

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COGITON 5, 5 mg, tabletki powlekane
COGITON 10, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cogiton 5

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletki powlekana zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

Cogiton 10

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Jedna tabletki powlekana zawiera 168 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Cogiton 5

Tabletki powlekane okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy białej, o powierzchni gładkiej, bez płam i wykruszeń.

Cogiton 10

Tabletki powlekane okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie, barwy jasnożółtej, o powierzchni gładkiej, bez płam i wykruszeń.

Tabletkę Cogiton 10 można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cogiton stosuje się w objawowym leczeniu łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę).

Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu.

Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę leku można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę).

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg.

Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia donepezylem. Nie stwierdzono efektu odbicia po nagłym odstawieniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Produkt Cogiton nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek nie wpływa na klirens chlorowodoru donepezylu. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Ze względu na możliwą zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawkę należy zwiększać zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Tabletki Cogiton należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem.

W przypadku zaburzeń snu, w tym nietypowych snów, koszmarów sennych lub bezsenności (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu Cogiton rano.

Czas stosowania

O czasie leczenia decyduje lekarz prowadzący, który powinien dokonywać okresowego przeglądu stanu klinicznego pacjenta i oceny nasilenia objawów.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek donepezylu), pochodne piperydiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM-5, ICD 10). Leczenie donepezylem należy podejmować tylko wówczas, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, dopóki utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Należy regularnie przeprowadzać ocenę korzyści terapeutycznych ze stosowania donepezylu. W przypadku ustania korzystnego działania, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie jest możliwe przewidzenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię donepezylem.

Stosowanie produktu Cogiton u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie:

Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny stosowane w trakcie znieczulenia ogólnego do zwiotczenia mięśni.

Choroby sercowo-naczyniowe:

Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy. Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów ze stwierdzonym wcześniej wydłużeniem odstępu QTc lub z wydłużeniem odstępu QTc stwierdzonym w wywiadzie, pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstęp QTc lub pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca (np. niewyrównaną niewydolnością serca, przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

Choroby przewodu pokarmowego:

Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z donepezylem nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego lub krwawień z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego:

Cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego, chociaż nie obserwowano tego działania w badaniach klinicznych z donepezylem.

Choroby neurologiczne:

Napady drgawkowe: uważa się, że cholinomimetyki mogą wywoływać drgawki uogólnione. Należy jednak zaznaczyć, że występowanie napadów drgawkowych bywa również objawem choroby Alzheimerera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN, ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome – NMS*):

Podczas stosowania donepezylu, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpyschotyczne, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ZZN.

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest stanem potencjalnego zagrożenia życia, którego objawami są: bardzo wysoka gorączka (hipertermia), sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego (objawiająca się np. tachykardią, nieregularnym tętnem, wahaniami ciśnienia tętniczego, hipertermią, obfitym poceniem się i przyspieszeniem oddechu), zaburzenia świadomości i zwiększenie aktywności fosfokinazy keratynowej w surowicy. Ponadto mogą wystąpić: mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić donepezyl.

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniowego:

Przeprowadzono trzy 6-miesięczne badania kliniczne u chorych spełniających kryteria NINDS-AIREN w kierunku prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego. Kryteria NINDS-AIREN pozwalają wyróżnić pacjentów, u których otępienie wywołane jest przyczynami wyłącznie naczyniowymi oraz wyeliminować pacjentów z chorobą Alzheimerera.

W pierwszym badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 10 mg oraz 7/199 (3,5%) w grupie placebo. W drugim badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 4/208 (1,9%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 5 mg, 3/215 (1,4%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 10 mg oraz 1/193 (0,5%) w grupie placebo. W trzecim

badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 11/648 (1,7%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu 5 mg oraz 0/326 (0%) w grupie placebo. Średni współczynnik śmiertelności obliczony łącznie dla trzech badań dotyczących otępienia naczyniowego w grupie chorych leczonych chlorowodorkiem donepezylu (1,7%) był numerycznie wyższy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących chlorowoderek donepezylu lub placebo spowodowanych jest prawdopodobnie różnymi przyczynami naczyniopochodnymi, co jest zjawiskiem spodziewanym w populacji osób w podeszłym wieku z chorobą podstawową o podłożu naczyniowym. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem nie wykazała różnic pod względem częstości występowania w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w porównaniu do placebo.

Zbiórce wyniki badań dotyczących choroby Alzheimera (n=4146), a także porównanie badań dotyczących choroby Alzheimera oraz innych rodzajów otępienia, w tym otępienia naczyniowego (łącznie n=6888) wykazały wyższą śmiertelność w grupach otrzymujących placebo niż w grupach leczonych chlorowodorkiem donepezylu.

Choroby płuc:

Z uwagi na działanie cholinomimetyczne należy zachować ostrożność przepisując inhibitory cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Nie należy podawać donepezylu jednocześnie z inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby:

Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Substancje pomocnicze:

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowoderek donepezylu oraz (lub) jego metabolity nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Równoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodorku donepezylu.

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu bierze udział izoenzym 3A4 cytochromu P450 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzym 2D6. Badania interakcji lekowych w warunkach *in vitro* wykazały, że ketokonazol (inhibitor CYP3A4) i chinidyna (inhibitor CYP2D6) hamują metabolizm donepezylu. Mogą to również czynić inne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol i erytromycyna) i inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników zaobserwowano, że ketokonazol może powodować zwiększenie stężenia donepezylu we krwi o 30%.

Leki pobudzające obydwie izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego lub pobudzającego nie jest znany, należy ostrożnie stosować donepezyl w skojarzeniu z tymi lekami.

Chlorowoderek donepezylu wykazuje interakcje z lekami cholinolitycznymi. Synergizm działania może wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania sukcylocholininy, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agonistów cholinergicznym lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

U pacjentów stosujących donepezyl zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania donepezylu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępu QTc. Dodatkowo może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG). Należą do nich np.:

- Leki przeciwyarytmiczne klasy IA (np. chinidyna).
- Leki przeciwyarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol).
- Niektóre leki przeciwdepresyjne (np. cytalopram, escitalopram, amitriptylina).
- Inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertindol, pimozyd, zyprazydon)
- Niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna).

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania donepezylu u kobiet w okresie ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, lecz potwierdziły toksyczność okołoporodową oraz poporodową (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Stosowanie donepezylu podczas ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Donepezyl przenika do mleka samic szczurów. Brak danych o przenikaniu chlorowodoru donepezylu do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. Kobiety stosujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ostępienie w chorobie Alzheimera może powodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Donepezyl wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Donepezyl może także powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz kurcze mięśni, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów leczonych donepezylem.

4.8. Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty oraz bezsenność.

Działania niepożądane o częstotliwości większej niż pojedyncze przypadki przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				

<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Omamy**, Pobudzenie**, Agresywne zachowanie**, Nietypowe sny**, Koszmary senne**				Zwiększone libido, hiperseksualność
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Omdlenia*, Zawroty głowy, Bezsenność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe		<i>Pleurothotonus</i> (zespół krzywej wieży w Pizie)
<i>Zaburzenia serca</i>			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy, Blok przedsionkowo-komorowy		Polimorficzny częstokurcz komorowy, w tym częstokurcz typu <i>torsade de pointes</i> ; wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy, Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy			
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Wysypka, Świąd				
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Kurcze mięśni			Rabdomioliza****	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Nietrzymanie moczu				
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bóle głowy	Zmęczenie Bóle				
<i>Badania diagnostyczne</i>			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy			

<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Wypadki, w tym przewracanie się				
--	--	---------------------------------	--	--	--	--

- * U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów padaczkowych należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).
- ** Omamy, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.
- *** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Cogiton.
- ****Rabdomiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezylem lub zwiększeniem jego dawki.

Zaburzenia układu nerwowego:

złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Szacowana mediana dawki śmiertelnej chlorowodoru donepezylu po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 mg/kg i 32 mg/kg masy ciała lub około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego objawiającego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do śmierci w wypadku osłabienia mięśni oddechowych.

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie donepezylu można podać leki antycholinergiczne – aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie podawanie siarczanu atropiny, aż do uzyskania działania: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Obserwowano atypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w razie podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Możliwość usuwania donepezylu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie została zbadana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu starczemu; inhibitory acetylocholinoesterazy
Kod ATC: N 06 DA 02

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinoesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera podawanie raz dziennie dawek dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg donepezylu powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3% stężenia zmierzonego po podaniu. Wykazano, że hamowanie acetylocholinoesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w czułej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie badano wpływu chlorowodorku donepezylu na zmiany neuropatologiczne. W związku z tym nie można uznać, że donepezylu chlorowodorek wywiera jakkolwiek wpływ na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezylu była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym na koniec leczenia donepezylem przeprowadzono analizę z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC - Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniająca ocenę opiekuna - służy do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Otępienia - mierząca zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i utrzymanie higieny osobistej).

Do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie zaliczono osoby, u których stwierdzono:

- poprawę o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog,
- brak pogorszenia w skali CIBIC,
- brak pogorszenia w skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

% pacjentów odpowiadających na leczenie		
	Populacja wg zamiaru leczenia n=365	Populacja poddana ocenie n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa donepezylu 5 mg	18%*	18%**
Grupa donepezylu 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezyl w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie leku w osoczu obserwowano w ciągu 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych

prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągnięty jest w ciągu 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu wiąże się z białkami osocza w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników o zbliżonej masie ciała, po 24 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ^{14}C , około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm / Wydalanie

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno w postaci niezmięnionej z moczem, jak i zmetabolizowanej przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ^{14}C poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w następujących postaciach: forma niezmięniona chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-desmetyldonepezyl (11%) - jedyny metabolit o działaniu podobnym do chlorowodoru donepezylu, N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-desmetyldonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-desmetyldonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako donepezyl w postaci niezmięnionej) oraz 14,5% w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych świadczących o krążeniu jelitowo-wątrobowym chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenie donepezylu w osoczu zmniejsza się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa oraz palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie prowadzono formalnych badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia leku w osoczu tych pacjentów były podobne jak u młodych zdrowych ochotników.

Stężenie donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby było zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48%, a średnie wartości C_{\max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że donepezyl wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne związane z pobudzaniem układu cholinergicznego (patrz punkt 4.9). W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń toksycznych dla komórek oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani u myszy.

Badania prowadzone na ciężarnych szczurach otrzymujących dawki około 80-krotnie większe niż dawki podawane ludziom oraz na królikach otrzymujących dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi, nie wykazały działania teratogennego. Jednakże w badaniu, w którym ciężarnym szczurom

podawano od 17 dnia ciąży do 20 dnia po porodzie dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi, obserwowano niewielki wzrost częstości urodzeń martwych płodów i niewielkie zmniejszenie przeżywalności młodych do 4 dnia po porodzie. Podobnego działania nie obserwowano po mniejszej badanej dawce, około 15-krotnie większej niż dawki stosowane u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Cogiton 5

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)

Cogiton 10

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Cogiton 5

28 lub 56 tabletek powlekanych

Cogiton 10

14, 28, 56 lub 84 tabletki powlekane

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOFARM Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
tel. +48 61 66 51 500

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

COGITON 5: 10243
COGITON 10: 10244

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 października 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO