

Skrócona informacja o leku: COGITON®

COGITON 5, 5 mg, tabletki powlekane: Każda tabletkę 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, 10 mg, tabletki powlekane: Każda tabletkę powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 168 mg. Tabletkę Cogiton 10 można podzielić na dwie równe dawki.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu starczemu; inhibitory acetylocholinoesterazy

Kod ATC: N06DA02

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Cogiton stosuje się w objawowym leczeniu łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera. **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 dawkę 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, 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. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek donepezylu), pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu. Ciąża. **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 sukcylinylocholiny 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 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 Alzheimera. 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 Alzheimera. W pierwszym badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu 10 mg oraz 7/199 (3,5%) w grupie placebo. W drugim badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 4/208 (1,9%) w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu 5 mg, 3/215 (1,4%) w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu 10 mg oraz 1/193 (0,5%) w grupie placebo. W trzecim badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 11/648 (1,7%) w grupie otrzymującej chlorowodorek 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 chlorowodorek 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 chlorowodorek donepezylu w porównaniu do placebo. Zbiorcze 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 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. **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 sukcynylocholino, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo mięśniowe, agonistów cholinergicznym lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca. **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. Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Stosowanie donepezylu podczas ciąży jest przeciwwskazane. **Karmienie piersią:** Donepezyl przenika do mleka samic szczerów. Brak danych o przenikaniu chlorowodoru donepezylu do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. Kobiety stosujące donepezyl nie powinny karmić piersią. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Ośpienie 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. **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 $< 1/1000$), 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
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Omamy**, Pobudzenie**, Agresywne zachowanie**, Nietypowe sny**, Koszmary senne**			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia*, Zawroty głowy, Bezsенność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy, Blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	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			Rabdomioliza****
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.

** 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). **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. **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 przelomu 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.

Podmiot odpowiedzialny: Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, tel. 061 66 51 500.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (wydane przez URPL, WM i PB): COGITON 5 – 10243, COGITON 10 – 10244.

Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Dostępne opakowania: 5 mg: 28 tabletek powlekanych, 10 mg: 28, 56 i 84 tabletki powlekane

Odpłatność: Zgodnie z Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującym od 01.03.2020 ceny detaliczne i dopłaty dla pacjenta wynoszą: 5 mg x 28; cena detaliczna: 25,30 zł, dopłata dla pacjenta: 12,56 zł. 10 mg x 28; cena detaliczna: 42,98 zł, dopłata dla pacjenta: 17,50 zł. 10 mg x 56; cena detaliczna: 71,92 zł, dopłata dla pacjenta: 21,58 zł. 10 mg x 84; cena detaliczna: 105,51 zł, dopłata dla pacjenta: 31,65 zł. Cogiton 5 mg i Cogiton 10 mg znajdują się na liście: Leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) obowiązującej od 01.03.2020.