

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Экселон, 1,5 мг, капсулы

Экселон, 3 мг, капсулы

Экселон, 4,5 мг, капсулы

Экселон, 6 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривастигмин

Экселон, 1,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2,4 мг ривастигмина гидротартрата (соответствует 1,5 мг ривастигмина)

Экселон, 3 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 4,8 мг ривастигмина гидротартрата (соответствует 3 мг ривастигмина)

Экселон, 4,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 7,2 мг ривастигмина гидротартрата (соответствует 4,5 мг ривастигмина)

Экселон, 6 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 9,6 мг ривастигмина гидротартрата (соответствует 6 мг ривастигмина)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Экселон, 1,5 мг, капсулы

Непрозрачные капсулы № 2 желтого цвета с радиальной маркировкой красными чернилами "EXELON 1,5 mg" на корпусе капсулы.

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

Экселон, 3 мг, капсулы

Непрозрачные капсулы № 2 оранжевого цвета с радиальной маркировкой красными чернилами "EXELON 3 mg" на корпусе капсулы.

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

Экселон, 4,5 мг, капсулы

Непрозрачные капсулы № 2 красного цвета с радиальной маркировкой белыми чернилами "EXELON 4,5 mg" на корпусе капсулы.

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

Экселон, 6 мг, капсулы

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

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Показан к применению у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше:

- со слабо или умеренно выраженной деменцией альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера);
- со слабо или умеренно выраженной деменцией при болезни Паркинсона.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно начинаться и проводиться под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера или деменции, связанной с болезнью Паркинсона. Терапию ривастигнином следует начинать только при наличии лица, осуществляющего уход, которое будет регулярно контролировать прием препарата пациентом.

Режим дозирования

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

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

2-х недель после каждого увеличения дозы.

Нежелательные реакции (НР), а именно, тошнота, рвота, боли в животе, снижение аппетита или снижение массы тела, усиление экстрапирамидных симптомов (например, тремора) у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, наблюдающиеся во время лечения, могут уменьшиться после пропуска одной или нескольких доз препарата. Если нежелательные реакции сохраняются, суточную дозу препарата следует снизить до предыдущей хорошо переносимой или прекратить прием препарата.

Поддерживающая доза составляет от 3 мг до 6 мг 2 раза в сутки. С целью достижения наилучшего терапевтического эффекта дозу препарата следует сохранять на максимальном хорошо переносимом уровне. Эффект лечения не изучался в плацебо-контролируемых исследованиях длительностью более 6 месяцев.

Максимальная суточная доза: 6 мг 2 раза в сутки.

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

Индивидуальный ответ на лечение ривастигнином предсказать невозможно. Однако более выраженный эффект лечения наблюдался у пациентов с умеренно выраженной деменцией при болезни Паркинсона. Аналогичным образом, более выраженный эффект лечения наблюдался у пациентов со зрительными галлюцинациями при болезни Паркинсона.

Возобновление приема препарата после перерыва

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

Постепенное увеличение дозы проводят ступенчато, как описано выше.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной и (или) почечной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции почек или печени легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Однако вследствие увеличения экспозиции препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, рекомендовано тщательно подбирать дозу ривастигмина у пациентов данной категории, вследствие повышенного риска развития дозозависимых нежелательных реакций. Применение ривастигмина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени возможно под тщательным контролем медицинского персонала, исследований у пациентов данной категории не проводилось.

Дети

Безопасность и эффективность ривастигмина у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Экселон следует принимать внутрь 2 раза в сутки, во время завтрака и ужина. Капсулу следует проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Кожные реакции, указывающие на аллергический контактный дерматит на фоне применения препаратов ривастигмина в форме трансдермальных терапевтических пластырей (ТТС), в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

вероятности развития нежелательных явлений.

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

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

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

В случае возникновения сильной рвоты, связанной с лечением ривастигмином, необходимо провести соответствующую коррекцию дозы, как рекомендовано в разделе 4.2. В некоторых случаях сильная рвота приводила к разрыву пищевода. Такие явления, по-видимому, возникали особенно часто после увеличения дозы или приема высоких доз ривастигмина.

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

Холинергическая стимуляция может приводить к усилению обструкции мочевыводящих путей и обострению судорожного синдрома, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Экселон у пациентов, предрасположенных к этим состояниям.

Ривастигмин может вызывать повышенную секрецию желудочного сока. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также пациентов, предрасположенных к этим заболеваниям.

Препарат Экселон следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Как и при применении других антихолинэстеразных/ холиномиметических средств, при применении ривастигмина возможно возникновение или увеличение выраженности экстрапирамидных расстройств. При применении ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона отмечалось ухудшение состояния (включая брадикинезию, дискинезию, нарушение походки) и увеличение частоты и тяжести тремора.

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

Удлинение интервала QT и желудочковая тахикардия типа «пируэт»

На электрокардиограмме пациентов, получающих терапию ингибиторами холинэстеразы, включая ривастигмин, может наблюдаться удлинение интервала QT. Ривастигмин может вызывать брадикардию, которая представляет собой фактор риска возникновения torsade de pointes (тахикардия типа «пируэт»), преимущественно у пациентов с факторами риска. Следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным риском развития тахикардии типа «пируэт»; например, при декомпенсированной сердечной недостаточности, недавно перенесенном инфаркте миокарда, брадиаритмии, гипокалиемии или гипوماгнемии, удлинении интервала QT в анамнезе или семейном анамнезе, или при одновременном применении с лекарственными препаратами, вызывающими удлинение интервала QT и/или тахикардию типа «пируэт». Может также потребоваться клинический мониторинг (см. раздел 4.5).

Кожные реакции

Кожные реакции, возникающие на фоне применения препарата Экселон ТТС, как правило, были легкой или умеренной степени выраженности. Эти реакции не являются показателем сенсibilизации пациента к ривастигмину. Тем не менее, на фоне применения препарата Экселон ТТС может возникнуть аллергический контактный дерматит. При развитии у пациентов контактного аллергического дерматита на фоне применения препарата Экселон

ТТС, если есть необходимость продолжения терапии ривастигмином, пациента под контролем медицинского персонала и после получения отрицательного результата аллергологического тестирования рекомендовано перевести на лекарственные формы ривастигмина для приема внутрь. У некоторых пациентов с сенсibilизацией к ривастигмину после применения препарата Экселон ТТС применение ривастигмина в других лекарственных формах может оказаться невозможным.

Аллергический контактный дерматит следует заподозрить, если в месте прикрепления ТТС возникла кожная реакция, распространяющаяся за пределы размера ТТС, или кожные реакции в месте прикрепления достигли выраженной интенсивности (например, усиливающаяся эритема, отек, возникновение папул, везикул), а также если выраженность кожных реакций существенно не уменьшается в течение 48 часов после удаления ТТС. В этих случаях лечение препаратом следует прекратить (см. раздел 4.3).

В постмаркетинговом периоде были получены данные о развитии у некоторых пациентов распространенного аллергического дерматита при применении ривастигмина вне зависимости от способа применения (внутрь или трансдермально). В этих случаях лечение препаратом следует полностью отменить (см. раздел 4.3). Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о возможности развития соответствующих кожных реакций на фоне применения ривастигмина.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени или нарушением функции почек

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Нерекомендованное взаимодействие

Метоклопрамид

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

Препараты, влияющие на холинергическую систему.

Учитывая фармакодинамические характеристики ривастигмина, его не следует применять одновременно с другими антихолинэстеразными/ холиномиметическими средствами в связи с возможностью развития их совокупного действия. Ривастигмин может влиять на действие холиноблокаторов (например, оксибутинина, толтеролина).

Соли суксаметония

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

Ожидаемые взаимодействия, которые следует принимать во внимание

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Следует соблюдать осторожность при применении ривастигмина в сочетании с другими лекарственными средствами, которые, как известно, удлиняют интервал QT (включая, среди прочего, хинидин, амиодарон, пимозид, галофантрин, цизаприд, циталопрам, мизоластин, моксифлоксацин, эритромицин). Может также потребоваться клинический мониторинг (см. раздел 4.4).

Взаимодействия, которые следует принимать во внимание

Бета-адреноблокаторы

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

данной группы.

Взаимодействие с никотином

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

Взаимодействие с наиболее часто одновременно применяемыми препаратами

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

Лактация

В исследованиях ривастигмин и его метаболиты выделялись с молоком лактирующих

животных. Неизвестно, выделяется ли ривастигмин в грудное молоко, поэтому во время применения препарата следует отказаться от кормления грудью.

Фертильность

Нет данных о влиянии ривастигмина на женщин репродуктивного возраста.

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В пределах каждого системно-оргannого класса нежелательные реакции распределены по убыванию частоты возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто ($\geq 1 / 100$, но $< 1 / 10$), нечасто ($\geq 1 / 1000$, но $< 1 / 100$), редко ($\geq 1 / 10000$, но $< 1 / 1000$), очень редко ($< 1 / 10000$), частота неизвестна (невозможно оценить частоту по имеющимся данным).

Таблица 1 – Табличное резюме НР у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа,

получавших терапию препаратом Экселон

Инфекции и инвазии	
Очень редко	Инфекции мочевыводящих путей
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Анорексия
Часто	Сниженный аппетит
Частота неизвестна	Дегидратация
Психические нарушения	
Часто	Ажитация
Часто	Спутанность сознания
Часто	Кошмарные сновидения
Часто	Тревога
Нечасто	Бессонница
Нечасто	Депрессия
Очень редко	Галлюцинации
Частота неизвестна	Агрессия, Двигательное беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение
Часто	Головная боль
Часто	Сонливость
Часто	Тремор
Нечасто	Обморок
Редко	Судороги
Очень редко	Экстрапирамидные нарушения (включая ухудшение течения сопутствующей болезни Паркинсона)
Нарушения со стороны сердца	
Редко	Стенокардия
Редко	Инфаркт миокарда

Очень редко	Сердечная аритмия (например, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, тахикардия)
Частота неизвестна	Синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	
Очень редко	Гипертензия
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	Тошнота
Очень часто	Рвота
Очень часто	Диарея
Часто	Боли в животе
Часто	Диспепсия
Редко	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
Очень редко	Желудочно-кишечное кровотечение
Очень редко	Панкреатит
Частота неизвестна	Тяжелая рвота, приводящая к разрыву пищевода (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	Нарушение лабораторных показателей функции печени
Частота неизвестна	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Гипергидроз
Редко	Сыпь
Частота неизвестна	Зуд, аллергический дерматит (диссеминированный)
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Повышенная утомляемость
Часто	Астения

Часто	Общее недомогание
Нечасто	Падения
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	Потеря веса

При применении препарата Экселон ТТС получены сообщения о следующих НР: часто – делирий, гипертермия, сниженный аппетит, недержание мочи; нечасто – психомоторное возбуждение; частота неизвестна – эритема, крапивница, образование волдырей, аллергический дерматит.

Таблица 2 – Табличное резюме НР у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, получавших терапию препаратом Экселон, капсулы

Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Сниженный аппетит
Часто	Дегидратация
Психические нарушения	
Часто	Бессонница
Часто	Тревога
Часто	Двигательное беспокойство
Часто	Зрительные галлюцинации
Часто	Депрессия
Частота неизвестна	Агрессия
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Тремор
Часто	Головокружение
Часто	Головная боль
Часто	Сонливость
Часто	Ухудшение течения болезни Паркинсона
Часто	Брадикинезия
Часто	Дискинезия
Часто	Гипокинезия
Часто	Ригидность по типу «зубчатого колеса»

Нечасто	Дистония
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Брадикардия
Нечасто	Фибрилляция предсердий
Нечасто	Атриовентрикулярная блокада
Частота неизвестна	Синдром слабости синусового узла
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Гипертензия
Нечасто	Гипотензия
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	Тошнота
Очень часто	Рвота
Часто	Диарея
Часто	Боли в животе
Часто	Диспепсия
Часто	Повышенное слюноотделение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота неизвестна	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Гипергидроз
Частота неизвестна	Аллергический дерматит (диссеминированный)
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Падения
Часто	Повышенная утомляемость
Часто	Астения
Часто	Нарушения походки
Часто	Паркинсоническая походка

Следующая дополнительная нежелательная реакция была отмечена в исследовании пациентов с деменцией, связанной с болезнью Паркинсона, получавших лечение

препаратом Экселон ТТС: ажитация (часто). При применении препарата Экселон в отдельном 24х-недельном клиническом исследовании у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона наблюдались следующие НР, возможно, указывающие на ухудшение течения болезни Паркинсона (в сравнении с плацебо): тремор – 10,2% (3,9% в группе плацебо), падение – 5,8% (6,1% в группе плацебо), ухудшение течения болезни Паркинсона – 3,3% (1,1% в группе плацебо), повышенное слюноотделение – 1,4% (не выявлено в группе плацебо), дискинезия – 1,4% (0,6% в группе плацебо), паркинсонизм – 2,2% (0,6% в группе плацебо), гипокинезия – 0,3% (не выявлено в группе плацебо), двигательные нарушения – 0,3% (не выявлено в группе плацебо), брадикинезия – 2,5% (1,7% в группе плацебо), дистония – 0,8% (0,6% в группе плацебо), нарушение походки – 1,4% (не выявлено в группе плацебо), мышечная ригидность 0,3% (не выявлено в группе плацебо), нарушение равновесия – 0,8% (1,1% в группе плацебо), костно-мышечная скованность – 0,8% (не выявлено в группе плацебо), дрожь – 0,3% (не выявлено в группе плацебо), моторная дисфункция – 0,3% (не выявлено в группе плацебо).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случайная передозировка препаратом в большинстве случаев не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями; практически все пациенты продолжали лечение препаратом через 24 часа после передозировки.

Сообщалось о холинергической токсичности с мускариновыми симптомами, которые наблюдаются при умеренных отравлениях, такими как миоз, приливы, расстройства пищеварения, включая боли в животе, тошноту, рвоту и диарею, брадикардию, бронхоспазм и повышенную бронхиальную секрецию, гипергидроз, непроизвольное мочеиспускание и/или дефекацию, слезотечение, гипотония и повышенное слюноотделение.

В более тяжёлых случаях могут развиваться никотиновые эффекты, такие как мышечная слабость, фасцикуляции, судороги и остановка дыхания с возможным летальным исходом. Кроме того, в пострегистрационный период наблюдались случаи головокружения, тремора, головной боли, сонливости, спутанности сознания, гипертонии, галлюцинаций и недомогания.

Учитывая ваготонический эффект ингибиторов холинэстеразы на частоту сердечных сокращений (ЧСС), нельзя исключить возникновение брадикардии и/или обморочных состояний. При передозировке препаратом отмечались редкие случаи летальных исходов, однако связь с применением препарата остается неясной. Симптомы и исход варьировали у различных пациентов. Не прослеживалось четкой связи между принятой дозой препарата и степенью тяжести исхода.

Лечение

Поскольку период полувыведения ривастигмина из плазмы крови составляет около 1 часа, а длительность ингибирования ацетилхолинэстеразы составляет около 9 часов, в случаях бессимптомно протекающей передозировки рекомендуется не применять препарат Экселон в течение последующих 24 часов. Если передозировка сопровождается выраженной тошнотой и рвотой, следует рассмотреть вопрос о применении противорвотных средств. При возникновении других нежелательных явлений при необходимости проводят соответствующее симптоматическое лечение.

При значительной передозировке может быть применен атропин, начальная доза которого составляет 0,03 мг/кг внутривенно; последующее дозирование зависит от клинического

эффекта. Применение скополамина в качестве антидота не рекомендовано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; средства для лечения деменции, антихолинэстеразные средства.

Код АТХ: N06DA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Патологические изменения при деменции, как, например, при болезни Альцгеймера, затрагивают холинергические нейронные пути, которые проецируются из базального переднего мозга в кору головного мозга и гиппокамп. Известно, что эти пути участвуют во внимании, обучении и памяти, а также в других когнитивных процессах. Ривастигмин – селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы головного мозга, применяемый для лечения болезни Альцгеймера и деменции при болезни Паркинсона. Ривастигмин замедляет разрушение медиатора ацетилхолина, вырабатываемого функционально сохранными нейронами, и улучшает синаптическую передачу. При этом ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе и таким образом способствует улучшению холинергической нервной передачи. Препарат Экселон может оказывать положительное действие при снижении когнитивных функций, связанных с дефицитом ацетилхолина, в частности, при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Кроме того, существуют доказательства того, что ингибирование холинэстераз может замедлять образование фрагментов белкового предшественника бета-амилоида, принимающего участие в амилоидогенезе, и таким образом замедлять формирование амилоидных бляшек, являющихся одним из главных патологических признаков болезни Альцгеймера.

Ривастигмин взаимодействует с ферментом-мишенью с образованием ковалентной связи, что ведет к временной инактивации фермента. Было показано, что у молодых здоровых мужчин после приема препарата в дозе 3 мг активность ацетилхолинэстеразы в спинномозговой жидкости (СМЖ) снижается приблизительно на 40% в течение первых 1,5 часов. После достижения максимального ингибирующего эффекта активность фермента возвращается к исходной примерно через 9 часов. Показано, что активность

бутирилхолинэстеразы в СМЖ у молодых здоровых добровольцев ингибируется обратимо и восстанавливается до исходной через 3,6 часа. У пациентов с болезнью Альцгеймера ингибирование ривастигнином активности ацетилхолинэстеразы в СМЖ имеет дозозависимый характер в изученном диапазоне доз (до наивысшей дозы по 6 мг два раза в сутки). Ингибирование активности бутирилхолинэстеразы также дозозависимо; доза 6 мг 2 раза в сутки вызывает снижение активности фермента более чем на 60% по сравнению с исходной. Данный эффект препарата Экселон сохранялся на протяжении 12 месяцев терапии (максимальный изученный период). Была обнаружена статистически значимая корреляция между степенью ингибирования ривастигнином обоих ферментов в СМЖ и изменениями когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера; при этом, именно ингибирование бутирилхолинэстеразы в СМЖ достоверно и стабильно коррелирует с улучшением результатов тестов памяти, внимания и скорости реакции.

Клинические исследования деменции при болезни Альцгеймера

Эффективность ривастигнина была установлена с помощью трёх независимых, специфичных для каждой области инструментов оценки, которые использовались периодически в течение 6 месяцев лечения. К ним относятся ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale (шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера) – когнитивная субшкала, измерение когнитивных функций, основанное на результатах когнитивной деятельности), CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (шкала оценки изменений клиницистом на основании опроса) – комплексная общая оценка пациента врачом, включающая информацию от лица, осуществляющего уход) и PDS (Progressive Deterioration Scale (шкала прогрессирующего ухудшения) – оценка лицом, осуществляющим уход, повседневных активностей, включая личную гигиену, прием пищи, одевание, домашние дела, такие как покупки, сохранение способности ориентироваться в окружающей обстановке, а также участие в финансовых операциях и т. д.).

Обследованные пациенты имели баллы по MMSE (краткой шкале оценки психического статуса) от 10 до 24.

Результаты по клинически релевантным пациентам, ответившим на терапию, в двух исследованиях с адаптируемой дозой из трех основных 26-недельных многоцентровых исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести,

представлены в таблице 3 ниже. Клинически значимое улучшение в этих исследованиях априори определялось как улучшение не менее чем на 4 балла по шкале ADAS-Cog, улучшение по шкале CIBIC-Plus или как минимум улучшение на 10 % по шкале PDS.

Кроме того, в той же таблице представлено определение ответа, полученное постфактум. Вторичное определение ответа включало улучшение на 4 балла или более по шкале ADAS-Cog, отсутствие ухудшения по шкале CIBIC-Plus и отсутствие ухудшения по шкале PDS. Средняя фактическая суточная доза для пациентов, ответивших на терапию в группе 6–12 мг, соответствующая этому определению, составила 9,3 мг. Важно отметить, что шкалы, используемые при данном показании, различаются, и прямое сравнение результатов для различных терапевтических агентов некорректно.

Таблица 3.

	Пациенты с клинически значимым ответом (%)			
	Намерение лечить		Использование последнего документированного ответа	
Измерение ответа	Ривастигмин 6–12 мг N=473	Плацебо N=472	Ривастигмин 6–12 мг N=379	Плацебо N=444
ADAS-Cog: улучшение минимум на 4 балла	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus: улучшение	29***	18	32***	19
PDS: улучшение минимум на 10 %	26***	17	30***	18
Улучшение минимум на 4 балла по шкале ADAS-Cog без ухудшений по CIBIC-Plus и PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Клинические исследования деменции, связанной с болезнью Паркинсона

Эффективность ривастигмина при деменции, связанной с болезнью Паркинсона, была продемонстрирована в ходе 24-недельного многоцентрового двойного слепого плацебо-

контролируемого основного исследования и его 24-недельной открытой расширенной фазы. Пациенты, участвовавшие в данном исследовании, имели баллы по шкале MMSE от 10 до 24. Эффективность была установлена с использованием двух независимых шкал, которые оценивались с регулярными интервалами в течение 6-месячного периода лечения, как показано в таблице 4 ниже: ADAS-Cog и глобальная шкала ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change (кооперативное исследование болезни Альцгеймера) – шкала общего клинического впечатления об изменениях).

Таблица 4.

Деменция, связанная с болезнью Паркинсона	ADAS-Cog Экселон	ADAS-Cog Плацебо	ADCS-CGIC Экселон	ADCS-CGIC Плацебо
ITT + RDO популяция	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Среднее значение на исходном уровне ± стандартное отклонение (SD)	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	н/а	н/а
Среднее изменение на 24 неделе ± SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Скорректированный показатель разницы в терапии		2,88 ¹		н/а
Значение вероятности (p-value) с плацебо-контролем		<0,001 ¹		0,007 ²
ITT – LOCF популяция	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Среднее значение на исходном уровне ± стандартное отклонение (SD)	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	н/а	н/а
Среднее изменение на 24 неделе ± SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Скорректированный показатель разницы в терапии		3,54 ¹		н/а
Значение вероятности (p-value) с плацебо-контролем		<0,001 ¹		<0,001 ²

¹ На основе ANCOVA с факторами лечения и страны, а также исходным ADAS-Cog в качестве ковариаты. Положительное изменение указывает на улучшение.

² Средние данные представлены для удобства, категориальный анализ выполнен с использованием критерия Ван Элтерена. ITT: намерение лечиться; RDO: выбранные выбывшие; LOCF: использование последнего документированного значения.

Хотя эффект лечения был продемонстрирован в общей популяции исследования, данные свидетельствуют о том, что более выраженный эффект лечения по сравнению с плацебо наблюдался в подгруппе пациентов с умеренной деменцией, связанной с болезнью Паркинсона. Аналогично, более выраженный эффект лечения наблюдался у пациентов со зрительными галлюцинациями (см. таблицу 5).

Таблица 5.

Деменция, связанная с болезнью Паркинсона	ADAS-Cog Экселон	ADAS-Cog Плацебо	ADAS-Cog Экселон	ADAS-Cog Плацебо
	Пациенты со зрительными галлюцинациями		Пациенты без зрительных галлюцинаций	
ITT + RDO популяции	(n=107)	(n=60)	(n=220)	(n=101)
Среднее значение на исходном уровне $\pm$ стандартное отклонение (SD)	25,4 $\pm$ 9,9	27,4 $\pm$ 10,4	23,1 $\pm$ 10,4	22,5 $\pm$ 10,1
Среднее изменение на 24 неделе $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Скорректированный показатель разницы в терапии	4,27 ¹		2,09 ¹	
Значение вероятности (p-value) с плацебо-контролем	0,002 ¹		0,015 ¹	
	Пациенты с деменцией средней степени тяжести (MMSE 10-17)		Пациенты с деменцией легкой степени тяжести (MMSE 18-24)	
ITT + RDO популяция	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Среднее значение на исходном уровне $\pm$ стандартное отклонение (SD)	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Среднее изменение на 24 неделе $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Скорректированный показатель разницы в терапии	4,73 ¹		2,14 ¹	
Значение вероятности (p-value) с плацебо-контролем	0,002 ¹		0,010 ¹	

¹ На основе ANCOVA с факторами лечения и страны, а также исходным ADAS-Cog в качестве ковариаты. Положительное изменение указывает на улучшение. ITT: намерение лечиться; RDO: выбранные выбывшие пациенты.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ривастигмин быстро и полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается примерно через 1 час. Вследствие взаимодействия ривастигмина с ферментом-мишенью при увеличении дозы препарата повышение его биодоступности в 1,5 раза превышает ожидаемое (для данного увеличения дозы). После приема дозы 3 мг абсолютная биодоступность составляет около $36 \pm 13\%$. При приеме ривастигмина вместе с пищей всасывание ривастигмина замедляется (время достижения $T_{\max}$ увеличивается на 90 минут); величина $C_{\max}$ снижается, при этом площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличивается приблизительно на 30%.

Распределение

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

Биотрансформация

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

внутривенного введения составляет приблизительно 130 л/ч при дозе 0,2 мг, и снижается до 70 л/ч при 2,7 мг.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследовании влияния возраста на фармакокинетику ривастигмина после его применения внутрь в дозе 1,0 мг было показано, что концентрация ривастигмина плазмы крови выше у пожилых здоровых добровольцев (61-71 лет) по сравнению с молодыми (19-40 лет). Данная разница увеличивалась с возрастанием дозы ривастигмина (2,5 мг): у пожилых здоровых добровольцев концентрация ривастигмина плазмы крови была на 30% больше, чем у молодых. Возраст не влиял на концентрацию декарбамилированных феноловых метаболитов. У пациентов с болезнью Альцгеймера в возрасте от 50 до 92 лет в проведенных клинических исследованиях не было выявлено изменений биодоступности, связанных с возрастом.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Экселон, 1,5 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Кремния диоксид коллоидный

Гипромеллоза

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, измельченный порошок

Целлюлоза микрокристаллическая, гранулированный порошок

Оболочка капсулы

Железа оксид желтый (Е 172)

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Печатные чернила красные

Железа оксид красный (Е 172)

Шеллак

Экселон, 3 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Кремния диоксид коллоидный

Гипромеллоза

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, измельченный порошок

Целлюлоза микрокристаллическая, гранулированный порошок

Оболочка капсулы

Железа оксид желтый (Е 172)

Железа оксид красный (Е 172)

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Печатные чернила красные

Железа оксид красный (Е 172)

Шеллак

Экселон, 4,5 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Кремния диоксид коллоидный

Гипромеллоза

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, измельченный порошок

Целлюлоза микрокристаллическая, гранулированный порошок

Оболочка капсулы

Железа оксид желтый (Е 172)

Железа оксид красный (Е 172)

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Печатные чернила белые

Титана диоксид (Е 171)

Шеллак

Экселон, 6 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Кремния диоксид коллоидный

Гипромеллоза

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая, измельченный порошок

Целлюлоза микрокристаллическая, гранулированный порошок

Оболочка капсулы

Железа оксид желтый (Е 172)

Железа оксид красный (Е 172)

Титана диоксид (Е 171)

Желатин

Печатные чернила красные

Железа оксид красный (Е 172)

Шеллак

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

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

По 1, 2, 4 и 8 блистеров вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария,

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG,

4056 Базель, Лихтштрассе 35 / 4056 Basel, Lichtstrasse 35

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

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

Тел.: +7 (495) 967 12 70

Факс: +7 (495) 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Экселон доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.