

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## РИВАСТИГМІН ОРІОН (RIVASTIGMIN ORION)

### **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, або ривастигміну гідротартрату 7,2 мг, еквівалент 4,5 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, 4,5 мг), титану діоксид E 171).

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

### **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори холінестерази Код АТС N06D A03.

### **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, а також хворим з тяжкими порушеннями функції печінки, оскільки безпека препарату не досліджувалась у даній групі пацієнтів.

#### ***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 починати тільки за наявності осіб, які доглядають хворого, які зможуть регулярно контролювати прийом препарату хворим.

Ривастигмін приймають двічі на добу, уранці і увечері, разом з їжею. Капсули треба ковтати цілими.

Початкова доза – 1,5 мг двічі на добу.

Титрування дози: початкова доза – 1,5 мг двічі на добу. При хорошій переносимості цієї дози через не менше ніж два тижні лікування її можна збільшити до 3 мг двічі на добу. Подальше підвищення до 4,5 мг і потім до 6 мг двічі 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 двічі на добу.

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту пацієнти повинні застосовувати найвищу дозу, що добре переноситься. Рекомендована максимальна доза – 6 мг двічі 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 двічі на добу. Якщо через 3 місяці лікування симптоми деменції не зменшилися, 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 з хворобою Паркінсона з помірно вираженою деменцією. Також кращий ефект спостерігався 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 декілька днів, його необхідно відновити з дози 1,5 мг двічі на добу. Потім необхідно провести титрування дози, як описано вище.

#### *Порушення функції нирок і печінки.*

Із-за посилення дії препарату при нирковій і печінковій недостатності від легкого до помірного ступеня рекомендується точно підбирати дозу шляхом титрування відповідно до індивідуальної переносимості.

#### ***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 і інвазії.

*Дуже рідко:* інфекції сечовивідних шляхів.

#### Психічні порушення.

*Часто:* збудження, сплутаність свідомості.

*Нечасто:* безсоння, депресія.

*Дуже рідко:* галюцинації.

#### З боку нервової системи.

*Дуже часто:* запаморочення.

*Часто:* головний біль, сонливість, тремор.

*Нечасто:* синкопе.

*Рідко:* судоми.

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

#### З боку серцево-судинної системи.

*Рідко:* стенокардія, артеріальна гіпертензія.

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

#### 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.

Деякі випадки тяжкого блювання були пов'язані з розривом стравоходу.

Порушення метаболізму та харчування.

*Дуже часто:* анорексія.

З боку гепатобіліарної системи.

*Нечасто:* підвищення печінкових показників.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

*Часто:* підвищена пітливість.

*Рідко:* висипання.

Загальні порушення і реакції в місці введення.

*Часто:* 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.

З боку нервової системи.

*Дуже часто:* тремор.

*Часто:* запаморочення, сонливість, головний біль, погіршення перебігу хвороби Паркінсона, брадикінезія, дискінезія.

*Нечасто:* дистонія.

З боку серцево-судинної системи.

*Часто:* брадикардія.

*Нечасто:* фібриляція передсердь, блокада передсердно-шлуночкового вузла.

З боку шлунково-кишкового тракту.

*Дуже часто:* нудота, блювання.

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

*Часто:* підвищена пітливість.

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

*Часто:* ригідність м'язів.

Порушення метаболізму та харчування.

*Дуже часто:* анорексія, зневоднення.

Загальні порушення і реакції в місці введення.

*Часто:* втома, астенія.

*Нечасто:* порушення ходи.

**Передозування.**

*Симптоми:* більшість випадків передозування не супроводжувалися будь-якими клінічними ознаками чи симптомами, і майже всі пацієнти продовжили лікування ривастигміном. Симптомами, якими супроводжувалось передозування були нудота, блювання, діарея, артеріальна гіпертензія і галюцинації. У

зв'язку з відомим ваготонічним ефектом інгібіторів холінестерази на частоту серцевих скорочень, можливі також брадикардія та/або непритомність. У одному випадку було прийнято внутрішньо 46 мг; після консервативного лікування хворий повністю видужав впродовж 24 годин.

*Лікування:* оскільки період напіввиведення ривастигміну з плазми крові – приблизно 1 година, 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.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.* Клінічних даних про застосування ривастигміну в період вагітності немає. Дослідження на щурах і кроликах не показали небажаного впливу на здатність до запліднення і розвиток ембріонів і плодів, за винятком випадків застосування доз, токсичних для самиць. У час пери- і постнатальних досліджень на щурах виявлено подовження вагітності. Ривастигмін не слід застосовувати вагітним без крайньої необхідності.

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

*Діти.* Ривастигмін не показаний до застосування дітям.

### ***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).

Титрування дози: побічні реакції (наприклад, артеріальна гіпертензія і галюцинації у хворих з деменцією, обумовленою хворобою Альцгеймера, і погіршення екстрапірамідальних 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. При хворобі Альцгеймера можливе зниження маси тіла. Зниження маси тіла у таких хворих 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.

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 в анамнезі.

Холіноміметики можуть індукувати або посилювати обструкцію сечовивідних шляхів і судоми. 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 % в групі ривастигміну і 0 % у групі плацебо). Рекомендується клінічний моніторинг цих явищ.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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. Отже, здатність хворих з деменцією, що отримують ривастигмін, керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами, повинна періодично оцінюватися лікарем.

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

Як інгібітор холінестерази, ривастигмін може посилювати ефекти м'язових релаксантів типу сукцинілхоліну під час анестезії.

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

Фармакокінетичних взаємодій між ривастигміном і дигоксином, варфарином, діазепамом або флуксетином 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.

### ***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) в 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 з 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 – близько 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 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 становить приблизно 130 л/год, а після дози 2,7 мг внутрішньовенно знизився до 70 л/год.

**Елімінація.** Ривастигмін не виявлений у сечі в незміненому вигляді; основним шляхом виведення є виведення нирками у формі метаболітів. Після введення <sup>14</sup>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.

**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 AUC - 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.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **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;

*капсули тверді 4,5 мг:* тверді желатинові капсули з непрозорими корпусом і кришечкою коричнево-червоного кольору; вміст капсул - порошок від майже білого до слабкого жовтого кольору.

**Термін придатності.** 5 років.

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробники.**

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation

### **Місцезнаходження.**

Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland

або

Торрент Фармасьютікал Лімітед Torrent Pharmaceutical Limited

### **Місцезнаходження.**

Індрад, Талука-Каді, округ Мехсана – 382721 Гуджарат, Індія Indrad, Taluka-Kadi, District Mehsana – 382721 Gujarat, India

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению препарата**

## **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, или ривастигмина гидротартрата 7,2 мг, эквивалент 4,5 мг ривастигмина;

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

*оболочка капсулы:* желатин, натрия лаурилсульфат, железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172) (капсулы 3 мг, 4,5 мг), титана диоксид (E 171).

**Лекарственная форма.** Капсулы твердые.

### **Фармакотерапевтическая группа.**

Ингибиторы холинэстеразы. Код АТС N06D A03.

### **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, а также больным с тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку безопасность препарата не исследовалась в данной группе пациентов.

#### ***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 принимается дважды в сутки, утром и вечером, вместе с едой. Капсулы нужно проглатывать целиком.

Начальная доза – 1,5 мг дважды в сутки.

Титрование дозы: начальная доза – 1,5 мг дважды в сутки. При хорошей переносимости этой дозы, через не менее чем две недели лечения, ее можно увеличить до 3 мг дважды в сутки. Последующее повышение до 4,5 мг и затем до 6 мг дважды 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 дважды в сутки.

Для достижения максимального терапевтического эффекта пациенты должны применять на наивысшую хорошо переносимую дозу. Рекомендуемая максимальная доза – 6 мг дважды 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 дважды в сутки. Если через 3 месяца лечения выраженность симптомов деменции не изменилась в лучшую сторону, 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. Подобным образом, лучший эффект наблюдался 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 несколько дней, его необходимо возобновить с дозы 1,5 мг дважды 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.

#### ***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.

*Нечасто:* бессонница, депрессия.

*Очень редко:* галлюцинации.

#### 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, артериальная гипертензия.

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

#### 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.

Некоторые случаи тяжелой рвоты были связаны с разрывом пищевода.



### Нарушения метаболизма и питания.

*Очень часто:* анорексия.

### Со стороны гепатобилиарной системы.

*Нечасто:* повышение печеночных показателей.

### Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

*Часто:* повышенная потливость.

*Редко:* высыпания.

### Общие нарушения и реакции в месте введения.

*Часто:* 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.

### Со стороны нервной системы.

*Очень часто:* тремор.

*Часто:* головокружение, сонливость, головная боль, ухудшение течения болезни Паркинсона, брадикинезия, дискинезия.

*Нечасто:* дистония.

### Со стороны сердечно-сосудистой системы.

*Часто:* брадикардия.

*Нечасто:* фибрилляция предсердий, блокада предсердно-желудочкового узла.

### Со стороны желудочно-кишечного тракта.

*Очень часто:* тошнота, рвота.

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

### Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

*Часто:* повышенная потливость.

### Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

*Часто:* ригидность мышц.

### Нарушения метаболизма и питания.

*Очень часто:* анорексия, обезвоживание.

### Общие нарушения и реакции в месте введения.

*Часто:* усталость, астения.

*Нечасто:* нарушение походки.

### ***Передозировка.***

*Симптомы:* большинство случаев передозировки не сопровождались какими-либо клиническими признаками или симптомами, и почти все пациенты продолжили лечение ривастигмином. Симптомами, которыми сопровождалась передозировка были тошнота, рвота, диарея, артериальная гипертензия и

галлюцинации. В связи с известным ваготоническим эффектом ингибиторов холинэстеразы на частоту сердечных сокращений возможны также брадикардия и/или обморок. В одном случае было принято внутрь 46 мг; после консервативного лечения больной полностью выздоровел в течение 24 ч.

*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.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

*Беременность.* Клинических данных о применении ривастигмина в период беременности нет.

Исследования на крысах и кроликах не показали нежелательного влияния на способность к оплодотворению и развитие эмбрионов и плодов, за исключением случаев применения доз, токсичных для самок. Во время пери- и постнатальных исследований на крысах 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.

*Дети.* Ривастигмин не показан к применению детям.

### ***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).

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. При болезни Альцгеймера возможно снижение массы тела. Снижение массы тела у таких больных связано 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.

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.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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. Следовательно, способность больных с деменцией, получающих ривастигмин, управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами, должна периодически оцениваться лечащим врачом.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий***

Как ингибитор холинэстеразы, ривастигмин может усиливать эффекты мышечных релаксантов типа сукцинилхолина во время анестезии.

В виду фармакодинамических эффектов, ривастигмин не следует применять вместе с другими холиномиметиками; также он может взаимодействовать с антихолинэргическими препаратами.

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.

Судя по метаболизму, метаболические взаимодействия представляются маловероятными, хотя ривастигмин способен ингибировать метаболизм других препаратов, опосредованных бутирилхолинэстеразой.

### **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 – около  $36 \% \pm 13 \%$ . Прием ривастигмина с пищей замедляет всасывание ( $t_{max}$ ) на 90 минут, снижает  $C_{max}$  и увеличивает АUC 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 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

<sup>14</sup>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.

**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.

## **Фармацевтические характеристики.**

### **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 слабожелтого цвета;

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

*капсулы твердые 4,5 мг:* твердые желатиновые капсулы с непрозрачными корпусом и крышечкой коричнево-красного цвета; содержимое капсул - порошок от почти белого до слабожелтого цвета.

**Срок годности.** 5 лет.

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

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

**Категория отпуска.** По рецепту.

### **Производители.**

Орион Корпорейшн/Orion Corporation

### **Местонахождение.**

Орионинтиэ 1, 02200 Эспоо, Финляндия/ Orionintiel, 02200 Espoo, Finland

или

Торрент Фармасьютикал Лимитед/TorrentPharmaceuticalLimited

### **Местонахождение.**

Индрад, Талука-Каді, округ Мехсана – 382721 Гуджарат, Індія  
Indrad, Taluka-Kadi, District Mehsana – 382721  
Gujarat, India