

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yasnal Oro Tab 5 mg tablety dispergovatelné v ústech
Yasnal Oro Tab 10 mg tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yasnal Oro Tab 5 mg:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje donepezili hydrochloridum monohydricum 5,22 mg, odpovídající donepezili hydrochloridum 5 mg, odpovídající donepezilum 4,56 mg.

Yasnal Oro Tab 10 mg:

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje donepezili hydrochloridum monohydricum 10,43 mg, odpovídající donepezili hydrochloridum 10 mg, odpovídající donepezilum 9,12 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

	aspartam (E 951)	glukosa (dextrosa)	sacharosa
Yasnal Oro Tab 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg
Yasnal Oro Tab 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.

5mg tablety jsou bílé kulaté tablety dispergovatelné v ústech, se zkosenými hranami, průměr cca 5,5 mm.

10mg tablety jsou bílé kulaté tablety dispergovatelné v ústech, se zkosenými hranami, průměr cca 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Yasnal Oro Tab je indikován k symptomatické léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy demence.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí/starší osoby

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg/den (dávkování 1× denně). Dávku 5 mg/den je nutno zachovat minimálně po dobu jednoho měsíce, aby bylo možno zhodnotit časnou klinickou odpověď na léčbu, a aby koncentrace donepezil-hydrochloridu dosáhly ustáleného stavu. Po klinickém zhodnocení účinku léčby dávkou 5 mg/den za období prvního měsíce lze dávku přípravku Yasnal Oro Tab zvýšit na 10 mg/den (dávkování 1× denně). Maximální denní doporučená dávka je 10 mg. Dávky vyšší než 10 mg/den nebyly v klinických studiích hodnoceny.

Léčba má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě Alzheimerovy demence. Diagnóza má být provedena v souladu s přijatými doporučeními (např. DSM IV, ICD 10). Léčba donepezilem má být zahájena pouze, pokud je k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně kontrolovat příjem léku pacientem. Udržovací léčba může pokračovat tak dlouho, dokud přetrvává terapeutický prospěch pro pacienta. Proto má být klinický prospěch donepezilu pravidelně přehodnocován. Přerušování léčby má být zváženo tehdy, pokud již nelze prokázat terapeutický účinek. Individuální odpověď na donepezil nelze předpovídat.

Po přerušování léčby lze pozorovat postupné mizení příznivých účinků léčby přípravkem Yasnal Oro Tab.

Porucha funkce ledvin a jater

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin lze použít stejné dávkování, protože clearance donepezilhydrochloridu není tímto stavem ovlivněna.

Vzhledem k možnosti zvýšené expozice při lehké až středně těžké poruše funkce jater (viz bod 5.2) se má zvyšování dávky provádět v závislosti na individuální snášenlivosti. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Použití přípravku Yasnal Oro Tab u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Yasnal Oro Tab se podává perorálně večer, těsně před spaním.

V případě poruch spánku včetně abnormálních snů, nočních můr nebo insomnie (viz bod 4.8) lze zvážit podávání přípravku Yasnal Oro Tab ráno.

Tablety se pokládají na jazyk a před spolknutím se nechají rozpustit. Je možné je zapít vodou, či užít bez vody, podle přání pacienta.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na deriváty piperidinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití donepezilu u pacientů se závažnou Alzheimerovou demencí, jinými typy demence nebo jinými typy poruch paměti (např. pokles kognitivních funkcí související s věkem) nebylo zkoumáno.

Anestezie

Donepezil jako inhibitor cholinesterázy může v průběhu celkové anestezie zvyšovat svalovou relaxaci sukcinylcholinového typu.

Kardiovaskulární onemocnění

Vzhledem ke svému farmakologickému účinku mohou mít inhibitory cholinesterázy vagotonický účinek na srdeční frekvenci (např. bradykardie). Možnost tohoto účinku je obzvláště důležitá u pacientů se „sick sinus syndromem“ nebo jinými formami poruch supraventrikulárního vedení, jako je sinoatriální nebo atrioventrikulární blok.

Vyskytly se také případy křečí a synkop. Při vyšetřování podobných nemocných je třeba zvážit i možnost srdečního bloku nebo dlouhých sinusových pauz.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes (viz body 4.5 a 4.8). Opatrnost se doporučuje u pacientů s preexistujícím prodloužením QTc intervalu nebo prodloužením QTc intervalu v rodinné anamnéze, u pacientů léčených přípravky ovlivňujícími QTc interval nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním (např. nekompensovaným

srdečním selháním, nedávným infarktem myokardu, bradyarytmiemi) nebo s poruchami elektrolytů (hypokalemií, hypomagnezemií). Může být vyžadováno klinické monitorování (EKG).

Gastrointestinální onemocnění

Je nutno pozorně sledovat pacienty se zvýšeným rizikem tvorby vředů, např. osoby s vředovou chorobou v anamnéze nebo osoby, které se v současnosti léčí nesteroidními antirevmatiky (NSAID), aby se včas zjistily případné příznaky. Ve srovnání s placebem však během klinických studií s přípravkem Yasnal Oro Tab nebylo prokázáno žádné zvýšení tvorby peptických vředů nebo případů gastrointestinálního krvácení.

Urogenitální systém

Cholinomimetika mohou způsobit obstrukci výtokové části močového měchýře, i když tento účinek nebyl při klinických studiích s přípravkem Yasnal Oro Tab pozorován.

Neurologické poruchy

Záchvaty: Soudí se, že cholinomimetika mohou do jisté míry vyvolávat generalizované křeče. Záchvaty však mohou rovněž být jedním z projevů Alzheimerovy choroby.

Cholinomimetika mohou způsobovat exacerbaci nebo vznik extrapyramidových příznaků.

Neuroleptický maligní syndrom (NMS)

NMS, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, změnami stavu vědomí a zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy, byl v souvislosti s donepezilem hlášen velmi vzácně, zvláště u pacientů, kteří byli souběžně léčeni antipsychotiky. Další příznaky mohou zahrnovat myoglobinurii (rabdomyolýzu) a akutní renální selhání. Jestliže se u pacienta rozvinou příznaky a symptomy naznačující NMS nebo se vyskytne neobjasněná horečka bez dalších klinických projevů NMS, je třeba léčbu přerušit.

Onemocnění dýchacího systému

Vzhledem ke svému cholinomimetickému účinku je nutno inhibitory cholinesterázy předepisovat opatrně pacientům s astmatem nebo s obstrukční plicní chorobou v anamnéze.

Přípravek Yasnal Oro Tab se pokud možno nemá podávat spolu s jinými inhibitory acetylcholinesterázy, cholinergními agonisty a antagonisty.

Těžká porucha funkce jater

Neexistují žádné údaje ohledně pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Mortalita při klinických testech vaskulární demence

U pacientů odpovídajících kritériím NINDS-AIREN pro pravděpodobnou nebo možnou vaskulární demenci (VaD) byly provedeny tři šestiměsíční klinické studie. Kritéria NINDS-AIREN jsou určena k identifikaci pacientů, jejichž demence je pravděpodobně vyvolána pouze vaskulárními příčinami a k vyloučení pacientů s Alzheimerovou chorobou. V první studii byla mortalita u donepezil-hydrochloridu 5 mg 2/198 (1 %), u donepezil-hydrochloridu 10 mg 5/206 (2,4 %) a u placeba 7/199 (3,5 %). V druhé studii byla mortalita u donepezil-hydrochloridu 5 mg 4/208 (1,9 %), u donepezil-hydrochloridu 10 mg 3/125 (1,4 %) a u placeba 1/193 (0,5 %). Ve třetí studii byla mortalita u donepezil-hydrochloridu 5 mg 11/648 (1,7 %) a u placeba 0/326 (0 %). Mortalita ve všech třech VaD studiích při souhrnném hodnocení skupin s donepezil-hydrochloridem (1,7 %) byla numericky vyšší, než ve skupinách s placebem (1,1 %), tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Většina úmrtí pacientů užívajících buď donepezil-hydrochlorid, nebo placebo byla nejspíše způsobena různými cévními příčinami, které se dají u starší populace se základním cévním onemocněním očekávat. Analýza všech vážných nefatálních i fatálních cévních příhod neukázala žádný rozdíl jejich výskytu ve skupině s donepezil-hydrochloridem oproti skupině s placebem.

Ve sloučených studiích Alzheimerovy choroby (n=4 146), a po sloučení těchto studií Alzheimerovy choroby se studii jiných demencí včetně vaskulární demence (souhrn n=6 888) mortalita

ve skupinách s placebem numericky převýšila mortalitu ve skupinách s donepezil-hydrochloridem.

Přípravek Yasnal Oro Tab obsahuje:

- *Aspartam (E 951)*
Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU).
- *Glukosa (dextrosa)*
Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.
- *Sacharosa*
Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Donepezil-hydrochlorid ani žádný z jeho metabolitů neinhibuje u lidí metabolismus teofylinu, warfarinu, cimetidinu nebo digoxinu. Stejně tak metabolismus donepezilu není ovlivněn souběžným podáním digoxinu nebo cimetidinu. Ve studiích *in vitro* bylo prokázáno, že na metabolismu donepezilu se účastní izoenzym cytochromu P450 3A4 a do malé míry i 2D6. Lékové interakční studie *in vitro* ukázaly, že ketokonazol a chinidin, inhibitory CYP3A4 a 2D6, inhibují metabolismus donepezilu. Proto tyto i jiné CYP3A4 inhibitory, jako např. itrakonazol nebo erythromycin, a také CYP2D6 inhibitory, jako je fluoxetin, mohou inhibovat metabolismus donepezilu. Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšil ketokonazol střední koncentraci donepezilu o 30 %. Induktory enzymů, jako je rifampicin, fenytoin, karbamazepin nebo alkohol mohou snížit hladiny donepezilu. Protože rozsah inhibičního nebo indukčního účinku není znám, mají být tyto lékové kombinace používány s opatrností. Donepezil-hydrochlorid má schopnost interferovat s léky s anticholinergní aktivitou. Existuje také možnost souběžného synergního účinku při souběžné léčbě s léky typu succinylcholinu, jinými látkami blokujícími neuromuskulární přenos, cholinergními agonisty nebo betablokatory, které mají vliv na kardiální vedení vzruchu.

U donepezilu byly hlášeny případy prodloužení QTc intervalu a torsade de pointes. Při užívání donepezilu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval, se doporučuje opatrnost a může být vyžadováno klinické monitorování (EKG). Patří sem například:

- Antiarytmika třídy IA (např. chinidin)
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol)
- Některá antidepresiva (např. citalopram, escitalopram, amitriptylin)
- Jiná antipsychotika (např. deriváty fenothiazinu, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- Některá antibiotika (např. klarithromycin, erythromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné odpovídající údaje o užívání donepezilu v průběhu těhotenství.

Studie na zvířatech neukázaly teratogenní účinky, byla však zjištěna peri- a postnatální toxicita (viz bod 5.3 Předklinické údaje). Potenciální riziko u lidí není známé.

Pokud to není nezbytně nutné, nemá být přípravek Yasnal Oro Tab během těhotenství podáván.

Kojení

Donepezil se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se donepezil-hydrochlorid vylučuje do lidského mateřského mléka, a nejsou k dispozici žádné studie u kojících žen. Proto ženy užívající donepezil nemají kojit.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3), nicméně nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje týkající se účinků na fertilitu u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Donepezil má malý nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Demence může zhoršovat schopnost řídit motorová vozidla nebo ovlivňovat schopnost obsluhy strojů. Donepezil může navíc způsobovat únavu, závrať či svalové křeče, především na začátku léčby nebo při zvýšení dávky. Ošetřující lékař musí u pacientů užívajících donepezil pravidelně vyhodnocovat schopnost řídit a obsluhovat složitá zařízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucí účinky jsou průjem, svalové křeče, únava, nevolnost, zvracení a nespavost.

Nežádoucí účinky hlášené ve více případech jsou vyjmenovány v tabulce, jsou tříděné podle orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>		Běžné nachlazení				
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Anorexie				
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Halucinace** Agitovanost** Agresivní chování* Neobvyklé sny a noční můry**				Zvýšené libido, hypersexualita
<i>Poruchy nervového systému</i>		Synkopa* Závrať Insomnie	Záchvaty*	Extrapyramidové symptomy	Neuroleptický maligní syndrom	Pleurotonus (Pisa syndrom)
<i>Srdeční poruchy</i>			Bradykardie	Sinoatriální blok Atrioventrikulární blok		Polymorfní komorová tachykardie včetně torsade de pointes Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem Nevolnost	Zvracení Abdominální	Gastrointestinální krvácení			

		poruchy	Žaludeční a duodenální vředy Hypersekrece slin			
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				Jaterní dysfunkce včetně hepatitidy** *		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Vyrážka Pruritus				
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		Svalové křeče			Rabdomyolýza****	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Inkontinence moči				
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Bolest hlavy	Únava Bolest				
<i>Vyšetření</i>			Mírný vzestup svalové kreatinínázy v séru			
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		Úraz včetně pádů				

* U pacientů vyšetřovaných pro synkopu nebo křeče je třeba zvážit možnost srdečního bloku nebo dlouhé sinusové pauzy (viz bod 4.4).

** Hlášené halucinace, neobvyklé sny, noční můry, agitovanost a agresivní chování se upravily po snížení dávky nebo ukončení léčby.

*** V případech nevysvětlené jaterní dysfunkce je třeba uvážit vysazení donepezilu.

**** Byly hlášeny případy, kdy se rabdomyolýza projevila nezávisle na neuroleptickém maligním syndromu a v úzké časové souvislosti se zahájením léčby donepezilem nebo se zvýšením jeho dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

Odhadnutá střední letální dávka donepezil-hydrochloridu po podání jedné perorální dávky je 45 mg/kg u myši a 32 mg/kg u potkanů, což je přibližně 225krát, resp. 160krát více než maximální doporučená dávka u člověka 10 mg/den. U zvířat byly pozorovány známky cholinergní stimulace v závislosti na dávce. Patřily k nim redukce spontánních pohybů, poloha vleže na břicho, potácivá chůze, slzení, klonické záškuby, deprese dechu, slinění, mioza, fascikulace a snížená teplota povrchu těla.

Předávkování inhibitory cholinesterázy může vyústit až v cholinergní krizi, k jejímž charakteristickým projevům patří těžká nauzea, zvracení, slinění, pocení, bradykardie, hypotenze, dechová deprese, kolaps a křeče. Může se objevit postupující svalová slabost, která v případě postižení dýchacího svalstva může vést až k smrti.

Léčba

Jako v každém případě předávkování je nutno přijmout obecná podpurná opatření. Při předávkování přípravkem Yasnal Oro Tab lze jako antidotum použít terciární anticholinergika jako je atropin. Lze doporučit intravenózní aplikaci atropin-sulfátu titrovanou podle účinku: počáteční dávka 1,0 až 2,0 mg i.v. s následnou úpravou dávky podle klinické odpovědi. Při podávání jiných cholinomimetik souběžně s kvartérními anticholinergiky, jako např. glykopyrolátem, byly popsány atypické reakce krevního tlaku a srdeční frekvence. Není známo, zda lze donepezil-hydrochlorid a/nebo jeho metabolity odstranit dialýzou (hemodialýzou, peritoneální dialýzou nebo hemofiltrací).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva proti demenci, anticholinesterázy, ATC kód: N06DA02.

Mechanismus účinku

Donepezil-hydrochlorid je specifický a reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy, převládající cholinesterázy v mozku. Donepezil-hydrochlorid je *in vitro* více než tisíckrát účinnějším inhibitorem tohoto enzymu než butyrylcholinesterázy, enzymu vyskytujícímu se hlavně mimo centrální nervový systém.

Klinická účinnost a bezpečnost

Alzheimerova choroba

U pacientů s Alzheimerovou chorobou, kteří se zúčastnili klinických studií, způsobilo podávání dávek 5 mg nebo 10 mg donepezilu jednou denně ustálenou inhibici aktivity acetylcholinesterázy (měřeno v membránách erytrocytů) o 63,6 % a 77,3 %; tyto hodnoty byly naměřeny po podání dávky. Bylo zjištěno, že inhibice acetylcholinesterázy (AChE) v červených krvinkách donepezil-hydrochloridem koreluje se změnami v ADAS-Cog, což je citlivá stupnice používaná k hodnocení paměti. Schopnost donepezil-hydrochloridu ovlivnit základní neuropatologické změny nebyla sledována. Nelze tedy říci, že by donepezil měl nějaký vliv na postup základní choroby.

Účinnost léčby Alzheimerovy choroby donepezilem byla sledována ve 4 studiích kontrolovaných placebem - 2 šestiměsíčních a 2 ročních.

Po ukončení 6měsíční klinické studie byla zhodnocena účinnost léčby donepezilem za použití kombinace 3 kritérií: ADAS-Cog (měřítko kognitivních funkcí), Měřítka globálních funkcí – CIBIC+ (the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) a Vyhodnocení denních aktivit – ADL-CDR (the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia rating Scale - měřítko posuzující společenské vztahy, domov, koníčky a péči o sebe sama).

Nemocní, kteří splnili níže uvedená kritéria, byli posuzováni jako respondéři.

Odpověď = Zlepšení ADAS-Cog nejméně o 4 body
 Žádné zhoršení CIBIC+
 Žádné zhoršení v denních aktivitách ADL-CDR

	% odpovědi	
	počet pacientů určených k léčbě n=365	počet hodnocených pacientů n=352
skupina s placebem	10 %	10 %
skupina - Donepezil 5 mg	18 %*	18 %*
skupina - Donepezil 10 mg	21 %*	22 %**

*p<0,05

**p<0,01

Donepezil v závislosti na dávce způsoboval statisticky významný nárůst procenta pacientů, kteří byli vyhodnoceni jako osoby reagující na léčbu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně za 3-4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou se zvyšují v závislosti na dávce. Biologický poločas je přibližně 70 hodin, takže podání několika denních dávek má za následek postupné dosažení ustáleného stavu. Přibližný ustálený stav plazmatické koncentrace je dosažen do 3 týdnů od zahájení terapie. Jakmile se dosáhne ustáleného stavu, vykazují plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu a s tím související farmakodynamická aktivita v průběhu dne malou variabilitu.

Jídlo nemělo na vstřebávání donepezil-hydrochloridu žádný vliv.

Distribuce

Přibližně 95 % donepezil-hydrochloridu se u člověka váže na plazmatické bílkoviny. Vazba aktivního metabolitu 6-O-desmethyldonepezilu na plazmatické bílkoviny není známa. Distribuce donepezil-hydrochloridu do různých tkání těla nebyla dosud podrobně studována. Přesto při bilanční studii, která byla provedena u zdravých dobrovolníků (mužů) nebylo 240 hodin po aplikaci jednorázové dávky 5 mg ¹⁴C značeného donepezil-hydrochloridu, zachyceno přibližně 28 % radiofarmaka. To znamená, že donepezil-hydrochlorid anebo jeho metabolity mohou zůstat v organismu déle než 10 dní.

Biotransformace/Eliminace

Donepezil-hydrochlorid je vylučován močí jak v nezměněném stavu, tak metabolizovaný systémem cytochromu P450 na různé metabolity, z nichž ne všechny byly dosud identifikovány. Po podání jedné dávky 5 mg donepezil-hydrochloridu značeného ¹⁴C byla plazmatická radioaktivita, vyjádřená jako procento podané dávky, přítomna hlavně ve formě nezměněného donepezil-hydrochloridu (30 %), 6-O-desmethyl donepezilu (11 % - jediný metabolit vykazující aktivitu podobnou účinku donepezil-hydrochloridu), donepezil-cis-N-oxidu (9 %), 5-O-desmethyl-donepezilu (7 %) a glukuronidového konjugátu 5-O-desmethyl donepezilu (3 %). Přibližně 57 % celkové podané radioaktivity bylo zjištěno v moči (17 % jako nezměněný donepezil) a 14,5 % ve stolici, což naznačuje, že hlavními cestami vylučování jsou biotransformace a vylučování močí. Nejsou k dispozici žádné průkazy naznačující enterohepatální recirkulaci donepezil-hydrochloridu anebo kteréhokoli z jeho metabolitů.

Plazmatické koncentrace donepezilu klesají s poločasem přibližně 70 hodin.

Jiné zvláštní populace

Pohlaví, rasa a kuřáctví neměly na plazmatické koncentrace donepezil-hydrochloridu žádný klinicky významný vliv. Farmakokinetika nebyla formálně studována u zdravých starších jedinců, osob postižených Alzheimerovou chorobou nebo pacientů s vaskulární demencí. Přesto střední plazmatické

hladiny u nemocných jsou téměř shodné s plazmatickými hladinami mladých zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byly zjištěny vyšší ustálené plazmatické koncentrace donepezilu; průměrná AUC o 48 % a průměrná C_{max} o 39 % (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Rozsáhlé zkoušení u pokusných zvířat prokázalo, že tato látka nemá prakticky žádné jiné účinky než předpokládané farmakologické účinky plynoucí ze skutečnosti, že se jedná o cholinergní stimulátor (viz bod 4.9). Donepezil nepůsobil mutageně v roztocích bakteriálních nebo savčích buněk. Určité klastogenní účinky byly pozorovány *in vitro* při koncentracích evidentně toxických pro buňky a převyšujících více než 3 000násobek plazmatické koncentrace v ustáleném stavu. *In vivo* nebyly pozorovány žádné klastogenní nebo genotoxické účinky na mikronukleus myši. V dlouhodobých studiích karcinogenity u potkanů nebo myši nebylo prokázáno onkogenní působení.

Donepezil-hydrochlorid neměl žádný vliv na plodnost u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů ani králíků, ale měl lehký vliv na počet mrtvě narozených plodů a přežití mláďat, pokud byl podáván březím potkanům v dávce 50krát vyšší, než je lidská dávka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza

Částečně substituovaná hyprolóza

Banánové aroma (maltodextrin, glukosa, sacharosa a arabská klovatina)

Aspartam (E 951)

Křemičitan vápenatý

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (OPA/Al/PVC folie a odlupovací PET/Al folie) s 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tabletami dispergovatelnými v ústech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Yasnal Oro Tab 5 mg: 06/097/11-C

Yasnal Oro Tab 10 mg: 06/098/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 12. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).