

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### РИВАСТИГМІН ІС

#### **Склад:**

*діюча речовина:* rivastigmine;

1 капсула містить ривастигміну гідротартрату 2,4 мг (у перерахунку на ривастигмін 1,5 мг), ривастигміну гідротартрату 4,8 мг (у перерахунку на ривастигмін 3 мг), ривастигміну гідротартрату 7,2 мг (у перерахунку на ривастигмін 4,5 мг) або ривастигміну гідротартрату 9,6 мг (у перерахунку на ривастигмін 6 мг);

*допоміжні речовини:* гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, желатин, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* непрозорі тверді желатинові капсули, корпус – білого кольору, кришка – білого кольору; вміст капсул – порошок від білого до майже білого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Психоаналептики. Препарати, які застосовуються при деменції. Інгібітори холінестерази. Ривастигмін. Код АТХ N06D A03.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ривастигмін є інгібітором ацетил- і бутирилхолінестерази карбаматного типу, який, як вважають, сприяє холінергічній нейротрансмісії, уповільнюючи деградацію ацетилхоліну, що вивільняється із функціонально інтактних холінергічних нейронів. Отже, ривастигмін чинить сприятливий ефект на зумовлений порушеннями холінергічної нейротрансмісії когнітивний дефіцит при деменції, асоційованій із хворобою Альцгеймера або хворобою Паркінсона.

Ривастигмін взаємодіє з ферментами-мішенями з утворенням ковалентного комплексу, що тимчасово інактивує ферменти-мішені. Було показано, що у здорових молодих чоловіків після прийому всередину ривастигміну у дозі 3 мг активність ацетилхолінестерази у спинномозковій рідині знижується приблизно на 40 % протягом перших 1,5 години. Після досягнення

максимального інгібуючого ефекту активність ферменту повертається до початкового рівня приблизно через 9 годин. У пацієнтів із хворобою Альцгеймера пригнічення ривастигміном активності ацетилхолінестерази у спинномозковій рідині має дозозалежний характер у досліджуваному діапазоні доз (до найвищої дози 6 мг 2 рази на добу). Пригнічення активності бутирилхолінестерази у спинномозковій рідині у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, які отримували ривастигмін, було подібним до пригнічення активності ацетилхолінестерази.

*Фармакокінетика.*

### Абсорбція

Ривастигмін швидко і повністю абсорбується. Максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину. Через взаємодію ривастигміну з ферментом-мішенню при збільшенні дози лікарського засобу підвищення його біодоступності в 1,5 раза перевищує очікуване (для цього підвищення дози). Абсолютна біодоступність ривастигміну після його прийому у дозі 3 мг становить близько  $36 \pm 13$  %. При прийомі ривастигміну з їжею його абсорбція уповільнюється (час досягнення максимальної концентрації ( $t_{max}$ ) збільшується на 90 хвилин), величина  $C_{max}$  знижується, площа під кривою «концентрація–час» (AUC) збільшується приблизно на 30 %.

### Розподіл

Зв'язування ривастигміну з білками крові становить близько 40 %. Він легко перетинає гематоенцефалічний бар'єр. Уявний об'єм розподілу становить 1,8–2,7 л/кг.

### Метаболізм

Ривастигмін швидко та інтенсивно метаболізується (період напіввиведення з плазми крові ( $T_{1/2}$ ) – приблизно 1 година) в основному шляхом гідролізу за участю холінестерази з утворенням декарбамільованого метаболіту. *In vitro* цей метаболіт незначно інгібує ацетилхолінестеразу (< 10 %).

За даними, отриманими у дослідженнях *in vitro*, не очікується фармакокінетичної взаємодії з лікарськими засобами, які метаболізуються за участю таких ізоферментів цитохрому P450 (CYP): CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 або CYP2B6. За даними, отриманими у дослідженнях на тваринах, основні ізоферменти цитохрому P450 беруть участь у метаболізмі ривастигміну мінімальною мірою. Загальний плазмовий кліренс ривастигміну після внутрішньовенного введення у дозі 0,2 мг становив приблизно 130 л/год, після внутрішньовенного введення у дозі 2,7 мг зменшився до 70 л/год.

### Елімінація

Ривастигмін у незміненому вигляді у сечі не виявлений; основним шляхом елімінації є виведення нирками у вигляді метаболітів. Після введення  $^{14}C$ -ривастигміну виведення нирками було швидким та майже повним (> 90 %) протягом 24 годин. Менше 1 % введеної дози виводиться з калом. У пацієнтів із хворобою Альцгеймера не виявлено кумуляції ривастигміну або його декарбамільованого метаболіту.

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що нікотин підвищує кліренс ривастигміну на 23 % у пацієнтів із хворобою Альцгеймера після прийому всередину ривастигміну у дозі до 12 мг/добу.

## Особливі групи пацієнтів

### *Пацієнти літнього віку*

Тоді як біодоступність ривастигміну в осіб літнього віку вища, ніж у молодих здорових добровольців, дослідження за участю пацієнтів з хворобою Альцгеймера віком від 50 до 92 років не виявили жодних змін біодоступності, пов'язаних із віком.

### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

У пацієнтів із порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості  $C_{\max}$  ривастигміну була приблизно на 60 % вища, а AUC – більш ніж у 2 рази вища, ніж у здорових добровольців.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

У пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості  $C_{\max}$  і AUC ривастигміну були більш ніж у 2 рази вище, ніж у здорових добровольців; проте змін у  $C_{\max}$  і AUC ривастигміну у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня не виявлено.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Симптоматичне лікування деменції від легкого до помірного ступеня тяжкості, зумовленої хворобою Альцгеймера.

Симптоматичне лікування деменції від легкого до помірного ступеня тяжкості у пацієнтів з ідіопатичною хворобою Паркінсона.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до ривастигміну, інших похідних карбамату або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Контактний алергічний дерматит в анамнезі, що виник на тлі застосування препарату ривастигміну у формі трансдермального пластиру.

Період годування груддю. Дитячий вік (до 18 років).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Як інгібітор холінестерази ривастигмін може посилювати ефекти м'язових релаксантів сукцинілхолінового типу під час анестезії. Рекомендовано з обережністю підходити до вибору анестезуючих засобів. У разі необхідності можна розглянути питання коригування дози або тимчасового припинення лікування.

З огляду на фармакодинамічні ефекти ривастигміну та можливі адитивні ефекти ривастигмін

не слід застосовувати супутньо з іншими холіноміметиками. Ривастигмін може знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних лікарських засобів (наприклад, оксibuтиніну, толтеродину).

Повідомляли про адитивні ефекти, що призвели до брадикардії (з ризиком розвитку синкопе), при комбінованому застосуванні ривастигміну та різних  $\beta$ -блокаторів (у т. ч. атенололу). Незважаючи на те, що застосування з кардіоселективними  $\beta$ -блокаторами пов'язано з найвищим ризиком розвитку таких ефектів, ці небажані ефекти спостерігали також у пацієнтів, які приймали інші лікарські засоби групи  $\beta$ -блокаторів. Отже, слід проявляти обережність при застосуванні ривастигміну у комбінації з  $\beta$ -блокаторами, а також з іншими лікарськими засобами, які можуть спричинити брадикардію (наприклад, антиаритмічними препаратами класу III, антагоністами кальцієвих каналів, глікозидами наперстянки, пілокарпіном).

Оскільки брадикардія є фактором ризику розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*), слід дотримуватися обережності та, у разі необхідності, проводити моніторинг стану пацієнта (електрокардіографію) при застосуванні ривастигміну у комбінації з лікарськими засобами, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як антипсихотичні засоби [наприклад, деякі фенотіазини (хлорпромазин, левомепромазин), бензаміди (сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, вераліприд), пімозид, галоперидол, дроперидол]; циталопрам; цизаприд, дифеманіл; еритроміцин (при введенні внутрішньовенно), моксифлоксацин; галофантрин, пентамідин; мізоластин та метадон.

Фармакокінетичної взаємодії між ривастигміном і дигоксином, варфарином, діазепамом або флуоксетином під час досліджень за участю здорових добровольців не виявлено. Ривастигмін не впливає на спричинене варфарином збільшення протромбінового часу. При супутньому застосуванні дигоксину та ривастигміну небажаного впливу на провідну систему серця не виявлено.

З огляду на те, що метаболізм ривастигміну за участю основних ізоферментів цитохрому P450 (CYP) здійснюється мінімальною мірою, фармакокінетична взаємодія ривастигміну з іншими лікарськими засобами, які метаболізуються за участю CYP, є маловірогідною. Хоча ривастигмін може інгібувати метаболізм лікарських засобів, які біотрансформуються за участю бутирилхолінестерази.

### **Особливості застосування.**

Частота розвитку та тяжкість побічних реакцій зазвичай зростають з підвищенням дози ривастигміну. Якщо перерва у прийомі лікарського засобу становила більше 3-х днів, поновлювати лікування необхідно з дози 1,5 мг 2 рази на добу для зниження ризику виникнення побічних реакцій (наприклад, блювання) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Титрування дози. Невдовзі після підвищення дози ривастигміну спостерігали розвиток побічних реакцій (наприклад, розвиток артеріальної гіпертензії та галюцинацій у пацієнтів з деменцією, зумовленою хворобою Альцгеймера, та посилення вираженості екстрапірамідних порушень, особливо тремору, у пацієнтів з деменцією при хворобі Паркінсона). Якщо при зниженні дози вираженість побічних реакцій не зменшувалася, лікування ривастигміном було припинено.

У післяреєстраційному періоді повідомляли про рідкісні випадки розвитку у деяких пацієнтів алергічного дерматиту (дисемінованого) при застосуванні ривастигміну незалежно від способу застосування (всередину або трансдермально). У цих випадках лікування ривастигміном слід відмінити (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнти та особи, які доглядають за ними, повинні бути проінформовані про можливість розвитку відповідних шкірних реакцій при застосуванні ривастигміну.

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання та діарея, є дозозалежними та можуть виникати особливо на початку лікування та/або при підвищенні дози (див. розділ «Побічні реакції»). Ці побічні реакції частіше виникають у жінок. Пацієнтам, у яких розвинулися симптоми дегідратації внаслідок тривалого блювання або діареї, рекомендовано внутрішньовенне введення рідини та зниження дози або припинення терапії ривастигміном. Дегідратація може бути пов'язана з серйозними наслідками.

При тяжкому блюванні, пов'язаному з лікуванням ривастигміном, необхідно провести відповідну корекцію дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Деякі випадки тяжкого блювання були пов'язані з розривом стравоходу (див. розділ «Побічні реакції»). Такі випадки спостерігали особливо після підвищення дози або застосування високих доз ривастигміну.

Ривастигмін може посилювати секрецію шлункового соку. Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривастигміну пацієнтам із виразкою шлунку/дванадцятипалої кишки у фазі загострення або пацієнтам, які схильні до цих станів.

У пацієнтів із хворобою Альцгеймера можливе зниження маси тіла. Оскільки у таких пацієнтів при застосуванні інгібіторів холінергази, включаючи ривастигмін, може спостерігатися зниження маси тіла, слід контролювати масу тіла пацієнта під час терапії.

Ривастигмін може спричинити брадикардію, яка є чинником ризику виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsade de pointes*), переважно у пацієнтів з факторами ризику. Слід дотримуватися обережності при застосуванні ривастигміну пацієнтам із високим ризиком розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует», зокрема пацієнтам із декомпенсованою серцевою недостатністю, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, брадиаримією, схильністю до гіпокаліємії або гіпомагніємії, пацієнтам, які супутньо приймають лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT та/або *torsade de pointes* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Слід дотримуватися обережності при застосуванні ривастигміну пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла або порушеннями провідності (синаотріальна блокада, атріовентрикулярна блокада) (див. розділ «Побічні реакції»).

Інгібітори холінергази слід призначати з обережністю пацієнтам з астмою або обструктивним захворюванням легень в анамнезі.

Холіноміметики можуть індукувати або посилювати обструкцію сечовивідних шляхів і судоми. При лікуванні пацієнтів, схильних до цих патологій, необхідно дотримуватися обережності.

Застосування ривастигміну пацієнтам із тяжкою деменцією, зумовленою хворобою Альцгеймера або хворобою Паркінсона, а також пацієнтам з іншими типами деменції або іншими типами порушень пам'яті (наприклад, віковим зниженням когнітивної функції) не досліджували, тому не рекомендовано застосувати ривастигмін пацієнтам цих груп.

Як і інші холіноміметики, ривастигмін може посилити або індукувати екстрапірамідні порушення. У пацієнтів із деменцією при хворобі Паркінсона спостерігали посилення вираженості рухових порушень (включаючи брадикінезію, дискінезію, порушення ходи, тремор) та збільшення частоти тремору (див. розділ «Побічні реакції»). В деяких випадках через ці явища довелося припинити терапію ривастигміном (а саме: частота випадків припинення лікування через тремор була 1,7 % у групі ривастигміну і 0 % – у групі плацебо). Слід регулярно оцінювати клінічний стан пацієнтів для виявлення цих небажаних явищ.

### Особливі групи пацієнтів

У пацієнтів з клінічно вираженим порушенням функції нирок або печінки може спостерігатися більш часте виникнення дозозалежних небажаних реакцій (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»). Слід ретельно титрувати дозу ривастигміну з урахуванням індивідуальної переносимості лікування пацієнтами цієї групи. Застосування ривастигміну пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки не досліджували. Проте лікарський засіб Ривастигмін ІС можна застосовувати пацієнтам цієї популяції за умови проведення ретельного моніторингу стану пацієнтів.

Пацієнти з масою тіла менше 50 кг більш схильні до розвитку побічних реакцій, тому є більша імовірність припинення лікування ривастигміном у таких пацієнтів.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

За результатами проведених досліджень на вагітних тваринах ривастигмін та/або його метаболіти перетинали плацентарний бар'єр. Потенційний ризик для людини невідомий. Клінічні дані щодо застосування ривастигміну вагітним жінкам відсутні. У дослідженнях перинатального розвитку потомства щурів спостерігали подовження періоду вагітності у тварин. Ривастигмін не слід застосовувати у період вагітності, якщо немає гострої необхідності.

### Годування груддю

За даними проведених досліджень ривастигмін проникав у грудне молоко тварин у період лактації. Дані щодо проникнення ривастигміну у грудне молоко людини відсутні. Отже, жінкам, які застосовують ривастигмін, не слід годувати груддю.

### Фертильність

Дослідження на щурах не показали небажаного впливу на фертильність або репродуктивну функцію тварин. Вплив ривастигміну на фертильність людини невідомий.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Хвороба Альцгеймера може призвести до поступового погіршення здатності керувати автотранспортом і працювати з механізмами. Крім того, ривастигмін може спричиняти запаморочення та сонливість, особливо на початку лікування або при підвищенні дози. Отже, ривастигмін незначно або помірно впливає на здатність керувати автотранспортом або

іншими механізмами. Здатність пацієнтів з деменцією, які приймають ривастигмін, керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами повинна регулярно оцінюватися лікарем.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування слід починати і проводити під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування деменції, зумовленої хворобою Альцгеймера або хворобою Паркінсона. Захворювання повинно бути діагностовано відповідно до діючих рекомендацій. Терапію ривастигміном слід розпочинати тільки у тому випадку, коли є особа, яка доглядає за пацієнтом та буде постійно контролювати прийом лікарського засобу пацієнтом.

#### Спосіб застосування

Лікарський засіб приймати всередину 2 рази на добу, вранці та ввечері, під час прийому їжі. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи.

#### Рекомендований режим дозування

#### *Початкова доза та титрування дози*

Початкова доза - 1,5 мг 2 рази на добу.

Якщо по закінченні мінімум 2-х тижнів лікування відзначається добра переносимість початкової дози, дозу лікарського засобу можна підвищити до 3 мг 2 рази на добу. Можливе подальше підвищення дози до 4,5 мг 2 рази на добу і потім до 6 мг 2 рази на добу при добрій переносимості попередньої дози з інтервалом часу не менше 2-х тижнів після кожного попереднього підвищення дози.

Якщо у пацієнтів з деменцією, асоційованою з хворобою Паркінсона, спостерігаються побічні реакції (наприклад, нудота, блювання, біль у животі або втрата апетиту), зниження маси тіла або погіршення екстрапірамідних порушень (наприклад, тремору), можна спробувати пропустити прийом однієї або декількох доз ривастигміну. Якщо побічні реакції не зникають, слід тимчасово зменшити добову дозу до попередньої дози, яка добре переносилася, або припинити лікування.

#### *Підтримуюча доза та припинення лікування*

Рекомендована ефективна доза становить від 3 мг до 6 мг 2 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту пацієнтам слід застосовувати найвищу дозу, яка добре переноситься. Рекомендована максимальна доза - 6 мг 2 рази на добу.

Підтримуюче лікування можна продовжувати до тих пір, поки воно приносить користь пацієнту. Отже, слід регулярно проводити оцінку користі від лікування ривастигміном, особливо у пацієнтів, які отримують дозу менше 3 мг 2 рази на добу. Якщо через 3 місяці терапії ривастигміном у підтримуючій дозі у пацієнта не спостерігається зменшення вираженості симптомів деменції, лікування слід припинити. Слід також розглянути можливість припинення лікування у разі, якщо терапевтичний ефект, який було досягнуто раніше, більше не спостерігається.

Індивідуальну реакцію на ривастигмін передбачити неможливо. Проте кращий ефект від лікування спостерігали у пацієнтів з хворобою Паркінсона з деменцією помірного ступеня тяжкості. Також кращий ефект спостерігали у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які мали зорові галюцинації.

Плацебо-контрольованих досліджень тривалістю більше 6 місяців з метою вивчення ефективності застосування ривастигміну не проводили.

#### *Відновлення терапії після перерви*

Якщо перерва у прийомі лікарського засобу становила більше 3-х днів, відновлювати лікування необхідно з дози 1,5 мг 2 рази на добу. Потім слід провести поступове підвищення дози, як описано вище.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Пацієнти з порушенням функції нирок/печінки*

Пацієнтам з порушенням функції нирок/печінки легкого або помірного ступеня тяжкості коригування дози ривастигміну не потребується. Проте через збільшення експозиції ривастигміну у пацієнтів цієї групи слід ретельно титрувати дозу лікарського засобу з урахуванням індивідуальної переносимості лікування, оскільки у пацієнтів з клінічно вираженим порушенням функції нирок/печінки може спостерігатися більш часте виникнення дозозалежних побічних реакцій. Застосування ривастигміну пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не досліджували, проте лікарський засіб Ривастигмін ІС можна застосовувати пацієнтам цієї популяції за умови проведення ретельного моніторингу стану пацієнтів (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

#### *Діти.*

Лікарський засіб не застосовувати дітям (віком до 18 років) через відсутність даних щодо застосування ривастигміну пацієнтам цієї вікової групи.

#### ***Передозування.***

##### Симптоми

Випадкове передозування ривастигміном у більшості випадків не супроводжувалося будь-якими клінічними проявами; майже всі пацієнти продовжували застосування лікарського засобу через 24 години після передозування.

При отруєннях помірного ступеня повідомляли про холінергічну токсичність з мускариновими симптомами, такими як міоз, слезотеча, припливи, гіпергідроз, бронхоспазм та підвищення бронхіальної секреції, брадикардія, артеріальна гіпотензія, мимовільне(-а) сечовипускання та/або дефекація, гіперсаливація, порушення травлення (включаючи біль у животі, нудоту, блювання та діарею).

У разі більш тяжких отруєнь можливий розвиток нікотинних ефектів, таких як м'язова слабкість, фасцикуляція, судоми, зупинка дихання з можливим летальним наслідком.



Крім того, у післяреєстраційному періоді повідомляли про випадки запаморочення, тремору, головного болю, сонливості, сплутаності свідомості, галюцинацій, артеріальної гіпертензії, нездужання.

### Лікування

Оскільки період напіввиведення ривастигміну з плазми крові становить приблизно 1 годину, а тривалість інгібування ацетилхолінестерази становить близько 9 годин, у випадках безсимптомного передозування не рекомендується прийом наступної дози ривастигміну протягом 24 годин. Якщо передозування супроводжується вираженою нудотою та блюванням, слід розглянути можливість застосування протиблювальних засобів. При виникненні інших побічних реакцій у разі необхідності слід провести відповідну симптоматичну терапію.

При значному передозуванні можна застосовувати атропін. Рекомендована початкова доза атропіну сульфату 0,03 мг/кг внутрішньовенно з подальшим підвищенням, залежно від клінічної відповіді. Застосування скополаміну як антидоту не рекомендовано.

### **Побічні реакції.**

До побічних реакцій, які виникають найчастіше, відносяться розлади з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту (38 %) та блювання (23 %), особливо у період титрування дози. За даними клінічних досліджень побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту та зниження маси тіла частіше спостерігали у жінок, ніж у чоловіків.

Побічні реакції, які наведено нижче, класифіковано за системами органів та частотою. За частотою побічні реакції розподілено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Побічні реакції, які спостерігали у пацієнтів з деменцією, зумовленою хворобою Альцгеймера, при лікуванні ривастигміном

*З боку нервової системи:* дуже часто – запаморочення; часто – головний біль, сонливість, тремор; нечасто – синкопе; рідко – судоми; дуже рідко – екстрапірамідні порушення (включаючи погіршення перебігу супутньої хвороби Паркінсона).

*З боку психіки:* часто – кошмарні сновидіння, ажитація, сплутаність свідомості, почуття тривоги; нечасто – безсоння, депресія; дуже рідко – галюцинації; частота невідома – агресія, занепокоєння.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – нудота, блювання, діарея; часто – біль у животі, диспепсія; рідко – виразки шлунку та дванадцятипалої кишки; дуже рідко – шлунково-кишкова кровотеча, панкреатит; частота невідома – деякі випадки важкого блювання були пов'язані з розривом стравоходу (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – підвищення лабораторних показників функції печінки; частота невідома – гепатит.

*Порушення харчування та обміну речовин:* дуже часто – анорексія; часто – зниження апетиту; частота невідома – дегідратація.

*З боку серцево-судинної системи:* рідко – стенокардія; дуже рідко – аритмії (у т. ч. брадикардія, атріовентрикулярна блокада, фібриляція передсердь, тахікардія), артеріальна гіпертензія; частота невідома – синдром слабкості синусового вузла.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* часто – гіпергідроз; рідко – висип; частота невідома – свербіж, алергічний дерматит (дисемінований).

*Інфекційні та паразитарні захворювання:* дуже рідко – інфекції сечовивідних шляхів.

*Загальні порушення:* часто – підвищена втомлюваність, астенія, нездужання; нечасто – випадкове падіння.

*Результати досліджень:* часто – зниження маси тіла.

Побічні реакції, які спостерігали у пацієнтів з деменцією, асоційованою з хворобою Паркінсона, при лікуванні ривастигміном

*З боку нервової системи:* дуже часто – тремор; часто – запаморочення, сонливість, головний біль, погіршення перебігу хвороби Паркінсона, брадикінезія, дискінезія, гіпокінезія, ригідність за типом «зубчастого колеса»; нечасто – дистонія.

*З боку психіки:* часто – безсоння, почуття тривоги, занепокоєння, зорові галюцинації, депресія; частота невідома – агресія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – нудота, блювання; часто – діарея, біль у животі, диспепсія, гіперсалівація.

*З боку гепатобіліарної системи:* частота невідома – гепатит.

*Порушення харчування та обміну речовин:* часто – зниження апетиту, дегідратація.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – брадикардія, артеріальна гіпертензія; нечасто – фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, артеріальна гіпотензія; частота невідома – синдром слабкості синусового вузла.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* часто – гіпергідроз; частота невідома – алергічний дерматит (дисемінований).

*Загальні порушення:* дуже часто – випадкове падіння; часто – підвищена втомлюваність, астенія, порушення ходи, паркінсонічна хода.

У 24-тижневому клінічному дослідженні за участю 541 пацієнта з деменцією, асоційованою з хворобою Паркінсона, які отримували ривастигмін, спостерігали побічні реакції, які, можливо, вказували на погіршення перебігу хвороби Паркінсона (порівняно з плацебо): тремор – 10,2 % (3,9 % у групі плацебо), випадкове падіння – 5,8 % (6,1 % у групі плацебо), посилення вираженості симптомів хвороби Паркінсона – 3,3 % (1,1 % у групі плацебо), брадикінезія – 2,5 % (1,7 % у групі плацебо), паркінсонізм – 2,2 % (0,6 % у групі плацебо), гіперсалівація – 1,4 % (не виявлено у групі плацебо), дискінезія – 1,4 % (0,6 % у групі плацебо), порушення ходи – 1,4 % (не виявлено у групі плацебо), дистонія – 0,8 % (0,6 % у групі плацебо), порушення рівноваги – 0,8 % (1,1 % у групі плацебо), кістково-м'язова скутість – 0,8 % (не виявлено у групі плацебо), гіпокінезія – 0,3 % (не виявлено у групі плацебо), рухові порушення – 0,3 % (не виявлено у групі плацебо).

плацебо), ригідність м'язів - 0,3 % (не виявлено у групі плацебо), тремтіння - 0,3 % (не виявлено у групі плацебо), порушення координації рухів - 0,3 % (не виявлено у групі плацебо).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень з метою контролю за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу.

#### **Термін придатності.**

3 роки (для дозування 1,5 мг та 3 мг).

2 роки (для дозування 4,5 мг та 6 мг).

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.