

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Yasnal 5 mg filmom obložene tablete
Yasnal 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yasnal 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg donepezilklorida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 79,8 mg laktoze.

Yasnal 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg donepezilklorida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 159,6 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Yasnal 5 mg filmom obložene tablete: bijelo do gotovo bijele boje, okrugle, bikonvesne, promjera 5 mm.

Yasnal 10 mg filmom obložene tablete: žuto-smeđe boje, okrugle, binkovesne, promjera 8,9-9,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli/Osobe starije životne dobi

Početna doza je 5 mg donepezilklorida dnevno (u jednoj dozi), uzeta peroralno navečer prije spavanja. Dozu od 5 mg dnevno potrebno je primjenjivati najmanje mjesec dana da bi se postigla koncentracija donepezilklorida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže te procijenili učinci liječenja. Nakon kliničke procjene jednomjesečnog uspjeha liječenja dozom od 5 mg donepezilklorida dnevno, dnevna se doza može povećati na 10 mg donepezilklorida (jedanput dnevno).

Najveća preporučena dnevna doza je 10 mg.

Doze više od 10 mg/dan nisu ispitivane 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 donepezilkloridom se smije započeti samo ako postoji osoba koja će redovito nadzirati bolesnikovo uzimanje lijeka. Terapija održavanja može se nastaviti dokle god postoji terapijska korist za bolesnika. Stoga je potrebno redovito ocjenjivati kliničku korist primjene donepezilklorida. Kad više ne postoji terapijski učinak potrebno je razmotriti prekid liječenja.

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

Individualni odgovor pojedinca na donepezilklorid ne može se predvidjeti.

Nakon prekida liječenja primijećeno je postupno smanjenje korisnih učinaka lijeka Yasnal.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Doziranje slično gore navedenom može se primijeniti i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega jer to nema utjecaja na klirens donepezilklorida.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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 o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Yasnal se uzima 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 ujutro.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost 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 ispitivana primjena donepezilklorida u bolesnika s teškom Alzheimerovom demencijom, drugim oblicima demencije ili drugim vrstama oštećenja pamćenja (npr. smanjenom kognitivnim funkcijom vezanom uz životnu dob).

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

Kardiovaskularna stanja: Yasnal, kao i svi ostali inhibitori kolinesteraze, može imati vagotonični učinak na frekvenciju srca (npr. bradikardija). Zbog toga treba biti oprezan tijekom liječenja bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora, teškom aritmijom i supraventrikularnim poremećajima provođenja srčanog ritma (sinus-atrijski ili atrioventrikularni blok).

Zabilježeni su slučajevi sinkope i napadaji. U praćenju takvih bolesnika potrebno je 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. nekompensirano 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 ulkusa, npr. bolesnici s ulkusnom bolesti u anamnezi ili bolesnici koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-e) potreban je dodatni nadzor iako klinička ispitivanja donepezilklorida nisu pokazala povećanu pojavnost peptičkog ulkusa ili krvarenja iz probavnog sustava.

Genitourinarna stanja: Premda nije primijećeno u kliničkim ispitivanjima donepezilklorida,

kolinomimetici mogu uzrokovati opstrukciju istjecanja iz mokraćnog mjehura.

Neurološka stanja: 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 donepezilklorida, posebice u bolesnika koji su istodobno liječeni antipsihoticima. Dodatni znakovi mogu uključivati mioglobunuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Neuroleptički maligni sindrom zabilježen je vrlo rijetko povezan uz primjenu donepezilklorida, osobito u bolesnika koji istodobno uzimaju antipsihotike.

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 kolinomimetičkog djelovanja, inhibitore kolinesteraze potrebno je pažljivo propisivati bolesnicima s astmom ili opstruktivnom bolesti pluća u anamnezi.

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

Teško oštećenje funkcije jetre: Nema podataka o primjeni donepezilklorida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Smrtnost u kliničkim ispitivanjima vaskularne demencije

Provedena su tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci u kojima su proučavani pojedinci koji su ispunjavali NINDS-AIREN kriterije za vjerojatnu ili moguću vaskularnu demenciju (VaD). NINDS-AIREN kriteriji namijenjeni su identifikaciji bolesnika čija je demencija uzrokovana isključivo vaskularnim uzrocima te isključivanju bolesnika s Alzheimerovom bolesti.

U prvom ispitivanju, stopa smrtnosti iznosila je 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, stopa smrtnosti iznosila je 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, stopa smrtnosti iznosila je 11/648 (1,7%) pri primjeni donepezilklorida od 5 mg te 0/326 (0%) uz placebo.

Kombinirana stopa smrtnosti u ova tri VaD ispitivanja u skupini liječenoj donepezilkloridom (1,7%) bila je brojčano veća nego u placebo skupini (1,1%), međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. Većina smrtnih ishoda u bolesnika koji su primali donepezilklorid ili placebo nastala je kao rezultat raznih vaskularnih uzroka koji se mogu očekivati u ovoj starijoj populaciji s prisutnim priležećim vaskularnim bolestima. Analiza svih ozbiljnih ishoda vaskularnih događaja (s fatalnim ishodom ili ne) nije pokazala razliku u učestalosti njihovog pojavljivanja u skupini liječenoj donepezilkloridom u odnosu na placebo.

U provedenim ispitivanjima u bolesnika sa Alzheimerovom bolesti (n=4146) i tijekom usporedbe s drugim ispitivanjima u demenciji, uključujući i ispitivanja vaskularne demencije (n=6888), stopa smrtnosti u skupinama koje su primale placebo brojčano je premašila smrtnost od one u skupinama na donepezilkloridu.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Yasnal sadrži laktazu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Donepezilklorid 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 donepezilklorida.

In vitro ispitivanja su pokazala da su citokrom P450 izoenzimi 3A4 i u manjoj mjeri 2D6 uključeni u metabolizam donepezilklorida. *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 itakonazol i eritromicin te CYP2D6 inhibitori, poput fluoksetina, mogu inhibirati metabolizam donepezilklorida. 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 smanjiti razine donepezilklorida. Kako je jačina inhibicijskog ili induksijskog učinka nepoznata, takve je kombinacije lijekova potrebno primjenjivati s oprezom.

Donepezilklorid može ometati djelovanje lijekova koji imaju antikolinergičko djelovanje. Postoji i mogućnost sinergističnog 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 antidepresive (npr. citalopram, escitalopram, amitriptilin)
- druge antipsihotike (npr. derivate fenotiazina, sertindol, pimoqid, ziprasidon)
- određene antibiotike (npr. klaritromicin, eritromicin, levofloksacin, moksifloksacin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi donepezilklorida 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.

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

Dojenje

Donepezil se izlučuje u mlijeku ženki štakora. Nije poznato izlučuje li se donepezilklorid u humanom mlijeku i ne postoje ispitivanja na dojiljama. Stoga žene koje uzimaju donepezilklorid 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, donepezilklorid može izazvati umor, omaglicu i grčeve u mišićima, uglavnom na početku liječenja ili pri povećanju doze. Nadležan liječnik mora redovito procjenjivati sposobnost bolesnika koji uzimaju donepezilklorid za nastavak upravljanja vozilima ili rada sa složenim strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave donepezilklorida 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).

	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 poremećaji</i>		Halucinacije** Agitacija** Agresivno ponašanje** Abnormalni snovi i noćne more**				povećan libido, hiperseksualnost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		Sinkopa* Omaglica Nesanica	Konvulzije*	Ekstrapiramidni simptomi	Neuroleptički maligni sindrom	pleurotonus (Pisa sindrom)
<i>Srčani poremećaji</i>			Bradikardija	Sinus-atrijski 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, Pojačano izlučivanje slina			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				Poremećaj funkcije jetre uključujući hepatitis***		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip, Svrbež				
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog</i>		Grčevi mišića			Rabdomioliza****	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>tkiva</i>						
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Urinarna inkontinencija				
<i>Poremećaji općeg stanja</i>	Glavobolja	Umor, Bol				
<i>Pretrage</i>			Blagi porast koncentracije mišićne kreatin kinaze u serumu			
<i>Ozljeđivanje, otrovanje i komplikacije medicinskih zahvata</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 povukli su se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja.

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

**** Prijavljeno je da rabdomioliza nastupa neovisno o neuroleptičkom malignom sindromu te je usko vremenski povezana s početkom liječenja donepezilkloridom 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. Znakovi kolinergičke stimulacije povezani s dozom su primijećeni u životinja, a uključuju smanjeno spontano kretanje, inklinirajuću poziciju, teturanje, suzenje, kloničke konvulzije, respiratornu depresiju, salivaciju, miozu, fascikulaciju te nižu temperaturu površine tijela.

Predoziranje 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 predoziranjem

Kao i u svakom slučaju predoziranja, moraju se provoditi opće suportivne mjere. Tercijarni antikolinergici poput atropina mogu se koristiti kao antidoti kod predoziranja lijekom Yasnal. 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 kolinomimetima primjenjivanim istodobno s kvaternarnim antikolinergicima kao što je glikopirrolat. 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, inhibitori kolinesteraze
ATK oznaka: N06DA02

Mehanizam djelovanja

Donepezilklorid je specifičan i reverzibilan inhibitor acetilkolinesteraze (AChE, od engl. *acetylcholinesterase enzyme*), dominantne kolinesteraze u mozgu, koja je odgovorna za razgradnju acetilkolina. Na taj način donepezilklorid povećava koncentraciju acetilkolina u sinapsama s posljedičnim porastom kolinergičkog djelovanja. Donepezilklorid 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 bolešću koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, donepezilklorid primijenjen u dozi od 5 odnosno 10 mg jednom dnevno (u ravnotežnoj koncentraciji), inhibirao je učinak acetilkolinesteraze mjereno 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, koja predstavlja vrlo kvalitetno sredstvo procjene kognitivne funkcije. Utjecaj donepezilklorida na osnovne neuropatološke mehanizme još uvijek nije poznat pa zbog toga nije moguće ni procijeniti njegov utjecaj na napredovanje bolesti.

Učinkovitost liječenja Alzheimerove demencije donepezilkloridom testirana je u četiri placebom kontrolirana ispitivanja; 2 ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci i 2 ispitivanja u trajanju od godinu dana.

U šestomjesečnom kliničkom ispitivanju, po završetku liječenja donepezilkloridom 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).

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

* p<0,05

** p<0,01

Donepezilklorid je proizveo, u ovisnosti o dozi, statistički značajno povećanje postotka bolesnika za

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

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. Trajanje poluvremena 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 donepezilklorida u plazmi i s tim povezana farmakodinamička aktivnost pokazuju vrlo malu varijabilnost tijekom dana.

Hrana ne utječe na apsorpciju donepezilklorida.

Distribucija

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

Biotransformacija/izlučivanje

Donepezilklorid 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 donepezilklorida (30%), 6-O-dezmetil donepezila (11% - jedini metabolit koji pokazuje aktivnost sličnu aktivnosti donepezilklorida), 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 donepezilklorida i/ili bilo kojeg njegovog metabolita.

Koncentracije donepezila u plazmi smanjuju se s vremenom poluživota od otprilike 70 sati.

Ostale posebne populacije

Spol, rasa i podaci o pušenju u anamnezi nemaju klinički značajnog utjecaja na koncentraciju donepezilklorida 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 dobrovoljaca.

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 donepezilklorid uzrokuje nekoliko učinaka drugačijih od poznatih farmakoloških učinaka, a koji su u skladu s njegovim djelovanjem kolinergičnog stimulatora (vidjeti dio 4.9.). Donepezilklorid 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 mrtvorođenost i preživljavanje prerano rođene 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

Jezgra

hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
magnezijev stearat

Film ovojnica

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol
željezov oksid, žuti (E171) – samo u 10 mg tabletama

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 filmom obloženih tableta, u kutiji.

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 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-221363660

Yasnal 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-370462092

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.09.2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.10.2022.