МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
Альценорм

Регистрационный номер:

Торговое название: Альценорм

Международное непатентованное название (МНН): ривастигмин

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь

Состав:

В 1 мл раствора содержится: *активное вещество* ривастигмина гидротартрат 3,2 мг (в пересчете на ривастигмин 2,0 мг); *вспомогательные вещества*: натрия бензоат 1,0 мг, натрия цитрат 7,1 мг, лимонная кислота 6,9 мг, краситель желтый 06 098 (хинолиновый желтый Е104 28,0%, декстроза 60,0%, натрия сульфат 11,7%, кремния диоксид 0,3%) 0,02 мг, вода до 1 мл.

Описание: прозрачный желтый или зеленовато-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: холинэстеразы ингибитор

Код АТХ: N06DA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Ривастигмин - селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы головного мозга, замедляет разрушение ацетилхолина, вырабатываемого функционально сохранными нейронами. При этом ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, и, таким образом, способствует улучшению холинергической нервной передачи. Ривастигмин может оказывать положительное действие при снижении когнитивных функций, связанных с дефицитом ацетилхолина, в частности, при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Кроме того, существуют доказательства того, что ингибирование холинэстераз может замедлять образование фрагментов белкового предшественника бета-амилоида, принимающего участие в амилоидогенезе, и, таким образом, замедлять формирование амилоидных бляшек, являющихся одним из главных патологических признаков болезни Альцгеймера.

Ривастигмин взаимодействует с ферментом-мишенью с образованием ковалентной связи, что ведет к временной инактивации фермента. У молодых здоровых мужчин после приема ривастигмина в дозе 3 мг активность ацетилхолинэстеразы в спинномозговой жидкости (СМЖ) снижается приблизительно на 40% в течение первых 1,5 ч. После достижения максимального ингибирующего эффекта активность фермента возвращается к исходному уровню примерно через 9 ч. Активность бутирилхолинэстеразы в СМЖ у молодых здоровых добровольцев ингибируется обратимо и восстанавливается до исходной через 3,6 ч. У пациентов с болезнью Альц-

геймера ингибирование ривастигмином активности ацетилхолинэстеразы в СМЖ имеет дозозависимый характер в изученном диапазоне доз (а именно до наивысшей дозы по 6 мг 2 раза/сут). Ингибирование бутирилхолинэстеразы также дозозависимо; доза 6 мг 2 раза/сут вызывает снижение активности фермента более чем на 60% по сравнению с исходной. Данный эффект ривастигмина сохранялся на протяжении 12 мес. терапии (максимальный изученный период). Была показана статистически значимая корреляция между степенью ингибирования ривастигмином обоих ферментов в СМЖ и изменениями когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера; при этом именно ингибирование бутирилхолинэстеразы в СМЖ достоверно и стабильно коррелирует с улучшениями результатов тестов памяти, внимания и быстроты реакции.

Эффективность терапии ривастигмином была показана у пациентов при слабо и умеренно выраженной деменции (по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination (MMSE)) 10-24 баллов), связанной с болезнью Альцгеймера. Ривастигмин приводил к значимому улучшению когнитивных функций (внимание, память, речь), функционального статуса и активности в повседневной жизни, а также к снижению степени тяжести заболевания и выраженности психических и поведенческих проявлений (ажитация, плаксивость, иллюзии, галлюцинации и др.). Клинический эффект ривастигмина отмечался на 12-й неделе лечения и сохранялся в течение 6 месяцев терапии.

У пациентов при слабо и умеренно выраженной деменции (по MMSE 10-24 баллов), ассоциированной с болезнью Паркинсона, при лечении ривастигмином в течение 24 недель наблюдалось улучшение когнитивных функций (внимание, память, речь и др.).

Фармакокинетика.

Всасывание. Ривастигмин быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме достигается примерно через 1 ч. Вследствие взаимодействия с ферментом-мишенью при увеличении дозы ривастигмина повышение его биодоступности в 1,5 раза превышает ожидаемое (для данного увеличения дозы). После приема дозы 3 мг абсолютная биодоступность составляет около 36%. При приеме вместе с пищей всасывание замедляется (время достижения Cmax увеличивается на 74 мин); Cmax снижается на 43%; при этом площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается приблизительно на 9%.

Распределение. Ривастигмин связывается с белками плазмы в слабой степени (приблизительно на 40%). Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Кажущийся объем распределения (Vd) составляет 1,8-2,7 л/кг.

Метаболизм. Ривастигмин быстро и в значительной степени метаболизируется (период полувыведения (T1/2) составляет около 1 ч), главным образом, путем гидролиза холинэстеразой с образованием декарбамилированного метаболита. In vitro у этого метаболита установлена минимальная способность ингибировать ацетилхолинэстеразу (менее 10%). В соответствии с данными, полученными in vitro и в экспериментальных исследованиях, основные изоферменты цитохрома P450 вовлечены в метаболизм ривастигмина в минимальной степени. Этим данным

соответствуют наблюдения, свидетельствующие об отсутствии у человека взаимодействия ривастигмина с лекарственными препаратами, метаболизирующимися при участии цитохрома Р450.

Выведение. Выводится, главным образом, почками в виде метаболитов; в неизмененном виде в моче не обнаруживается. Через 24 ч после приема внутрь выводится более 90% дозы. С калом выводится менее 1% дозы. У пациентов с болезнью Альцгеймера кумуляции ривастигмина или его декарбамилированного метаболита не отмечается.

У пациентов пожилого возраста. Несмотря на то, что биодоступность ривастигмина у пациентов пожилого возраста выше, чем у здоровых молодых добровольцев, тем не менее, в клинических исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера в возрасте от 50 до 92 лет не было выявлено изменений биодоступности, связанных с возрастом.

У пациентов с нарушением функции печени. У лиц с легким или умеренным нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами Cmax ривастигмина была почти на 60% выше, а значение AUC было почти в два раза больше.

У пациентов с нарушением функции почек. У лиц с умеренным нарушением функций почек по сравнению со здоровыми добровольцами значения Cmax и AUC ривастигмина были в два раза выше, однако же, у лиц с тяжёлым нарушением функции почек значения Cmax и AUC не менялись.

Показания к применению

- Слабо и умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера);
- слабо и умеренно выраженная деменция при болезни Паркинсона.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу, другим производным карбамата или к любому другому компоненту препарата; тяжелая печеночная недостаточность; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания.

Не рекомендуется применение у детей в возрасте до 18 лет (нет данных об эффективности и безопасности).

С осторожностью

При синдроме слабости синусного узла (СССУ), нарушении проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада); у пациентов с предрасположенностью к повышенной секреции соляной кислоты в желудке, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; обструкцией мочевыводящих путей, судорогами в анамнезе, а также предрасположенностью к этим состояниям; у пациентов с бронхиальной астмой и другими обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе; при одновременном применении других холиномиметических лекарственных препаратов; в период подбора дозы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Экспериментальные исследования показали, что ривастигмин не имеет тератогенных свойств. Безопасность применения ривастигмина у женщин при беременности до настоящего времени не установлена, поэтому препарат Альценорм применяют при беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза применения у матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли ривастигмин с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения препарата Альценорм следует отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды, 2 раза в сутки во время завтрака и ужина.

Подбор дозы

Начальная доза по 1,5 мг (0,75 мл раствора) 2 раза в сутки. При применении препарата Альценорм у пациентов, особенно чувствительных к воздействию холинергических препаратов, лечение следует начинать с дозы 1 мг (0,5 мл раствора) 2 раза в день.

При хорошей переносимости (не ранее чем через 2 недели) дозу можно увеличивать до 3 мг (1,5 мл раствора). В случае хорошей переносимости возможно дальнейшее увеличение дозы до 4,5 мг (2,25 мл раствора) 2 раза в сутки и далее до 6 мг (3 мл раствора) 2 раза в сутки с интервалом времени не менее, чем через 2 недели после каждого увеличения дозы.

Нежелательные явления (НЯ), а именно, тошнота, рвота, боль в животе, снижение аппетита или снижение массы тела, наблюдающиеся во время лечения, могут уменьшиться после пропуска одной или нескольких доз. Если НЯ сохраняются, суточную дозу препарата Альценорм следует снизить до дозы, которую пациент переносил хорошо.

Поддерживающая доза от 1,5 мг (0,75 мл раствора) до 6 мг (3 мл раствора) 2 раза в сутки. С целью достижения хорошего клинического эффекта дозу следует сохранять на максимальном хорошо переносимом уровне.

Максимальная суточная доза 12 мг/сут (по 6 мг 2 раза в сутки).

Если прием препарата Альценорм был прерван на несколько дней, для уменьшения риска развития НЯ следует возобновить лечение с начальной дозы 1,5 мг (0,75 мл раствора) 2 раза в день, постепенно увеличивая дозу.

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется

Способ дозирования раствора для приема внутрь

Необходимое количество раствора следует извлекать из флакона при помощи прилагаемого к нему дозатора. Раствор можно принимать непосредственно из дозатора.

Побочное действие

Наиболее часто сообщалось о НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота (38%), рвота (23%)), которые наблюдались в основном в период повышения дозы ривастигми-

на. По данным клинических исследований НЯ со стороны ЖКТ и снижение массы тела чаще отмечались у женщин.

НЯ при лечении ривастигмином у пациентов с деменцией, ассоциированной с болезнью Альцгеймера

Частота НЯ классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; иногда - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные случаи.

Инфекции: очень редко - инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны нервной системы: очень часто - головокружение; часто - ажитация, спутанность сознания, головная боль, сонливость, тремор; нечасто - бессонница, депрессия, обморок; редко - судороги; очень редко - галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - стенокардия; редко - стенокардия, инфаркт миокарда; очень редко - брадикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, тахикардия, выраженное повышение артериального давления.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, анорексия; часто - диспепсия, боль в животе; нечасто - повышение активности «печеночных» ферментов; редко - язва желудка и 12-перстной кишки; очень редко - кровотечения из желудочно-кишечного тракта, панкреатит (незначительно выраженный); неизвестная частота - сильная рвота, приводящая к разрыву пищевода, гепатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - повышенная потливость; редко - кожная сыпь.

Прочие: часто - повышенная утомляемость, астения, общее недомогание, снижение массы тела; нечасто - случайные падения; неизвестная частота - обезвоживание.

Частота возникновения и степень выраженности НЯ, как правило, увеличивается с повышением дозы.

Таблица №1. ***НЯ, зарегистрированные в 24-недельном клиническом исследовании применения ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона.***

Нежелательные явления	**Количество пациентов, принимавших ривастигмин, n (%)**	**Количество пациентов, принимавших плацебо, n (%)**
Общее количество пациентов, принимавших участие в исследовании	362 (100)	179 (100)
Число пациентов, у которых отмечены нежелательные явления	303 (83,7)	127 (70,9)
Тошнота	105 (29,0)	20 (11,2)
Рвота	60 (16,6)	3 (1,7)

Диарея	26 (7,2)	8 (4,5)
Потеря аппетита	22 (6,1)	5 (2,8)
Головокружение	21 (5,8)	2 (1,1)
Увеличение степени выраженности НЯ и ухудшение течения болезни Паркинсона	20 (5,5)	3 (1,7)

Таблица №2. ***НЯ, зарегистрированные в 24-недельном клиническом исследовании применения ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, указывающие на ухудшение течения заболевания.***

Нежелательные явления	**Количество пациентов, принимавших ривастигмин, n (%)**	**Количество пациентов, принимавших плацебо, n (%)**
Общее количество пациентов, принимавших участие в исследовании	362 (100)	179 (100)
Число пациентов, у которых отмечены нежелательные явления	303 (83,7)	127 (70,9)
Тремор	37 (10,2)	7 (3,9)
Падения	21 (5,8)	11 (6,1)
Болезнь Паркинсона (ухудшение)	12 (3,3)	2 (1,1)
Повышенная секреция слюны	5 (1,4)	0
Дискенизия	5 (1,4)	1 (0,6)
Паркинсонизм	8 (2,2)	1 (0,6)
Гипокинезия	1 (0,3)	0
Нарушение движения	1 (0,3)	0
Брадикинезия	9 (2,5)	3 (1,7)
Дистония	3 (0,8)	1 (0,6)
Нарушение походки	5 (1,4)	0
Мышечная ригидность	1 (0,3)	0
Нарушение равновесия	3 (0,8)	2 (1,1)
Мышечная скованность	3 (0,8)	0
Дрожание	1 (0,3)	0
Моторная дисфункция	1 (0,3)	0

Передозировка

Симптомы: случайная передозировка ривастигмина в большинстве случаев не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями, все пациенты продолжали лечение. Отмечались тошнота, рвота, диарея, выраженное повышение артериального давления, галлюцинации. Учи-

тывая ваготонический эффект ингибиторов холинэстеразы на частоту сердечных сокращений, нельзя исключить возникновение брадикардии и/или обморочных состояний. В одном случае было принято 46 мг препарата; после консервативного лечения через 24 ч наблюдалось полное выздоровление.

Лечение: поскольку T1/2 ривастигмина составляет около 1 ч, а длительность ингибирования ацетилхолинэстеразы составляет около 9 ч,.в случаях бессимптомно протекающей передозировки рекомендуется не применять ривастигмин в течение последующих 24 ч. Если передозировка сопровождается выраженной тошнотой и рвотой, следует рассмотреть вопрос о применении противорвотных средств. При возникновении других НЯ проводят соответствующую симптоматическую терапию. При значительной передозировке может быть применен атропина сульфат, начальная доза которого составляет 0,03 мг/кг внутривенно; последующее дозирование зависит от клинического эффекта. Не рекомендуется применение скополамина в качестве антидота.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

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

Одновременное применение с антацидами, противорвотными средствами, противодиабетическими средствами, антигипертензивными средствами центрального действия, бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, препаратами, оказывающими положительное инотропное действие, антиангинальными средствами, нестероидными противовоспалительными препаратами, эстрогенами, анальгетиками, бензодиазепинами и антигистаминными средствами не сопровождалось какими-либо изменениями фармакокинетики ривастигмина или повышением риска возникновения НЯ.

Ривастигмин как ингибитор холинэстеразы может усиливать действие деполяризующих миорелаксантов (миорелаксантов сукцинилхолинового типа) во время проведения наркоза.

Ривастигмин не следует применять одновременно с холиномиметическими препаратами, а при одновременном применении с антихолинэргическими препаратами следует учитывать разнонаправленность их действия.

Особые указания

Лечение препаратом Альценорм должно проводиться под контролем врача и под наблюдением человека, осуществляющего уход за пациентами, страдающими деменцией.

Равные дозы препарата Альценорм, применяемые в виде капсул и в виде раствора для приема внутрь, являются взаимозаменяемыми.

В случае выраженной рвоты, необходимо подобрать эффективную дозу препарата Альценорм, которая хорошо переносится, чтобы уменьшить выраженность проявления этого НЯ.

У пациентов с болезнью Альцгеймера может уменьшиться масса тела. Во время лечения ривастигмином следует контролировать массу тела пациента.

Препарат Альценорм, также как и другие холиномиметические препараты, следует с осторожностью применять у пациентов с СССУ, синоатриальной блокадой, атриовентрикулярной блокадой.

Также как и в случае с другими холинергическими препаратами, препарат Альценорм может вызвать повышение секреции соляной кислоты в желудке. Следует с осторожностью применять у пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, а также у пациентов, у которых есть предрасположенность к состояниям, сопровождающимся повышенной секрецией соляной кислоты в желудке.

Препарат Альценорм, как и другие холинэстеразы ингибиторы, следует применять с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой или другими обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Препарат Альценорм, также как и другие холиномиметические препараты, может спровоцировать или усилить обструкцию мочевыводящих путей. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с заболеваниями, которые сопровождаются обструкцией мочевыводящих путей, а также с предрасположенностью к этим заболеваниям.

Применение препарата Альценорм у пациентов с сильно выраженной деменцией при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, с другими видами деменций или другими видами нарушения памяти (например, связанные с возрастом ухудшения когнитивных функций) не исследовалось.

Также как и другие холиномиметические препараты, препарат Альценорм может вызывать или усиливать проявление экстрапирамидальных расстройств. Увеличение двигательных нарушений (в том числе брадикинезия, дискинезия, нарушение походки) и повышение частоты проявления тремора наблюдалось при применении ривастигмина у пациентов с деменцией, связанной с болезнью Паркинсона. В некоторых случаях эти обстоятельства могут потребовать прерывания лечения препаратом Альценорм.

Следует избегать попадания препарата Альценорм на кожу и слизистые оболочки, в том числе на слизистую оболочку глаз и органов дыхания, вследствие того, что натрия бензоат, входящий в его состав, может оказывать раздражающее действие.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

У пациентов, получавших ривастигмин, не было выявлено каких-либо нарушений двигательной функции. Тем не менее, способность пациента с болезнью Альцгеймера водить автомобиль и управлять механизмами должна регулярно оцениваться лечащим врачом.

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь 2 мг/мл.

120 мл раствора во флакон темного стекла, закрытый полипропиленовой крышкой с контролем первого вскрытия и системой против вскрытия детьми.

1 флакон вместе с инструкцией по применению, шприцем для дозирования и пробкой для отбора в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в строго вертикальном положении.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Вскрытый флакон - 1 месяц.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец РУ: Плива Краков, Фармацевтический завод А. О., Польша.

Производитель: Плива Краков, Фармацевтический завод А. О.,

ул. Могильска 80, 31-546 Краков, Польша.

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1,

тел.: (495)644-22-34, факс (495) 644-22-35/36.

Представитель фирмы  А.А.Гаврюшина