuje urinom te metabolizira putem sustava citokroma P450 na mnoge metabolite, od kojih nisu svi identificirani. Nakon primjene pojedinačne doze ¹⁴C-označenog donepezilklorida od 5 mg, radioaktivnost plazme, izražena kao postotak primijenjene doze, bila je prisutna prvenstveno u obliku nepromijenjenog donepezila (30%), 6-O-dezmetil donepezila (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnost sličnu aktivnosti donepezila), donepezil-cis-N-oksida (9%), 5-O-dezmetil donepezila (7%) te glukuronidnog konjugata 5-O-dezmetil donepezila (3%). Oko 57% od ukupno primijenjenog radioaktivnog dijela izmjereno je u urinu (17% u obliku nepromijenjenog donepezila), a 14,5% je izmjereno u stolici, što upućuje da su biotransformacija i izlučivanje urinom primarni putevi eliminacije. Nema dokaza koji bi upućivali na enterohepatičku recirkulaciju donepezila i/ili bilo kojeg njegovog metabolita.

Koncentracije donepezila u plazmi se smanjuju s poluvremenom eliminacije od otprilike 70 sati.

Ostale posebne populacije

Spol, rasa i podaci o pušenju u anamnezi nemaju klinički značajnog utjecaja na koncentraciju donepezila u plazmi. Farmakokinetika donepezila nije dostatno ispitana u zdravih starijih ispitanika ili u bolesnika koji imaju Alzheimerovu bolest ili vaskularnu demenciju. Ipak, srednja koncentracija u plazmi bolesnika odgovara onoj u mladih zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali su povećane koncentracije donepezila u stanju dinamičke ravnoteže; srednju AUC za 48% i srednju C_{max} za 39% (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opsežno ispitivanje na životinjama pokazalo je da ovaj spoj uzrokuje nekoliko učinaka drugačijih od poznatih farmakoloških učinaka, a koji su u skladu s njegovim djelovanjem kolinergičnog stimulatora (vidjeti dio 4.9.). Donepezil nije pokazao mutagenost u testovima mutacija stanica bakterija i sisavaca. Neki klastogeni učinci primijećeni su *in vitro* pri koncentracijama koje su toksične za stanice i više od 3000 puta veće od koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu uočeni klastogeni ili ostali genotoksični učinci na *in vivo* modelu mišjeg mikronukleusa. U ispitivanjima dugoročne kancerogenosti nije uočen onkogeni potencijal ni u štakora ni u miševa.

Donepezilklorid nije imao učinak na plodnost štakora i nije bilo dokaza teratogenosti ni u štakora ni u kunića, ali je imao neznatan učinak na mrtvorodenost i perinatalno preživljavanje mladunčadi kod primjene u skotnih ženki štakora u dozi koja je 50 puta veća od one koja se primjenjuje u ljudi (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Celuloza, mikrokristalična
Hidroksiopropilceluloza, nisko supstituirana
Maltodekstrin
Glukoza
Saharoza
Arapska guma
Sorbitol (E420)
Aroma, banana
Aspartam (E951)
Kalcijev silikat
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC film i PET/Al odvojiva folija): 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 raspadljivih tableta za usta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Yasnal Q-Tab 5 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-962945739

Yasnal Q-Tab 10 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-700070026

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27.07.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.10.2022.