

## 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 84 mg.

#### 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 168 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

#### Cogiton 5

Tabletki powlekane okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy białej, o powierzchni gładkiej, bez plam i wykruszeń, z jednostronnie wytłoczoną cyfrą 5.

#### Cogiton 10

Tabletki powlekane okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie, barwy jasnobezowej, o powierzchni gładkiej, bez plam i wykruszeń, z jednostronnie wytłoczoną cyfrą 10.

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 upośledzeniem 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.

#### 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.
- Cięża.

### **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 zwiótczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholino stosowane w trakcie znieczulenia ogólnego do zwiótczenia 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.

#### 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 przeciwpsychotyczne, 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 naczyniopodobnymi, 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.

Zbiorcze wyniki badań dotyczących choroby Alzheimerera (n=4146), a także porównanie badań dotyczących choroby Alzheimerera 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 acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

#### Ciężka niewydolność wątroby:

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

#### Substancje pomocnicze:

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania donepezylu u kobiet w 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**

Otępienie w chorobie Alzheimera może powodować upośledzenie 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
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Przeziębienie			
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Jadłowstręt			
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Omamy**, Pobudzenie**, Agresywne zachowanie**, Nietypowe sny**, Koszmary senne**			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Omdlenia*, Zawroty głowy, Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	
<i>Zaburzenia serca</i>			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy, Blok przedsionkowo-komorowy	
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni			Rabdomioli za****
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle głowy	Zmęczenie Bóle			
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki			

\* 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Szacowana mediana dawki śmiertelnej chlorowodorku 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 glikopirolan. 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 acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, 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 acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3% stężenia zmierzonego po podaniu. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w czułej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na zmiany neuropatologiczne. W związku z tym nie można uznać, że donepezylu chlorowodorek wywiera jakikolwiek 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 osiągany 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 <sup>14</sup>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 niezmienionej 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 <sup>14</sup>C poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w następujących postaciach: forma niezmieniona 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 niezmienionej) 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 pobudzeniem 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 onkogenne 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 teratogenne. 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**

23.03.2018