

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЭКСЕЛОН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N014495/01

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Экселон®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН): ривастигмин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ:

1 капсула содержит: *действующее вещество:* ривастигмина гидротартрат 2,4 мг/4,8 мг/7,2 мг/9,6 мг (эквивалентно ривастигмина 1,5 мг/3 мг/4,5 мг/6 мг); *вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный; гипромеллоза; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая, измельченный порошок; целлюлоза микрокристаллическая, гранулированный порошок; *оболочка капсул:* краситель железа оксид желтый (E 172); титана диоксид (E 171); желатин. Оболочка капсул 3 мг, 4,5 мг, 6 мг содержит краситель железа оксид красный (E 172).

ОПИСАНИЕ:

Дозировка 1,5 мг: непрозрачные капсулы № 2 желтого цвета с радиальной маркировкой красными чернилами "EXELON 1,5 mg" на корпусе капсулы.

Дозировка 3 мг: непрозрачные капсулы № 2 оранжевого цвета с радиальной маркировкой красными чернилами "EXELON 3 mg" на корпусе капсулы.

Дозировка 4,5 мг: непрозрачные капсулы № 2 красного цвета с радиальной маркировкой белыми чернилами "EXELON 4,5 mg" на корпусе капсулы.

Дозировка 6 мг: непрозрачные капсулы № 2 с крышечкой красного цвета и корпусом оранжевого цвета с радиальной маркировкой красными чернилами "EXELON 6 mg" на корпусе капсулы.

Содержимое капсул: порошок от почти белого до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: холинэстеразы ингибитор

Код АТХ: N06DA03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ривастигмин – селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы головного мозга, применяемый для лечения болезни Альцгеймера и деменции при болезни Паркинсона. Ривастигмин замедляет разрушение медиатора ацетилхолина, вырабатываемого функционально сохранными нейронами, и улучшает синаптическую передачу. При этом

Ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе и таким образом способствует улучшению холинергической нервной передачи. Препарат Экселон® может оказывать положительное действие при снижении когнитивных функций, связанных с дефицитом ацетилхолина, в частности, при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Кроме того, существуют доказательства того, что ингибирование холинэстераз может замедлять образование фрагментов белкового предшественника бета-амилоида, принимающего участие в амилоидогенезе, и таким образом замедлять формирование амилоидных бляшек, являющихся одним из главных патологических признаков болезни Альцгеймера.

Ривастигмин взаимодействует с ферментом-мишенью с образованием ковалентной связи, что ведет к временной инактивации фермента. Было показано, что у молодых здоровых мужчин после приема препарата в дозе 3 мг активность ацетилхолинэстеразы в спинномозговой жидкости (СМЖ) снижается приблизительно на 40% в течение первых 1,5 часов. После достижения максимального ингибирующего эффекта активность фермента возвращается к исходной примерно через 9 часов. Показано, что активность бутирилхолинэстеразы в СМЖ у молодых здоровых добровольцев ингибируется обратимо и восстанавливается до исходной через 3,6 часа. У пациентов с болезнью Альцгеймера ингибирование ривастигмином активности ацетилхолинэстеразы в СМЖ имеет дозозависимый характер в изученном диапазоне доз (до наивысшей дозы по 6 мг два раза в сутки). Ингибирование активности бутирилхолинэстеразы также дозозависимо; доза 6 мг 2 раза в сутки вызывает снижение активности фермента более чем на 60% по сравнению с исходной. Данный эффект препарата Экселон® сохранялся на протяжении 12 месяцев терапии (максимальный изученный период). Были показана статистически значимая корреляция между степенью ингибирования ривастигмином обоих ферментов в СМЖ и изменениями когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера; при этом, именно ингибирование бутирилхолинэстеразы в СМЖ достоверно и стабильно коррелирует с улучшением результатов тестов памяти, внимания и быстроты реакции.

Фармакокинетика

Всасывание

Ривастигмин быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1 час. Вследствие взаимодействия ривастигмина с ферментом-мишенью при увеличении дозы препарата повышение его биодоступности в 1,5 раза превышает ожидаемое (для данного увеличения дозы). После приема дозы 3 мг абсолютная биодоступность составляет около $36 \pm 13\%$. При приеме ривастигмина вместе с пищей всасывание ривастигмина замедляется (время достижения T_{max} увеличивается на

90 минут); величина C_{max} снижается, при этом площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличивается приблизительно на 30%.

Распределение

Ривастигмин связывается с белками плазмы крови в слабой степени (приблизительно на 40%). Ривастигмин распределяется между кровью и плазмой (соотношение кровь/плазма 0,9) в концентрациях от 1 до 400 нг/мл. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 1-4 часа, AUC цереброспинальной жидкости и плазмы крови составляет 40%. Кажущийся объем распределения после внутривенного введения составляет 1,8-2,7 л/кг.

Метаболизм

Ривастигмин быстро метаболизируется (период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) составляет около 1 часа), главным образом путем гидролиза холинэстеразой с образованием декарбамилированного метаболита (NAP226-90). *In vitro* у этого метаболита показана минимальная способность ингибировать ацетилхолинэстеразу (<10%). Основываясь на данных, полученных в *in vitro* исследованиях, не ожидается взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися при помощи следующих изоферментов системы цитохрома: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6. В соответствии с данными, полученными в экспериментальных исследованиях, основные изоферменты цитохрома P450 вовлечены в метаболизм ривастигмина в минимальной степени. Этим данным соответствуют и наблюдения, свидетельствующие об отсутствии у человека взаимодействий ривастигмина с лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии цитохрома P450. Общий клиренс ривастигмина после внутривенного введения составляет приблизительно 130 л/ч при дозе 0,2 мг, и снижается до 70 л/ч при 2,7 мг.

Выведение

Ривастигмин выводится главным образом почками в виде метаболитов; в неизменном виде в моче не обнаруживается. Через 24 часа после приема выводится более 90% дозы. Через кишечник выводится менее 1% дозы. У пациентов с болезнью Альцгеймера кумуляции ривастигмина или его декарбамилированного метаболита не отмечается.

Фармакокинетика у пожилых пациентов

В исследовании влияния возраста на фармакокинетику ривастигмина после его применения внутрь в дозе 1,0 мг было показано, что концентрация ривастигмина плазмы крови выше у пожилых здоровых добровольцев (61-71 лет) по сравнению с молодыми (19-40 лет). Данная разница увеличивалась с возрастанием дозы ривастигмина (2,5 мг): у пожилых здоровых добровольцев концентрация ривастигмина плазмы крови была на 30%

больше, чем у молодых. Возраст не влиял на концентрацию декарбамиллированных феноловых метаболитов. У пациентов с болезнью Альцгеймера в возрасте от 50 до 92 лет в проведенных клинических исследованиях не было выявлено изменений биодоступности, связанных с возрастом.

Нарушение функции почек

Было показано, что при однократном приеме внутрь в дозе 3 мг концентрация ривастигмина в плазме крови не отличается у здоровых пациентов и пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 10 мл/мин). Клиренс ривастигмина был равен 4,8 л/мин и 6,9 л/мин у пациентов и у здоровых добровольцев соответственно. Однако у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (СКФ 10-50 мл/мин), максимальная концентрация ривастигмина в плазме крови была увеличена почти в 2,5 раза и AUC декарбамиллированных феноловых метаболитов была увеличена примерно на 50%. Клиренс ривастигмина был равен 1,7 л/мин. Причина несоответствия между степенью тяжести нарушения функции почек и клиренсом ривастигмина не ясна.

Нарушение функции печени

После приема внутрь максимальная концентрация ривастигмина была примерно на 60% выше и AUC была более чем в 2 раза больше у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми добровольцами. При приеме 3 мг ривастигмина однократно или после многократного приема препарата по схеме 6 мг 2 раза в день клиренс ривастигмина был примерно на 60-65% меньше у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести по сравнению со здоровыми пациентами. Эти фармакокинетические особенности не влияют на частоту встречаемости и выраженность нежелательных явлений.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера).
- Слабо или умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата или другим веществам, входящим в состав препарата.
- Возраст до 18 лет.
- Контактный аллергический дерматит в анамнезе, возникший на фоне применения препарата Экселон® ТТС.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Экселон®, как и другие холиномиметические средства, следует применять с

осторожностью у пациентов с синдромом слабости синусового узла или нарушениями проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада).

Холинергическая стимуляция может повышать секрецию соляной кислоты в желудке, приводить к усилению обструкции мочевыводящих путей и обострению судорожного синдрома, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Экселон[®] у пациентов, предрасположенных к этим состояниям.

Препарат Экселон[®], так же как и другие холиномиметики, следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Применение ривастигмина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени возможно под тщательным контролем медицинского персонала; исследований у данной категории пациентов не проводилось.

Принимая во внимание фармакодинамические свойства ривастигмина, его не следует применять одновременно с другими холиномиметическими препаратами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

В исследованиях у животных ривастигмин проникал через плаценту. Нет данных о способности ривастигмина проникать через гематоплацентарный барьер у человека.

Экспериментальные данные показали, что ривастигмин не имеет тератогенных свойств. В исследованиях у животных отмечалось увеличение продолжительности гестационного периода. Безопасность применения препарата Экселон[®] при беременности у человека до настоящего времени не установлена, поэтому препарат можно применять при беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза лечения превосходит потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

В исследованиях ривастигмин и его метаболиты выделялись с молоком лактирующих животных. Неизвестно, выделяется ли ривастигмин в грудное молоко, поэтому во время применения препарата следует отказаться от кормления грудью.

Фертильность

Нет данных о влиянии ривастигмина на женщин репродуктивного возраста.

Нет данных о влиянии ривастигмина на фертильность у человека. В исследованиях у животных не отмечено отрицательного влияния на фертильность самцов и самок, как родителей, так и потомства.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Экселон[®] следует принимать внутрь 2 раза в сутки, во время завтрака и ужина.

Начальная доза составляет 1,5 мг 2 раза в сутки. При применении препарата у пациентов, особенно чувствительных к воздействию холинергических препаратов, лечение следует начинать с дозы 1 мг 2 раза в сутки в форме раствора для приема внутрь.

Подбор дозы. Начальная рекомендуемая доза - 1,5 мг 2 раза в сутки. Если по прошествии минимум двух недель лечения отмечается хорошая переносимость, доза может быть увеличена до 3,0 мг 2 раза в сутки. В случае хорошей переносимости возможно дальнейшее увеличение до 4,5 мг 2 раза в сутки, и далее до 6 мг 2 раза в сутки с интервалом не менее 2-х недель после каждого увеличения дозы.

Нежелательные явления, а именно, тошнота, рвота, боли в животе, снижение аппетита или снижение массы тела, наблюдающиеся во время лечения, могут уменьшиться после пропуска одной или нескольких доз препарата. Если нежелательные явления сохраняются, суточную дозу препарата следует снизить до предыдущей хорошо переносимой или прекратить прием препарата.

Поддерживающая доза составляет от 3 мг до 6,0 мг 2 раза в сутки. С целью достижения наилучшего терапевтического эффекта дозу препарата следует сохранять на максимальном хорошо переносимом уровне. Эффективность препарата при длительности применения более 6 месяцев не установлена.

Максимальная суточная доза: 6,0 мг 2 раза в сутки.

Поддерживающее лечение может быть продолжено, пока сохраняется терапевтический эффект. Таким образом, следует регулярно оценивать терапевтический эффект, особенно у пациентов, получающих лечение дозами менее 3 мг 2 раза в сутки. В случае если по прошествии 3 месяцев терапии препаратом в поддерживающей дозе у пациента не наблюдается положительной динамики уменьшения симптомов деменции, лечение следует прекратить. Следует также рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом в случае, если ранее отмеченный терапевтический эффект более не наблюдается.

Возобновление приема препарата после перерыва

Частота возникновения и степень выраженности нежелательных явлений, как правило, увеличиваются с повышением дозы. Если перерыв в приеме препарата составил более трех дней, возобновлять лечение следует с начальной дозы с целью уменьшения риска повторного возникновения побочных реакций (например, тяжелой рвоты). Постепенное увеличение дозы проводят ступенчато, как описано выше.

У пациентов с нарушениями функции почек или печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. Однако вследствие увеличения экспозиции препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и нарушением функции печени

легкой и средней степени тяжести, рекомендовано тщательно подбирать дозу ривастигмина у пациентов данной категории, вследствие повышенного риска развития дозозависимых нежелательных явлений. Применение ривастигмина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени возможно под тщательным контролем медицинского персонала, исследований у пациентов данной категории не проводилось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто сообщалось о нежелательных явлениях (НЯ) со стороны пищеварительной системы: тошнота (38%), рвота (23%), в основном в период повышения дозы. По данным клинических исследований нежелательные реакции со стороны пищеварительной системы и снижение массы тела чаще отмечались у женщин.

Частота возникновения нежелательных реакций оценивалась следующим образом: возникающие "очень часто" – $\geq 10\%$, "часто" – $\geq 1\% - < 10\%$, "нечасто" – $\geq 0.1\% - < 1\%$, "редко" – $\geq 0.01\% - < 0.1\%$, "очень редко" – $< 0.01\%$, включая отдельные спонтанные сообщения о НЯ.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, получавших терапию препаратом Экселон[®], отмечались следующие НЯ:

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко - инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения психики: часто – агитация, спутанность сознания, кошмарные сновидения, тревога; нечасто – бессонница, депрессия; очень редко – галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение; часто – головная боль, сонливость, тремор; нечасто – обморок; редко – судорожные приступы; очень редко – экстрапирамидные симптомы (включая ухудшение течения сопутствующей болезни Паркинсона).

Нарушения со стороны сердца: редко – стенокардия, инфаркт миокарда; очень редко – аритмия (брадикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – повышение артериального давления (АД).

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита; часто – боли в животе и диспепсия; редко – язва желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко – кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), панкреатит, тяжелая рвота, приводящая к разрыву пищевода.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – нарушения лабораторных показателей функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз; редко – сыпь,

зуд.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение массы тела.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – повышенная утомляемость и астения, общее недомогание; нечасто – падения.

Ниже указаны НЯ, развивающиеся у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, получавших терапию препаратом Экселон®.

Нарушения психики: часто – бессонница, тревога, беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – тремор; часто – головокружение, сонливость, головная боль, ухудшение течения болезни Паркинсона, брадикинезия, дискинезия, гипокинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса»; нечасто – дистония.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия; нечасто – фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея, боль в животе и диспепсия, повышенное слюноотделение, снижение аппетита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенное потоотделение.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – падения; часто – дегидратация, повышенная утомляемость и астения, нарушения походки.

Помимо вышеописанных НЯ при применении препарата Экселон® в форме капсул у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона в ходе 76-недельного клинического исследования наблюдались следующие НЯ: часто – повышение АД, снижение АД.

При применении препарата Экселон® в форме капсул и раствора в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о следующих НЯ (поскольку сообщения поступают в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, установить частоту данных реакций не представляется возможным): дегидратация, агрессия, беспокойство, экстрапирамидные расстройства у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, синдром слабости синусового узла, гепатит, распространенный аллергический дерматит.

При применении препарата Экселон® ТТС получены сообщения о следующих НЯ: часто – недержание мочи; нечасто – нарушение мозгового кровообращения, делирий, психомоторное возбуждение; редко – эритема, крапивница, образование волдырей, аллергический дерматит.

При применении препарата Экселон® в клиническом исследовании у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона наблюдались следующие нежелательные реакции, возможно указывающие на ухудшение течения болезни Паркинсона (в сравнении с плацебо): тремор – 10,2% (3,9% в группе плацебо), падение – 5,8% (6,1% в группе

плацебо), ухудшение течения болезни Паркинсона – 3,3% (1,1% в группе плацебо), повышенное слюноотделение – 1,4% (не выявлено в группе плацебо), дискинезия - 1,4% (0,6% в группе плацебо), паркинсонизм – 2,2% (0,6% в группе плацебо), гипокинезия - 0,3% (не выявлено в группе плацебо), двигательные нарушения – 0,3% (не выявлено в группе плацебо), брадикинезия - 2,5% (1,7% в группе плацебо), дистония - 0,8% (0,6% в группе плацебо), нарушение походки – 1,4% (не выявлено в группе плацебо), мышечная ригидность 0,3% (не выявлено в группе плацебо), нарушение равновесия – 0,8% (1,1% в группе плацебо), костно-мышечная скованность – 0,8% (не выявлено в группе плацебо), дрожь – 0,3% (не выявлено в группе плацебо), моторная дисфункция - 0,3% (не выявлено в группе плацебо).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы. Случайная передозировка препаратом в большинстве случаев не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями; практически все пациенты продолжали лечение препаратом. При передозировке отмечались: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, головокружение, тремор, головная боль, сонливость, брадикардия, спутанность сознания, повышенное потоотделение, повышение АД, галлюцинации и общее недомогание. Передозировка ингибиторами холинэстеразы может приводить к холинергическому кризу с развитием таких симптомов, как выраженная тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, повышенное потоотделение, брадикардия, снижение артериального давления, угнетение дыхательной деятельности и судороги. Возможно развитие мышечной слабости, что может привести к летальному исходу при вовлечении дыхательной мускулатуры. Учитывая ваготонический эффект ингибиторов холинэстеразы на частоту сердечных сокращений (ЧСС), нельзя исключить возникновение брадикардии и/или обморочных состояний. При передозировке препаратом отмечались редкие случаи летальных исходов, однако связь с применением препарата остается неясной. Симптомы и исход варьировали у различных пациентов. Не прослеживалось четкой связи между принятой дозой препарата и степенью тяжести исхода.

Лечение. Поскольку период полувыведения ривастигмина из плазмы крови составляет около 1 часа, а длительность ингибирования ацетилхолинэстеразы составляет около 9 часов, в случаях бессимптомно протекающей передозировки рекомендуется не применять препарат Экселон® в течение последующих 24 часов. Если передозировка сопровождается выраженной тошнотой и рвотой, следует рассмотреть вопрос о

применении противорвотных средств. При возникновении других нежелательных явлений при необходимости проводят соответствующее симптоматическое лечение.

При значительной передозировке может быть применен атропин, начальная доза которого составляет 0,03 мг/кг внутривенно; последующее дозирование зависит от клинического эффекта. Применение скополамина в качестве антидота не рекомендовано.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ривастигмин метаболизируется преимущественно путем гидролиза при участии эстераз. Метаболизм ривастигмина при участии основных изоферментов цитохрома P450 происходит в минимальной степени. Таким образом, фармакокинетических взаимодействий ривастигмина с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием данных ферментов маловероятно.

Нерекомендованное взаимодействие

Метоклопрамид

Учитывая возможность возникновения совокупного влияния препаратов на экстрапирамидную систему, одновременное применение метоклопрамида и ривастигмина не рекомендовано.

Препараты, влияющие на холинергическую систему.

Учитывая фармакодинамические характеристики ривастигмина, следует избегать одновременного применения его с другими холиномиметиками в связи с возможностью развития их совокупного действия. Ривастигмин может влиять на действие холиноблокаторов (например, оксибутина, толтеродина).

Соли суксаметония

При проведении анестезии ривастигмин, являясь ингибитором холинэстеразы, может усиливать эффекты деполяризующих миорелаксантов (например, солей суксаметония). Рекомендовано соблюдать осторожность при выборе средства для анестезии. При необходимости перед проведением анестезии возможно уменьшение дозы ривастигмина или временная остановка терапии.

Ожидаемые взаимодействия, которые следует принимать во внимание

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при применении ривастигмина в сочетании с другими лекарственными средствами, которые, как известно, удлиняют интервал QT (включая, среди прочего, хинидин, амиодарон, пимозид, галофантрин, цизаприд, циталопрам, мизоластин, моксифлоксацин, эритромицин). Может также потребоваться клинический мониторинг (см. раздел «*Особые указания*»).

Взаимодействия, которые следует принимать во внимание

Бета-адреноблокаторы

При одновременном применении ривастигмина с различными бета-адреноблокаторами (включая атенолол) было отмечено синергическое взаимодействие, приводившее к развитию брадикардии, что, в свою очередь может стать причиной синкопальных состояний. Несмотря на то, что одновременное применение с кардиоселективными бета-адреноблокаторами связано с наибольшим риском развития таких эффектов, данные НЯ отмечались также и у пациентов, получавших и другие препараты данной группы.

Взаимодействие с никотином

Отмечено увеличение всасывания ривастигмина на 23% при применении внутрь (в форме капсул в дозе до 12 мг/сут) у пациентов, принимающих никотин.

Взаимодействие с наиболее часто одновременно применяемыми препаратами

У здоровых добровольцев фармакокинетического взаимодействия между ривастигином и дигоксином, варфарином, диазепамом или флуоксетином выявлено не было. Вызванное варфарином увеличение протромбинового времени при применении ривастигмина не изменялось. При одновременном применении ривастигмина и дигоксина неблагоприятного влияния на внутрисердечную проводимость отмечено не было.

Одновременное применение ривастигмина с такими часто применяемыми препаратами как антациды, противорвотные средства, гипогликемические средства, антигипертензивные средства центрального действия, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, препараты, оказывающие положительное инотропное действие, антиангинальные средства, эстрогены, анальгетики, включая нестероидные противовоспалительные препараты, бензодиазепины и антигистаминные средства не сопровождалось какими-либо изменениями кинетики ривастигмина или повышением риска возникновения клинически значимых нежелательных явлений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение необходимо всегда начинать с дозы 1,5 мг 2 раза в день, которую постепенно увеличивают до поддерживающей дозы. При прерывании лечения более чем на три дня, возобновлять терапию необходимо с минимальной суточной дозы для снижения вероятности развития нежелательных явлений.

Расстройства пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота и диарея могут возникнуть в начале лечения или при увеличении дозы препарата, и могут купироваться при уменьшении дозы. В противном случае лечение препаратом Экселон® следует отменить. Пациентам, у которых развились признаки дегидратации, вследствие продолжительной диареи или рвоты, рекомендовано внутривенное введение жидкости и снижение дозы или отмена терапии ривастигином. Дегидратация может иметь серьезные

последствия.

Необходимо контролировать массу тела у пациентов с болезнью Альцгеймера, так как у данной группы пациентов возможно снижение массы тела при приеме ингибиторов холинэстеразы, включая ривастигмин.

Пациенты с массой тела менее 50 кг, хуже переносят терапию ривастигмином и чаще вынуждены прерывать лечение вследствие развития НЯ.

Как и при применении других холиномиметиков, при применении ривастигмина возможно развитие обструкции мочевыводящих путей, а также возникновение или увеличение выраженности экстрапирамидных расстройств. При применении ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона отмечалось увеличение выраженности двигательных нарушений (особенно тремора).

После увеличения дозы препарата Экселон® возможно кратковременное повышение артериального давления и возникновение галлюцинаций у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, а также усугубление экстрапирамидных расстройств (особенно тремора) у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона. Данные симптомы могут исчезнуть при снижении дозы, в противном случае терапию препаратом следует отменить. Следует регулярно оценивать состояние пациентов для выявления данных нежелательных явлений.

Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт»

На электрокардиограмме пациентов, получающих терапию ингибиторами холинэстеразы, включая ривастигмин, может наблюдаться удлинение интервала QT. Ривастигмин может вызывать брадикардию, которая представляет собой фактор риска возникновения torsade de pointes (тахикардия типа «пируэт»), преимущественно у пациентов с факторами риска. Следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным риском развития тахикардии типа «пируэт»; например, при декомпенсированной сердечной недостаточности, недавно перенесенном инфаркте миокарда, брадиаритмии, гипокалиемии или гипомagneмией, удлинении интервала QT в анамнезе или семейном анамнезе, или при одновременном применении с лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT и/или тахикардию типа «пируэт». Может также потребоваться клинический мониторинг (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Кожные реакции

Кожные реакции, возникающие на фоне применения препарата Экселон® ТТС, как правило, были легкой или умеренной степени выраженности. Эти реакции не являются показателем сенсibilизации пациента к ривастигмину. Тем не менее, на фоне

применения препарата Экселон® ТТС может возникнуть аллергический контактный дерматит. При развитии у пациентов контактного аллергического дерматита на фоне применения препарата Экселон® ТТС, если есть необходимость продолжения терапии ривастигином, пациента под контролем медицинского персонала и после получения отрицательного результата аллергологического тестирования рекомендовано перевести на лекарственные формы ривастигина для приема внутрь. У некоторых пациентов с сенсibilизацией к ривастигмину после применения препарата Экселон® ТТС применение ривастигина в других лекарственных формах может оказаться невозможным.

Аллергический контактный дерматит следует заподозрить, если в месте прикрепления ТТС возникла кожная реакция, распространяющаяся за пределы размера ТТС, или кожные реакции в месте прикрепления достигли выраженной интенсивности (например, усиливающаяся эритема, отек, возникновение папул, везикул), а также, если выраженность кожных реакций существенно не уменьшается в течение 48 часов после удаления ТТС. В этих случаях лечение препаратом следует прекратить (см. раздел Противопоказания).

В постмаркетинговом периоде были получены данные о развитии у некоторых пациентов распространенного аллергического дерматита при применении ривастигина вне зависимости от способа применения (внутрь или трансдермально). В этих случаях лечение препаратом следует полностью отменить (см. раздел Противопоказания). Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о возможности развития соответствующих кожных реакций на фоне применения ривастигина.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера сами по себе могут снижать способность управлять транспортными средствами и механизмами. У пациентов, получающих терапию ривастигином, возможно развитие головокружения и сонливости, особенно в начале лечения или при изменении дозы препарата. Способность пациента с деменцией, получающего лечение препаратом Экселон®, управлять транспортным средством и/или механизмами должна регулярно оцениваться лечащим врачом.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы, 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг, 6 мг.

По 14 капсул в блистеры из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Ал или ПВХ/Ал.

По 1, 2, 4 и 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°C.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет.

Препарат не следует применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка и вторичная (потребительская) упаковка

Зигфрид Барбера С.Л., Ронда де Санта Мария, 158, Барбера Дель Валлес, 08210

Барселона, Испания / Siegfried Barbera S.L., Ronda de Santa Maria, 158, Barbera del Valles, 08210 Barcelona, Spain

Выпускающий контроль качества

Новартис Фармасьютика С.А., Гран Виа де лес Кортс Каталанес, 764, 08013, Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013, Barcelona, Spain.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru