

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РИВАСТИГМІН

(RIVASTIGMIN)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить ривастигміну гідротартрату 2,4 мг, еквівалент 1,5 мг ривастигміну, або ривастигміну гідротартрату 4,8 мг, еквівалент 3 мг ривастигміну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка капсули: желатин, натрію лаурилсульфат, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172) (капсули 3 мг), титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули тверді 1,5 мг: тверді желатинові капсули з непрозорими корпусом і кришечкою жовтого кольору; вміст капсул - порошок від майже білого до слабкого жовтого кольору;

капсули тверді 3 мг: тверді желатинові капсули з непрозорими корпусом і кришечкою оранжевого кольору; вміст капсул - порошок від майже білого до слабкого жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ривастигмін є інгібітором ацетил- і бутирилхолінестерази типу карбамату; вважають, що він сприяє холінергічній передачі, уповільнюючи деградацію ацетилхоліну, що вивільняється з холінергічних нейронів з непорушеною функцією. Таким чином, ривастигмін полегшує недостатність когнітивної функції, обумовлену порушеннями холінергічної передачі, при деменції, внаслідок хвороби Альцгеймера або Паркінсона.

Ривастигмін взаємодіє з ферментами-мішенями з утворенням ковалентного комплексу, що

тимчасово інактивує ферменти. У здорових молодих чоловіків прийом дози 3 мг внутрішньо знижує активність ацетилхолінестерази (АХЕ) у спинномозковій рідині (СМР) приблизно на 40 % впродовж перших 1,5 годин. Активність ферменту повертається до початкових значень приблизно через 9 годин після досягнення максимального ефекту інгібування. У пацієнтів із хворобою Альцгеймера пригнічення активності АХЕ ривастигміном у СМР залежало від дози, аж до найвищої вивченої дози 6 мг двічі на добу. Пригнічення активності бутирилхолінестерази в СМР 14 пацієнтів із хворобою Альцгеймера, що отримували ривастигмін, було подібним до пригнічення активності АХЕ.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ривастигмін швидко і повністю абсорбується. Максимальна концентрація ($C_{\max}$) в плазмі досягається приблизно через 1 годину. Як наслідок взаємодії препарату з ферментом-мішенню, можна очікувати приблизно в 1,5 раза більшого підвищення біодоступності, ніж при збільшенні дози. Абсолютна біодоступність після прийому дози 3 мг – приблизно $36 \% \pm 13 \%$. Прийом ривастигміну з їжею уповільнює всмоктування ($t_{\max}$) на 90 хвилин, знижує $C_{\max}$ і збільшує АUC приблизно на 30 %.

Розподіл. Зв'язування ривастигміну з білками – близько 40 %. Він легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр; уявний об'єм розподілу становить 1,8 - 2,7 л/кг.

Метаболізм. Ривастигмін швидко та інтенсивно перетворюється (період напіввиведення з плазми крові – приблизно 1 година), в основному шляхом гідролізу до декарбамільованого продукту, опосередкованого холінестеразою. *In vitro* цей метаболіт незначно інгібує ацетилхолінестеразу (<10 %).

На підставі досліджень *in vitro*, не очікується фармакокінетичної взаємодії з лікарськими засобами, які метаболізуються наступними ізоферментами цитохрому: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 або CYP2B6. На підставі даних експериментів *in vitro* і досліджень на тваринах, основні ізоферменти цитохрому Р450 беруть участь у метаболізмі ривастигміну мінімальною мірою. Загальний кліренс ривастигміну з плазми крові після внутрішньовенного введення в дозі 0,2 мг становив приблизно 130 л/год, а після дози 2,7 мг внутрішньовенно знизився до 70 л/год.

Елімінація. Ривастигмін не виявлений у сечі в незмінені вигляді; основним шляхом виведення є виведення нирками у формі метаболітів. Після введення ^{14}C -ривастигміну виведення нирками було швидким і майже повним (> 90 %) впродовж 24 годин. З калом виводиться менше 1 % від введеної дози. У пацієнтів із хворобою Альцгеймера не виявлено накопичення ривастигміну або його декарбамільованого метаболіту.

Фармакокінетичний аналіз показав, що застосування нікотину збільшує оральний кліренс ривастигміну на 23 % у пацієнтів з хворобою Альцгеймера після прийому ривастигміну в капсулах у дозі до 12 мг/добу.

Літні люди. Тоді як біодоступність ривастигміну у літніх людей вища, ніж у молодих здорових добровольців, дослідження на хворих хворобою Альцгеймера у віці від 50 до 92 років не показали зміни біодоступності з віком.

Хворі з порушенням функції печінки. У хворих з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня $C_{\max}$ ривастигміну була приблизно на 60 % вище, а АUC - більш ніж удвічі вище, ніж у здорових людей.

Хворі з порушенням функції нирок. У хворих з порушенням ниркової функції помірного ступеня $C_{\max}$ і AUC ривастигміну були більш ніж удвічі вищі, ніж у здорових людей. Проте змін у $C_{\max}$ і AUC ривастигміну у хворих з тяжким порушенням функції нирок не виявлено.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Симптоматичне лікування деменції від легкого до помірного ступеня у хворих на ідіопатичну хворобу Паркінсона.

Протипоказання.

Цей препарат протипоказаний хворим з відомою гіперчутливістю до ривастигміну, інших карбаматних похідних або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Зважаючи на фармакодинамічні ефекти, ривастигмін не слід застосовувати разом з іншими холіноміметиками; також він може взаємодіяти з антихолінергічними препаратами, такими як оксибутинін, толтеродин.

Адитивні ефекти, що призводять до брадикардії (які можуть призвести до непритомності), були зареєстровані при комбінованому застосуванні різних бета-блокаторів (включаючи атенолол) та ривастигміну. Найбільший ризик пов'язаний із серцево-судинними бета-блокаторами, але також були отримані дані про пацієнтів, які використовували інші бета-блокатори. Таким чином, слід проявляти обережність при комбінованому застосуванні ривастигміну з бета-блокаторами, а також з іншими препаратами, що спричиняють брадикардію (наприклад, антиаритмічні агенти класу III, антагоністи кальцієвих каналів, глікозиди дигіталісу, пілокарпін).

Оскільки брадикардія являє собою фактор ризику виникнення розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії (torsades de pointes), комбінувати ривастигмін з лікарськими засобами, що можуть спричинити пароксизмальну шлуночкову тахікардію (torsades de pointes), такими як антипсихотичні препарати, тобто деякі фенотіазини (хлорпромазин,

левомепромазин), бензаміди (сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, вераліприд), пімозид, галоперидол, дроперидол, цизаприд, циталопрам, дифенаміл, еритроміцин IV, галофантрин, мізоластин, метадон, пентамідин і моксифлоксацин, слід з обережністю і, за потреби, проводити клінічний моніторинг (ЕКГ).

Фармакокінетичних взаємодій між ривастигміном і дигоксином, варфарином, діазепамом або флуоксетином під час досліджень на здорових добровольцях виявлено не було. Ривастигмін не впливає на збільшення протромбінового часу під дією варфарину. При спільному застосуванні дигоксину і ривастигміну небажаного впливу на серцеву провідність не виявлено.

Метаболічні взаємодії є маловірогідними, хоча ривастигмін здатний інгібувати метаболізм інших препаратів, опосередкованих бутирилхолінестеразою.

Особливості застосування.

Частота і тяжкість побічних реакцій зазвичай зростають з підвищенням дози. При перерві в лікуванні більш ніж на декілька днів його слід поновлювати в дозі 1,5 мг двічі на добу для зниження вірогідності виникнення побічних реакцій (наприклад, блювання).

У ході післяреєстраційного застосування препарату були отримані дані про розвиток у деяких пацієнтів алергічного дерматиту (дисемінованого) при застосуванні ривастигміну незалежно від способу застосування (перорально, трансдермально). У цих випадках застосування препарату слід припинити.

Пацієнти і особи, які здійснюють догляд за ними, повинні бути проінформовані про можливість розвитку відповідних реакцій відповідним чином.

Титування дози: побічні реакції (наприклад, артеріальна гіпертензія і галюцинації у хворих з деменцією, обумовленою хворобою Альцгеймера, і погіршення екстрапірамідних симптомів, особливо тремору, у хворих з деменцією, обумовленою хворобою Паркінсона) спостерігалися незабаром після збільшення дози. Вони можуть зменшитися після зниження дози. В інших випадках препарат було відмінено.

Шлунково-кишкові порушення, наприклад, нудота і блювання, спостерігаються, зокрема, на початку лікування і при підвищенні дози. Побічні реакції частіше виникають у жінок. Пацієнтам, у яких розвинулися ознаки дегідратації, внаслідок тривалої діареї або блювання, рекомендовано внутрішньовенне введення рідини і зниження дози або припинення лікування ривастигміном через можливий ризик розвитку серйозних ускладнень.

При хворобі Альцгеймера можливе зниження маси тіла, пов'язане із застосуванням інгібіторів холінестерази, включаючи ривастигмін. Під час терапії необхідно стежити за масою тіла пацієнта.

При тяжкому блюванні, пов'язаному з лікуванням ривастигміном, рекомендується відповідна корекція дози. Деякі випадки тяжкого блювання були пов'язані з розривом стравоходу. Особливо такі явища спостерігалися після збільшення дози або застосування високих доз ривастигміну.

Ривастигмін може призвести до брадикардії, яка є фактором ризику розвитку пароксизмальної

шлуночкової тахікардії (torsades de pointes), переважно у пацієнтів з факторами ризику. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії (torsades de pointes), наприклад, пацієнтам із некомпенсованою серцевою недостатністю, які недавно перенесли інфаркт міокарда, пацієнтам із брадіаритмією, схильністю до гіпокаліємії або гіпомagneмії або при супутньому застосуванні з лікарськими засобами, що індукують інтервал QT та/або з пароксизмальною шлуночковою тахікардією (torsades de pointes).

Як і у випадку з іншими холіноміметиками, необхідно дотримуватися обережності при призначенні ривастигміну хворим із синдромом слабкості синусового вузла або порушеннями провідності (блокада синусового вузла, блокада передсердно-шлуночкового вузла).

Як і інші холінергічні речовини, ривастигмін може посилювати секрецію шлункового соку. Необхідно дотримуватися обережності при призначенні препарату хворим з активною виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки або при схильності до цих станів.

Інгібітори холінестерази слід призначати з обережністю хворим з астмою або обструктивними хворобами легенів у анамнезі.

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

Можливість застосування ривастигміну хворими з тяжкою деменцією, обумовленою хворобою Альцгеймера або Паркінсона, іншими типами деменції або іншими типами порушень пам'яті (наприклад, вікове зниження когнітивної функції), не досліджувалась.

Як і інші холіноміметики, ривастигмін здатний посилити або індукувати екстрапірамідальні симптоми. У хворих з деменцією внаслідок хвороби Паркінсона спостерігалися випадки погіршення (включаючи брадикінезію, дискінезію, порушення ходи) і зростання частоти тремору. В деяких випадках через ці явища довелося припинити терапію ривастигміном (а саме: частота випадків відміни препарату через тремор була 1,7 % у групі ривастигміну і 0 % - у групі плацебо). Рекомендується клінічний моніторинг цих явищ.

Пацієнти з порушеннями функції печінки і нирок

У пацієнтів з клінічно вираженими порушеннями функції печінки і нирок може відзначатися більш частий розвиток побічних реакцій. Рекомендується ретельно титрувати дозу ривастигміну відповідно до індивідуальної переносимості у даній категорії пацієнтів. Вивчення застосування ривастигміну у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не проводилося.

Пацієнти з масою тіла менше 50 кг

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У тварин ривастигмін та/або метаболіти проникають крізь плаценту. Клінічних даних про застосування ривастигміну в період вагітності немає. Під час пери- і постнатальних досліджень на тваринах виявлено подовження вагітності. Ривастигмін не слід застосовувати

вагітним без крайньої необхідності.

Період годування груддю. У тварин виявлено виділення ривастигміну в молоко. Невідомо, чи виділяється ривастигмін у грудне молоко. Отже, жінки, що приймають ривастигмін, не повинні годувати груддю.

Фертильність. Дослідження на тваринах не показали небажаного впливу на здатність до запліднення і розвиток ембріонів і плодів. Вплив ривастигміну на фертильність людини не відомий.

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

Хвороба Альцгеймера може призводити до поступового погіршення здатності керувати автомобілем і працювати з механізмами. Крім того, ривастигмін може викликати запаморочення і сонливість, особливо на початку лікування і при підвищенні дози. Внаслідок цього ривастигмін незначно або помірно впливає на здатність управляти транспортними засобами та користуватися механізмами. Отже, здатність хворих з деменцією, що отримують ривастигмін, керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами, повинна періодично оцінюватися лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Лікування повинно починатися і проводитися під наглядом лікаря, що має досвід діагностики і лікування деменції Альцгеймера або деменції, обумовленої хворобою Паркінсона. Діагноз повинен ставитися відповідно до діючого керівництва. Терапію ривастигміном слід розпочинати тільки при наявності осіб, які доглядають хворого, які зможуть регулярно контролювати прийом препарату хворим.

Ривастигмін приймають 2 рази на добу, в ранці і в вечері, разом з їжею. Капсули слід ковтати цілими.

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

Титування дози: початкова доза – 1,5 мг 2 рази на добу. При хорошій переносимості цієї дози через не менше ніж два тижні лікування її можна збільшити до 3 мг 2 рази на добу. Подальше підвищення до 4,5 мг і потім до 6 мг 2 рази на добу повинно ґрунтуватися на хорошій переносимості поточної дози і допускається не раніше ніж через два тижні лікування цією дозою.

При появі побічних реакцій (наприклад, нудоти, блювання, болю у животі або зниження апетиту), зниженні маси тіла або погіршенні екстрапірамідальних симптомів (наприклад, тремору) у хворих з деменцією, обумовленою хворобою Паркінсона, можна спробувати пропустити одну або декілька доз. Якщо побічні реакції не зникають, слід тимчасово знизити добову дозу до попередньої дози, що добре переносилася, або призупинити лікування.

Підтримуюча доза: ефективна доза – 3-6 мг 2 рази на добу.

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту пацієнти повинні застосовувати найвищу дозу, що добре переноситься. Рекомендована максимальна доза – 6 мг 2 рази на добу.

Підтримуюче лікування можна продовжувати доти, доки воно приносить користь хворому. Отже, клінічну користь ривастигміну слід регулярно переоцінювати, особливо у хворих, які одержують дозу менше 3 мг 2 рази на добу. Якщо через 3 місяці лікування симптоми деменції не зменшаться, слід припинити лікування. Крім того, необхідно розглянути можливість припинення лікування, якщо ознак терапевтичного ефекту більше не спостерігається.

Індивідуальну реакцію на ривастигмін передбачити неможливо. Проте кращий ефект від лікування спостерігався у пацієнтів із хворобою Паркінсона з помірно вираженою деменцією та у пацієнтів з хворобою Паркінсона із зоровими галюцинаціями.

Клінічних досліджень тривалістю більше 6 місяців для вивчення лікувального ефекту не проводилося.

Відновлення терапії.

Якщо лікування було припинено більше ніж на три дні, його необхідно відновити з дози 1,5 мг 2 рази на добу. Потім необхідно провести титрування дози, як описано вище.

Порушення функції нирок і печінки.

Через посилення дії препарату при нирковій і печінковій недостатності від легкого до помірного ступеня рекомендується точно підбирати дозу шляхом титрування відповідно до індивідуальної переносимості. Ривастигмін капсули можуть бути застосовані пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю за умови здійснення ретельного моніторингу.

Діти. Ривастигмін не показаний для застосування дітям.

Передозування.

Симптоми: більшість випадків передозування не супроводжувалися будь-якими клінічними ознаками чи симптомами, і майже всі пацієнти продовжили лікування ривастигміном впродовж 24 годин.

При помірних отруєннях повідомлялось про холінергічну токсичність з мускариновими симптомами, такими як міоз, припливи, травні розлади, включаючи біль у животі, нудоту, блювання і діарею, брадикардія, бронхоспазм і збільшення бронхіальних секретів, гіпергідроз, мимовільне сечовипускання і/або дефекація, слюзотеча, гіпотонія та слинна гіперсекреція.

У більш важких випадках можуть розвиватися нікотинові ефекти, такі як м'язова слабкість, фасцикуляції, судоми і зупинка дихання з можливим летальним кінцем.

Крім того, у постмаркетинговий період спостерігались випадки запаморочення, тремор, головний біль, сонливість, сплутаність свідомості, артеріальна гіпертензія, галюцинації та нездужання.

Лікування: оскільки період напіввиведення ривастигміну з плазми крові становить приблизно

1 годину, а тривалість інгібування ацетилхолінестерази – близько 9 годин, у випадках безсимптомного передозування не рекомендується прийом наступної дози ривастигміну впродовж 24 годин. При передозуванні з тяжкою нудотою і блюванням слід розглянути можливість застосування протиблювотних засобів. У випадку виникнення інших небажаних явищ слід застосовувати симптоматичну терапію.

При сильному передозуванні можна застосовувати атропін. Рекомендується початкова доза атропіну сульфату 0,03 мг/кг з подальшим підвищенням, залежно від клінічних ознак. Застосування скополаміну як антидоту не рекомендується.

Побічні реакції.

До побічних реакцій, які виникають найчастіше, відносяться шлунково-кишкові розлади, включаючи нудоту (38 %) і блювання (23 %), особливо під час титрування дози. Клінічні дослідження показали, що жінки сприйнятливіші до побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту і зниження маси тіла, ніж чоловіки.

Частота виникнення побічних реакцій має наступну класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо визначити за наявними даними).

У хворих з деменцією, обумовленою хворобою Альцгеймера, при лікуванні ривастигміном спостерігалися побічні реакції:

Інфекції та інвазії.

Дуже рідко: інфекції сечовивідних шляхів.

-

Психічні порушення.

Часто: збудження, сплутаність свідомості, кошмари, тривога.

Нечасто: безсоння, депресія.

Дуже рідко: галюцинації.

Частота невідома: агресія, занепокоєння.

З боку нервової системи.

Дуже часто: запаморочення.

Часто: головний біль, сонливість, тремор.

Нечасто: синкопе.

Рідко: судоми.

Дуже рідко: екстрапірамідні симптоми (включаючи погіршення перебігу хвороби Паркінсона).

-

З боку серцево-судинної системи.

Рідко: стенокардія.

Дуже рідко: аритмії (у т. ч. брадикардія, блокада передсердно-шлуночкового вузла, фібриляція передсердь і тахікардія), артеріальна гіпертензія.

Частота невідома: синдром слабкості синусового вузла.

-

-

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання, діарея.

Часто: біль у животі і диспепсія.

Рідко: виразки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Дуже рідко: крововилив зі шлунково-кишкового тракту, панкреатит.

Частота невідома: деякі випадки тяжкого блювання були пов'язані з розривом стравоходу.

-

Порушення метаболізму та харчування.

Дуже часто: анорексія.

Часто: зниження апетиту.

Частота невідома: дегідратація.

-

З боку гепатобіліарної системи.

Нечасто: підвищення печінкових показників.

Частота невідома: гепатит.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

Часто: підвищена пітливість.

Рідко: висипання.

Частота невідома: сверблячка, алергічний дерматит (дисемінований).

Загальні порушення.

Часто: підвищена втома, астенія, нездужання.

Нечасто: випадкове падіння.

Результати досліджень.

Часто: зниження маси тіла.

У хворих з деменцією, обумовленою хворобою Паркінсона, при лікуванні ривастигміном спостерігалися побічні реакції:

Психічні порушення.

Часто: безсоння, тривога, занепокоєння, галюцинації, депресія.

Частота невідома: агресія.

З боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: запаморочення, сонливість, головний біль, погіршення перебігу хвороби Паркінсона, брадикінезія, дискінезія, гіпокінезія, феномен зубчатого колеса.

Нечасто: дистонія.

-

З боку серцево-судинної системи.

Часто: брадикардія, артеріальна гіпертензія.

Нечасто: фібриляція передсердь, блокада передсердно-шлуночкового вузла, артеріальна гіпотензія.

Частота невідома: синдром слабкості синусового вузла.

-

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання.

Часто: діарея, зниження апетиту, біль у животі і диспепсія, підвищення секреції слини.

З боку гепатобіліарної системи.

Частота невідома: гепатит.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

Часто: підвищена пітливість.

Частота невідома: алергічний дерматит (дисемінований).

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:

Часто: ригідність м'язів.

-

Порушення метаболізму та харчування.

Часто: анорексія, зневоднення.

Загальні порушення.

Дуже часто: випадкове падіння.

Часто: підвищена втома, астенія, порушення ходи, паркінсонічна хода.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 капсул у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оріонієтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Виробник. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Фінляндія/Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РИВАСТИГМИН ОРИОН

(RIVASTIGMIN ORION)

Состав:

действующее вещество: 1 капсула содержит ривастигмина гидротартрата 2,4 мг, эквивалент 1,5 мг ривастигмина, или ривастигмина гидротартрата 4,8 мг, эквивалент 3 мг ривастигмина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипромелоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, натрия лаурилсульфат, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172) (капсулы 3 мг), титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма. Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства:

капсулы твердые 1,5 мг: твердые желатиновые капсулы с непрозрачными корпусом и крышечкой желтого цвета; содержимое капсул - порошок от почти белого до слабого желтого цвета;

капсулы твердые 3 мг: твердые желатиновые капсулы с непрозрачными корпусом и крышечкой оранжевого цвета; содержимое капсул - порошок от почти белого до слабого желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа.

Ингибиторы холинэстеразы. Код АТХ N06D A03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Ривастигмин представляет собой ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы типа карбамата; полагают, что он способствует холинэргической передаче, замедляя деградацию ацетилхолина, высвобождающегося из холинэргических нейронов с ненарушенной функцией. Таким образом, ривастигмин облегчает недостаточность когнитивной функции, обусловленную нарушениями холинэргической передачи, при деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера или Паркинсона.

Ривастигмин взаимодействует с ферментами-мишенями с образованием ковалентного комплекса, временно инактивирующего ферменты. У здоровых молодых мужчин прием дозы 3 мг внутрь снижает активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в спинномозговой жидкости (СМЖ) приблизительно на 40 % в течение первых 1,5 ч. Активность фермента возвращается к исходным значениям примерно через 9 ч после достижения максимального ингибирующего эффекта. У пациентов с болезнью Альцгеймера подавление активности АХЭ ривастигмином в СМЖ зависело от дозы, вплоть до наивысшей изученной дозы 6 мг дважды в сутки. Подавление активности бутирилхолинэстеразы в СМЖ 14 пациентов с болезнью Альцгеймера, получавших ривастигмин, было сходным с подавлением активности АХЭ.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Ривастигмин быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается приблизительно через 1 час. Как следствие взаимодействия препарата с ферментом-мишенью, можно ожидать примерно в 1,5 раза большего увеличения биодоступности, чем при увеличении дозы. Абсолютная биодоступность после приема дозы

3 мг - приблизительно 36 % $\pm$ 13 %. Прием ривастигмина с пищей замедляет всасывание (t_{max})

на 90 минут, снижает $C_{\max}$ и увеличивает AUC приблизительно на 30 %.

Распределение. Связывание ривастигмина с белками – около 40 %. Он легко проходит через гематоэнцефалический барьер; кажущийся объем распределения составляет 1,8 – 2,7 л/кг.

Метаболизм. Ривастигмин быстро и интенсивно превращается (время полувыведения из плазмы крови – приблизительно 1 час), в основном путем гидролиза, до декарбамилированного продукта, опосредованного холинэстеразой. *In vitro* этот метаболит незначительно ингибирует ацетилхолинэстеразу (< 10 %).

На основании исследований *in vitro*, не ожидается фармакокинетического взаимодействия с лекарственными средствами, которые метаболизируются такими изоферментами цитохрома: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 или CYP2B6.

На основании данных экспериментов *in vitro* и исследований на животных, основные изоферменты цитохрома P450 участвуют в метаболизме ривастигмина в минимальной степени. Общий клиренс ривастигмина из плазмы крови после внутривенного введения в дозе 0,2 мг составлял приблизительно 130 л/час, а после дозы 2,7 мг внутривенно снизился до 70 л/час.

Элиминация. Ривастигмин не обнаружен в моче в неизменном виде; основным путем выведения является выведение почками в форме метаболитов. После введения ^{14}C -ривастигмина выведение почками было быстрым и почти полным (> 90 %) в течение 24 ч.

С калом выводится менее 1 % от введенной дозы. У пациентов с болезнью Альцгеймера не обнаружено накопления ривастигмина или его декарбамилированного метаболита.

Фармакокинетический анализ показал, что применение никотина увеличивает оральный клиренс ривастигмина на 23 % у пациентов с болезнью Альцгеймера после приема ривастигмина в капсулах в дозе до 12 мг/сутки.

Пожилые люди. Тогда как биодоступность ривастигмина у пожилых выше, чем у молодых здоровых добровольцев, исследования на больных болезнью Альцгеймера в возрасте от 50 до 92 лет не показали изменения биодоступности с возрастом.

Больные с нарушением функции печени. У больных с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени $C_{\max}$ ривастигмина была примерно на 60 % выше, а AUC – более чем вдвое выше, чем у здоровых людей.

Больные с нарушением функции почек. У больных с нарушением почечной функции умеренной степени $C_{\max}$ и AUC ривастигмина были более чем вдвое выше, чем у здоровых людей. Однако изменений в $C_{\max}$ и AUC ривастигмина у больных с тяжелым нарушением функции почек не обнаружено.

Клинические характеристики.

Показания.

Симптоматическое лечение деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, от легкой до умеренной степени.

Симптоматическое лечение деменции от легкой до умеренной степени у больных идиопатической болезнью Паркинсона.

Противопоказания.

Этот препарат противопоказан больным с известной гиперчувствительностью к ривастигмину, другим карбаматным производным или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Контактный аллергический дерматит в анамнезе, возникший на фоне применения препарата, содержащего ривастигмин в форме пластыря.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Как ингибитор холинэстеразы, ривастигмин может усиливать эффекты мышечных релаксантов типа сукцинилхолина во время анестезии. Рекомендовано с осторожностью подходить к выбору анестезирующих средств. При необходимости можно рассмотреть вопрос корректировки дозы или временного прекращения лечения.

В виду фармакодинамических эффектов, ривастигмин не следует применять вместе с другими холиномиметиками; также он может взаимодействовать с антихолинергическими препаратами, такими как оксибутирин, толтеродин.

Аддитивные эффекты, приводящие к брадикардии (которые могут привести к обмороку), были зарегистрированы при комбинированном применении различных бета-блокаторов (включая атенолол) и ривастигмина. Наибольший риск связан с сердечно-сосудистыми бета-блокаторами, но также были получены отчеты о пациентах, которые использовали другие бета-блокаторы. Таким образом, следует проявлять осторожность при комбинированном применении ривастигмина с бета-блокаторами, а также с другими препаратами, вызывающими брадикардию (например, антиаритмические агенты класса III, антагонисты кальциевых каналов, гликозиды дигиталиса, пилокарпин).

Поскольку брадикардия представляет собой фактор риска возникновения развития пароксизмальной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), комбинировать ривастигмин с лекарственными средствами, которые могут привести к пароксизмальной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), такими как антипсихотические препараты, то есть некоторые фенотиазины (хлорпромазин, левомепромазин), бензамид (сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, вералиприд), пимозид, галоперидол, дроперидол, цизаприд, циталопрам, дифенамил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, метадон, пентамидин и моксифлоксацин следует с осторожностью и, при необходимости, проводить клинический мониторинг (ЭКГ).

Фармакокинетических взаимодействий между ривастигмином и дигоксином, варфарином, диазепамом или флуоксетином во время исследований на здоровых добровольцах обнаружено не

было. Ривастигмин не влияет на увеличение протромбинового времени под действием варфарина. При совместном применении дигоксина и ривастигмина нежелательного влияния на сердечную проводимость не выявлено.

Метаболические взаимодействия представляются маловероятными, хотя ривастигмин способен ингибировать метаболизм других препаратов, опосредованных бутирилхолинэстеразой.

Особенности применения.

Частота и тяжесть побочных реакций обычно возрастают с повышением дозы. При перерыве в лечении более чем на несколько дней его следует возобновлять в дозе 1,5 мг дважды в сутки для снижения вероятности возникновения побочных реакций (например, рвоты).

В ходе послерегистрационного применения препарата были получены данные о развитии у некоторых пациентов аллергического дерматита (диссеминированного) при применении ривастигмина независимо от способа применения (перорально, трансдермально). В этих случаях применение препарата следует прекратить.

Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о возможности развития соответствующих реакций соответствующим образом.

Титрование дозы: побочные реакции (например, артериальная гипертензия и галлюцинации у больных с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, и ухудшение экстрапирамидальных симптомов, в особенности тремора, у больных с деменцией, обусловленной болезнью Паркинсона) наблюдались вскоре после увеличения дозы. Они могут уменьшиться после снижения дозы. В других случаях препарат был отменен.

Желудочно-кишечные нарушения, например тошнота и рвота, наблюдаются, в частности, в начале лечения и при повышении дозы. Побочные реакции чаще возникают у женщин.

Пациентам, у которых развились признаки дегидратации, в результате длительной диареи или рвоты, рекомендуется внутривенное введение жидкости и снижения дозы или прекращения лечения ривастигмином из-за возможного риска развития серьезных осложнений.

При болезни Альцгеймера возможно снижение массы тела, связанное с применением ингибиторов холинэстеразы, включая ривастигмин. Во время терапии необходимо следить за весом пациента.

При тяжелой рвоте, связанной с лечением ривастигмином, рекомендуется соответствующая коррекция дозы. Некоторые случаи тяжелой рвоты были связаны с разрывом пищевода. В особенности такие явления наблюдались после увеличения дозы или применения высоких доз ривастигмина.

Ривастигмин может привести к брадикардии, которая является фактором риска развития пароксизмальной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), преимущественно у пациентов с факторами риска. Препарат следует с осторожностью применять пациентам с повышенным риском развития пароксизмальной желудочковой тахикардии (torsades de pointes), например, пациентам с некомпенсированной сердечной недостаточностью, недавно перенесшим инфаркт миокарда, пациентам с брадиаритмией, склонностью к

гипокалиемии или гипوماгнемии или при одновременном применении с лекарственными средствами, которые индуцируют интервал QT и/или с пароксизмальной желудочковой тахикардией (torsades de pointes).

Как и в случае с другими холиномиметиками, необходимо соблюдать осторожность при назначении ривастигмина больным с синдромом слабости синусового узла или нарушениями проводимости (блокада синусового узла, блокада предсердно-желудочкового узла).

Как и другие холинэргические вещества, ривастигмин может усиливать секрецию желудочного сока. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата больным с активной язвой желудка или двенадцатиперстной кишки или при предрасположенности к этим состояниям.

Ингибиторы холинэстеразы следует назначать с осторожностью больным с астмой или обструктивными болезнями легких в анамнезе.

Холиномиметики могут индуцировать или усугублять обструкцию мочевыводящих путей и судороги. При лечении больных, предрасположенных к этим патологиям, необходимо соблюдать осторожность.

Возможность применения ривастигмина больными с тяжелой деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера или Паркинсона, другими типами деменции или другими типами нарушений памяти (например, возрастное снижение когнитивной функции) не исследовалась.

Как и другие холиномиметики, ривастигмин способен усугубить или индуцировать экстрапирамидальные симптомы. У больных с деменцией вследствие болезни Паркинсона наблюдались случаи ухудшения (включая брадикинезию, дискинезию, нарушения походки) и возрастания частоты тремора. В некоторых случаях из-за этих явлений пришлось прекратить терапию ривастигмином (а именно: частота случаев отмены препарата из-за тремора была 1,7 % в группе ривастигмина и 0 % - в группе плацебо). Рекомендуется клинический мониторинг этих явлений.

Пациенты с нарушениями функции печени и почек

У пациентов с клинически выраженными нарушениями функции печени и почек может отмечаться более частое развитие побочных реакций. Рекомендуется тщательно титровать дозу ривастигмина в соответствии с индивидуальной переносимостью в данной категории пациентов. Изучение применения ривастигмина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводилось.

Пациенты с массой тела менее 50 кг

Пациенты с массой тела менее 50 кг более склонны к развитию побочных реакций, поэтому есть большая вероятность прекращения лечения препаратом у таких пациентов.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. У животных ривастигмин и/или метаболиты проникают через плаценту. Клинических данных о применении ривастигмина в период беременности нет. Во время пери- и постнатальных исследований на животных обнаружено удлинение беременности. Ривастигмин не следует применять беременным без крайней необходимости.

Период кормления грудью. У животных обнаружено выделение ривастигмина в молоко. Неизвестно, выделяется ли ривастигмин в грудное молоко. Следовательно, женщины, получающие ривастигмин, не должны кормить грудью.

Фертильность. Исследования на животных не показали отрицательного влияния на способность к оплодотворению и развитию эмбрионов и плодов. Влияние ривастигмина на фертильность человека не известно.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Болезнь Альцгеймера может приводить к постепенному ухудшению способности управлять автомобилем и работать с механизмами. Кроме того, ривастигмин может вызывать головокружение и сонливость, особенно в начале лечения и при повышении дозы. В результате этого ривастигмин незначительно или умеренно влияет на способность управлять транспортными средствами и пользоваться механизмами. Следовательно, способность больных с деменцией, получающих ривастигмин, управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами, должна периодически оцениваться лечащим врачом.

Способ применения и дозы.

Лечение должно начинаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения деменции Альцгеймера или деменции, обусловленной болезнью Паркинсона. Диагноз должен ставиться в соответствии с действующим руководством. Терапию ривастигмином следует начинать только при наличии ухаживающих лиц, которые смогут регулярно контролировать прием препарата больным.

Ривастигмин принимают 2 раза в сутки, утром и вечером, вместе с едой. Капсулы следует проглатывать целиком.

Начальная доза – 1,5 мг 2 раза в сутки.

Титрование дозы: начальная доза – 1,5 мг 2 раза в сутки. При хорошей переносимости этой дозы, через не менее чем две недели лечения, ее можно увеличить до 3 мг 2 раза в сутки. Последующее повышение до 4,5 мг и затем до 6 мг 2 раза в сутки должно основываться на хорошей переносимости текущей дозы и допускается не ранее чем через две недели лечения этой дозой.

При появлении побочных реакций (например, тошноты, рвоты, боли в животе или снижения аппетита), снижении массы тела или ухудшении экстрапирамидальных симптомов (например, тремора) у больных с деменцией, обусловленной болезнью Паркинсона, можно попробовать пропустить одну или несколько доз. Если побочные реакции не исчезают, следует временно снизить суточную дозу до предыдущей хорошо переносившейся дозы или приостановить лечение.

Поддерживающая доза: эффективная доза – 3-6 мг 2 раза в сутки.

Для достижения максимального терапевтического эффекта пациенты должны применять

наивысшую хорошо переносимую дозу. Рекомендуемая максимальная доза – 6 мг 2 раза в сутки.

Поддерживающее лечение можно продолжать до тех пор, пока оно приносит пользу больному. Следовательно, клиническую пользу ривастигмина следует регулярно переоценивать, особенно у больных, получающих дозу менее 3 мг 2 раза в сутки. Если через 3 месяца лечения выраженность симптомов деменции не уменьшились, следует прекратить лечение. Кроме того, необходимо рассмотреть возможность прекращения лечения, если признаков терапевтического эффекта больше не наблюдается.

Индивидуальную реакцию на ривастигмин предсказать нельзя. Однако лучший эффект от лечения наблюдался у пациентов с болезнью Паркинсона с умеренно выраженной деменцией и у пациентов с болезнью Паркинсона со зрительными галлюцинациями.

Клинических исследований длительностью более 6 месяцев для изучения лечебного эффекта не проводилось.

Возобновление терапии.

Если лечение было прервано более чем на три дня, его необходимо возобновить с дозы 1,5 мг 2 раза в сутки. Затем необходимо провести титрование дозы, как описано выше.

Нарушение функции почек и печени.

Из-за усиления воздействия препарата при почечной и печеночной недостаточности от легкой до умеренной степени рекомендуется точно подбирать дозу путем титрования в соответствии с индивидуальной переносимостью. Ривастигмин Орион капсулы могут применяться пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью при условии осуществления тщательного мониторинга.

Дети. Ривастигмин не показан к применению детям.

Передозировка.

Симптомы: большинство случаев передозировки не сопровождалось какими-либо клиническими признаками или симптомами, и почти все пациенты продолжили лечение ривастигмином в течение 24 ч.

При умеренных отравлениях сообщалось о холинергической токсичности с мускариновыми симптомами, такими как миоз, приливы, пищеварительные расстройства, включая боль в животе, тошноту, рвоту и диарею, брадикардия, бронхоспазм и увеличение бронхиальных секретов, гипергидроз, непроизвольное мочеиспускание и/или дефекация, слезотечение, гипотония и слюнная гиперсекреция.

В более тяжелых случаях могут развиваться никотиновые эффекты, такие как мышечная слабость, фасцикуляции, судороги и остановка дыхания с возможным летальным исходом.

Кроме того, в постмаркетинговый период наблюдались случаи головокружения, тремор,

головная боль, сонливость, спутанность сознания, артериальная гипертензия, галлюцинации и недомогание.

Лечение: так как время полувыведения ривастигмина из плазмы крови составляет приблизительно 1 час, а длительность ингибирования ацетилхолинэстеразы – около 9 ч, в случаях бессимптомной передозировки не рекомендуется прием следующей дозы ривастигмина в течение 24 ч. При передозировке с тяжелой тошнотой и рвотой следует рассмотреть возможность применения противорвотных средств. В случае возникновения других нежелательных явлений следует применять симптоматическую терапию.

При сильной передозировке можно применять атропин. Рекомендуется начальная доза атропина сульфата 0,03 мг/кг с последующим повышением, в зависимости от клинических признаков. Применение скополамина в качестве антидота не рекомендуется.

Побочные реакции.

К возникающим чаще всего побочным реакциям относятся желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту (38 %) и рвоту (23 %), особенно во время титрования дозы. Клинические исследования показали, что женщины более восприимчивы к побочным реакциям со стороны желудочно-кишечного тракта и снижению массы тела, чем мужчины.

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

У больных с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, при лечении ривастигмином наблюдались побочные реакции:

Инфекции и инвазии.

Очень редко: инфекции мочевыводящих путей.

-

Психические нарушения.

Часто: возбуждение, спутанность сознания, кошмары, тревога.

Нечасто: бессонница, депрессия.

Очень редко: галлюцинации.

Частота неизвестна: агрессия, беспокойство.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: головокружение.

Часто: головная боль, сонливость, тремор.

Нечасто: синкопе.

Редко: судороги.

Очень редко: экстрапирамидные симптомы (включая ухудшение течения болезни Паркинсона).

-

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Редко: стенокардия.

Очень редко: аритмии (в т. ч. брадикардия, блокада предсердно-желудочкового узла, фибрилляция предсердий и тахикардия), артериальная гипертензия.

Частота неизвестна: синдром слабости синусового узла.

-

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Очень часто: тошнота, рвота, диарея.

Часто: боль в животе и диспепсия.

Редко: язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Крайне редко: кровоизлияние из желудочно-кишечного тракта, панкреатит.

Частота неизвестна: некоторые случаи тяжелой рвоты были связаны с разрывом пищевода.

-

Нарушения метаболизма и питания.

Очень часто: анорексия.

Часто: снижение аппетита.

Частота неизвестна: дегидратация.

-

Со стороны гепатобилиарной системы.

Нечасто: повышение печеночных показателей.

Частота неизвестна: гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: повышенная потливость.

Редко: высыпания.

Частота неизвестна: зуд, аллергический дерматит (диссеминированный).

Общие нарушения.

Часто: повышенная усталость, астения, недомогание.

Нечасто: случайное падение.

Результаты исследований.

Часто: снижение массы тела.

У больных с деменцией, обусловленной болезнью Паркинсона, при лечении ривастигмином наблюдались побочные реакции:

Психические нарушения.

Часто: бессонница, тревога, беспокойство, галлюцинации, депрессия.

Частота неизвестна: агрессия.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: тремор.

Часто: головокружение, сонливость, головная боль, ухудшение течения болезни Паркинсона, брадикинезия, дискинезия, гипокинезия, феномен зубчатого колеса.

Нечасто: дистония.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Часто: брадикардия, артериальная гипертензия.

Нечасто: фибрилляция предсердий, блокада предсердно-желудочкового узла, артериальная гипотензия.

Частота неизвестна: синдром слабости синусового узла.

-

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: диарея, снижение аппетита, боль в животе и диспепсия, повышение секреции слюны.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Частота неизвестна: гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: повышенная потливость.

Частота неизвестна: аллергический дерматит (диссеминированный).

-

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

Часто: ригидность мышц.

-

Нарушения метаболизма и питания.

Часто: анорексия, обезвоживание.

-

Общие нарушения.

Очень часто: случайное падение.

Часто: повышенная усталость, астения, нарушение походки, паркинсоническая походка.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 14 капсул в блистере; по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Финляндия/Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland.