

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РИСТИМИН, 4,6 мг/24 ч, пластырь трансдермальный.

РИСТИМИН, 9,5 мг/24 ч, пластырь трансдермальный.

РИСТИМИН, 13,3 мг/24 ч, пластырь трансдермальный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривастигмин

РИСТИМИН, 4,6 мг/24 ч, пластырь трансдермальный

Каждый пластырь площадью 10,5 см² содержит 9,0 мг ривастигмина, скорость высвобождения 4,6 мг/24 ч.

РИСТИМИН, 9,5 мг/24 ч, пластырь трансдермальный

Каждый пластырь площадью 21 см² содержит 18,0 мг ривастигмина, скорость высвобождения 9,5 мг/24 ч.

РИСТИМИН, 13,3 мг/24 ч, пластырь трансдермальный

Каждый пластырь площадью 31,5 см² содержит 27,0 мг ривастигмина, скорость высвобождения 13,3 мг/24 ч.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Пластырь трансдермальный.

Круглый пластырь на алюминизированной подложке телесного цвета с адгезивным слоем от бесцветного до светло-желтого цвета и прозрачной удаляемой защитной пленкой.

Удаляемая защитная пленка по размеру совпадает с размером пластыря. Продольный разрез делит удаляемую защитную пленку на две части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат РИСТИМИН показан к применению у взрослых старше 18 лет при слабо или умеренно выраженной деменции альцгеймеровского типа и тяжелой деменции альцгеймеровского типа.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с деменцией и под присмотром лиц, осуществляющих уход за пациентами. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинструктированы об особенностях применения препарата компетентными медицинскими работниками.

Режим дозирования

Количество содержащегося и высвобождающегося ривастигмина в зависимости от дозировки препарата представлено в таблице 1.

Таблица 1. Количество содержащегося и высвобождающегося ривастигмина в зависимости от дозировки препарата

РИСТИМИН, пластырь трансдермальный	Количество содержащегося ривастигмина	Количество ривастигмина, высвобождающегося in vivo в течение 24 часов
РИСТИМИН, пластырь трансдермальный, 4,6 мг/24 ч	9 мг	4,6 мг
РИСТИМИН, пластырь трансдермальный, 9,5 мг/24 ч	18 мг	9,5 мг
РИСТИМИН, пластырь трансдермальный, 13,3 мг/24 ч	27 мг	13,3 мг

Слабо или умеренно выраженная деменция альцгеймеровского типа

Лечение следует начинать с применения препарата в дозировке 4,6 мг/24 ч 1 раз в день. После, как минимум, 4-х недель лечения и при хорошей переносимости, дозу препарата следует увеличить до рекомендуемой эффективной дозы путем применения препарата в дозировке 9,5 мг/24 ч, которую можно применять до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект.

Для продолжительного лечения, при наличии терапевтической эффективности у пациента, рекомендуется применение препарата в дозировке 9,5 мг/24 ч. При хорошей переносимости препарата и, как минимум, после 6 месяцев лечения ривастигином в форме пластыря трансдермального в дозировке 9,5 мг/24 ч, лечащий врач при необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта может увеличить дозу до 13,3 мг/24 ч у пациентов, у которых, несмотря на применение препарата в дозировке 9,5 мг/24 ч, наблюдается значимое нарушение когнитивных функций (например, ухудшение результатов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE) и/или ухудшение функционального статуса (на основании субъективной оценки врача).

Тяжелая деменция альцгеймеровского типа

Лечение следует начинать с применения препарата в дозировке 4,6 мг/24 ч 1 раз в день. Дозу препарата следует последовательно увеличить сначала до 9,5 мг/24 ч, а затем до эффективной дозы – 13,3 мг/24 ч. Каждое увеличение дозы возможно лишь после минимум 4-х недель лечения и при хорошей переносимости предыдущей дозы. Доза свыше 13,3 мг/24 ч не оказывает значимого преимущества, но увеличивает частоту побочных эффектов.

Прерывание лечения

Следует регулярно проводить оценку клинического эффекта терапии. При отсутствии клинического эффекта от терапии при применении оптимальных доз ривастигмина следует прекратить терапию препаратом.

Следует временно прекратить терапию препаратом в случае возникновения нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы и/или ухудшения существующих экстрапирамидных симптомов (в т.ч. тремора) до их разрешения. Если

перерыв в применении препарата составил не более трех дней, можно возобновить применение препарата в той же дозе. В случае большей продолжительности периода отмены, возобновлять лечение следует с начальной дозы (4,6 мг/24 ч).

Переход с капсул или раствора для приема внутрь на пластыри трансдермальные

Пациенты, лечение ривастигнином которых проводилось в виде капсул или раствора для приема внутрь, могут перейти на лечение в форме пластыря трансдермального, следующим образом:

- У пациентов, получавших пероральную терапию ривастигнином в дозе менее или равную 6 мг в сутки, лечение следует начинать с применения препарата в дозировке 4,6 мг/24 ч.
- У пациентов, получавших пероральную терапию ривастигнином в стабильной и хорошо переносимой дозе 9 мг в сутки, лечение можно начинать сразу с применения препарата в дозировке 9,5 мг/24 ч. Но если пероральная терапия не была стабильной и хорошо переносимой, переход на трансдермальную форму рекомендовано начинать с дозы 4,6 мг/24 ч.
- У пациентов, получавших пероральную терапию ривастигнином в дозе 12 мг в сутки, лечение можно начинать сразу с применения трансдермальной формы ривастигмина в дозировке 9,5 мг/24 ч.

После, как минимум, 4-х недель лечения, при хорошей переносимости, дозу препарата с начальной (4,6 мг/24 ч) следует увеличить до рекомендуемой эффективной дозы путем применения препарата в дозировке 9,5 мг/24 ч.

Лечение препаратом рекомендуется начинать на следующий день после применения последней пероральной дозы ривастигмина.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции режима дозирования препарата не требуется.

Однако вследствие увеличения экспозиции ривастигмина, наблюдавшегося при приеме ривастигмина внутрь у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести, рекомендуется тщательно титровать дозу ривастигмина в соответствии с индивидуальной переносимостью у пациентов данной категории. У пациентов с клинически выраженными нарушениями функции почек может отмечаться более частое развитие дозозависимых нежелательных явлений, в связи с чем у пациентов данной категории следует рассматривать возможность применения препарата в дозировке 4,6 мг/24 ч в качестве начальной и максимальной дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции режима дозирования препарата не требуется.

Однако вследствие увеличения экспозиции ривастигмина, наблюдавшегося при приеме ривастигмина внутрь у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, рекомендуется тщательно титровать дозу ривастигмина в соответствии с индивидуальной переносимостью у пациентов данной категории.

Изучение применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводилось. Следует соблюдать особую осторожность при титровании дозы у пациентов данной категории (см. разделы 4.4. и 5.2.).

У пациентов с клинически выраженными нарушениями функции печени может отмечаться более частое развитие дозозависимых нежелательных явлений, в связи с чем у пациентов данной категории следует рассматривать возможность применения препарата в дозировке 4,6 мг/24 ч в качестве начальной и максимальной дозы.

Пациенты с массой тела менее 50 кг

У пациентов с массой тела менее 50 кг отмечалось более частое развитие нежелательных явлений (НЯ) и отмены терапии в связи с возникновением НЯ, поэтому при повышении дозы у этой группы пациентов следует соблюдать особую осторожность, тщательно титровать дозу и наблюдать на предмет развития НЯ (например, чрезмерной тошноты или рвоты), а также рассматривать возможность снижения дозы препарата путем применения препарата в дозировке 4,6 мг/24 ч в случае развития таких НЯ. Особую осторожность следует соблюдать при титровании дозы препарата свыше рекомендованной эффективной дозы (9,5 мг/24 ч).

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Только для нанесения на кожу.

- Каждый последующий пластырь ривастигмина следует наклеивать только после удаления предыдущего.
- Единоновременно можно использовать только один пластырь.
- Пластырь нельзя резать или делить на части, а также повреждать любым способом.
- Следует плотно прижать ладонью пластырь в месте прикрепления в течение как минимум 30 секунд. При необходимости пластырь ривастигмина можно дополнительно зафиксировать лейкопластырем медицинским фиксирующим.
- Если пластырь отклеился раньше времени, его необходимо заменить новым пластырем до конца дня. На следующий день следует прикрепить новый пластырь в обычное время.

Место прикрепления пластыря РИСТИМИН

- Пластырь наклеивают на чистую, сухую, неповрежденную кожу с минимальным волосяным покровом.
- Не следует использовать кремы, лосьоны, масла, пудру и другие средства по уходу за кожей в области прикрепления пластыря во избежание его отклеивания.
- Пластырь нельзя наклеивать на покрасневшую, покрытую сыпью, раздраженную или поврежденную кожу.
- Следует наклеивать только один пластырь в сутки только на один из участков тела:
 - левое или правое плечо;

- верхняя часть грудной клетки слева или справа (не следует наклеивать на область молочной железы);
- верхняя часть спины слева или справа;
- нижняя часть спины слева или справа.

Каждые 24 часа следует удалять предыдущий пластырь перед тем как наклеить один новый.

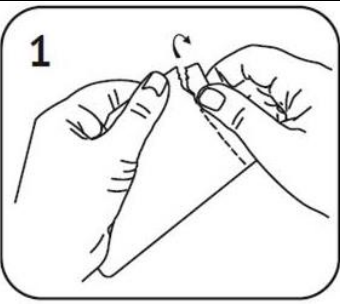
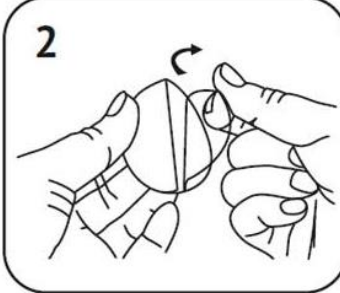
Во избежание раздражения кожи каждый последующий пластырь трансдермальный следует наклеивать на другой участок кожи (можно в пределах одной и той же анатомической области). Например, если пластырь прикреплен на область поясницы справа, то в следующий раз необходимо прикрепить пластырь слева. Для минимизации риска раздражения кожи пластырь может быть наклеен на один и тот же участок кожи только с интервалом в две недели.

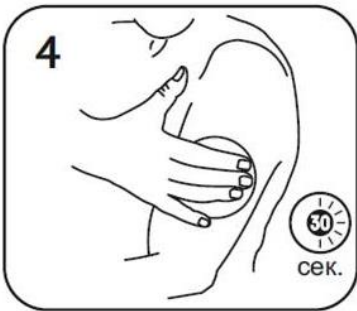
Прикрепление пластыря РИСТИМИН

Пластырь РИСТИМИН представляет собой тонкий, пластичный пластырь телесного цвета на подложке для наклеивания на кожу. Не доставайте пластырь РИСТИМИН из саше и не удаляйте предыдущий пластырь, если не планируете приклеить новый.

Перед нанесением нового пластыря осторожно удалите предыдущий пластырь.

Наклейте пластырь сразу после извлечения из саше.

	Извлеките пластырь из саше непосредственно перед применением. Для извлечения пластыря оторвите саше по обозначенной пунктиром линии отреза.
	Клейкая сторона пластыря покрыта защитной пленкой. Аккуратно снимите защитную пленку с одной стороны, предохраняющую клейкую сторону пластыря, не касаясь клейкой поверхности.
	Сразу после удаления защитной пленки наклейте пластырь на кожу верхней или нижней половины спины, плеча или грудной клетки. После прикрепления пластыря к коже снимите верхний защитный слой с другой стороны пластыря.

	Плотно прижмите ладонью пластырь в месте прикрепления в течение как минимум 30 секунд. Убедитесь, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям.
---	---

При необходимости после наклеивания можно написать на пластыре тонкой шариковой ручкой дату и время прикрепления.

Пластырь необходимо носить постоянно и заменить на новый через 24 часа. Прикрепление пластыря на различные участки кожи позволяет выбрать наиболее удобные области тела, где он не будет соприкасаться с плотно прилегающей одеждой.

Удаление пластыря РИСТИМИН

- Осторожно отогнув край, медленно и аккуратно снимите пластырь.
- При наличии остатков клея на коже, слегка смочите эту область теплой водой и мягким мыльным раствором или используйте детское масло, чтобы удалить остатки клея. Не используйте спирт или другие жидкие растворители (жидкость для снятия лака или другие растворители).
- Тщательно вымойте руки водой с мылом после прикрепления или удаления пластыря. При контакте рук с глазами или при покраснении глаз после прикрепления или удаления пластыря, следует немедленно промыть глаза большим количеством воды и, если симптомы сохраняются, обратиться за медицинской помощью.

Утилизация использованного пластыря РИСТИМИН

- Необходимо согнуть использованный пластырь трансдермальный пополам и соединить клейкие части между собой.
- Необходимо поместить использованный пластырь трансдермальный в пакет. Пакет с использованным пластырем следует выбросить в недоступном для детей месте. После утилизации препарата необходимо вымыть руки с мылом.

Условия ношения пластыря РИСТИМИН (водные процедуры, длительное пребывание вблизи источников тепла)

- Пластырь трансдермальный не отклеивается при водных процедурах (душ, ванна, бассейн).
- Во время водных процедур необходимо убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям.
- Пациентам, использующим ривастигмин в форме пластыря трансдермального, не следует длительно находиться вблизи любых внешних источников тепла (избыточное солнечное излучение, сауны, солярии).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- контактный аллергический дерматит в анамнезе, возникший на фоне применения препарата.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентам следует избегать контакта рук с глазами непосредственно после прикрепления или удаления препарата. Необходимо тщательно вымыть руки водой с мылом после прикрепления или удаления препарата. В случае контакта с глазами или при покраснении глаз после прикрепления или удаления препарата, следует немедленно промыть глаза большим количеством воды и, если симптомы сохраняются, обратиться за медицинской помощью.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота развития и тяжесть побочных эффектов обычно повышается при увеличении дозы ривастигмина, особенно в период изменения дозы. Если перерыв в применении препарата составил более трех дней, возобновлять лечение следует с начальной дозы (4,6 мг/24 ч). Выраженность таких дозозависимых нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как тошнота, рвота и диарея, наблюдающихся в начале лечения или при увеличении дозы препарата, может уменьшаться при снижении дозы ривастигмина, в случае отсутствия эффекта следует прервать терапию.

Данные НЯ чаще встречаются у женщин. Пациентам, у которых развились признаки дегидратации, вследствие продолжительной диареи или рвоты, рекомендовано внутривенное введение жидкости и снижение дозы или отмена терапии ривастигином, из-за возможного риска развития серьезных осложнений.

Снижение массы тела

Поскольку у пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии ингибиторами холинэстеразы, включая ривастигмин, может отмечаться снижение массы тела, во время терапии препаратом необходимо контролировать массу тела пациентов.

Другие нежелательные явления, связанные с повышением активности холинергической системы

Как и при применении других холиномиметиков, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с синдромом слабости синусового узла или нарушениями проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада); у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Холинергическая стимуляция может приводить:

- к повышению секреции соляной кислоты в желудке, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или у пациентов, предрасположенных к этим состояниям;
- к развитию или обострению обструкции мочевыводящих путей и судорожного синдрома, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении ривастигмина пациентам, предрасположенным к этим состояниям.

Подобно другим холиномиметикам, при применении ривастигмина возможно увеличение выраженности экстрапирамидных расстройств.

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 гипомagneмией, 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.).

Реакции в месте прикрепления пластыря и кожные реакции

Кожные реакции, возникающие на фоне применения препарата, как правило, легкой или умеренной степени выраженности. Эти реакции не являются показателем сенсibilизации организма пациента к ривастигмину. Тем не менее, на фоне применения препарата может возникнуть аллергический контактный дерматит.

Аллергический контактный дерматит следует заподозрить, если в месте прикрепления пластыря трансдермального возникла кожная реакция, распространяющаяся за пределы размера пластыря, 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 пластыря. В этих случаях лечение препаратом следует прекратить (см. раздел 4.3.).

При развитии у пациентов реакции в месте прикрепления пластыря трансдермального, похожей на контактный аллергический дерматит, на фоне применения препарата, если есть необходимость продолжения терапии ривастигмином, пациента под контролем медицинского персонала и после получения отрицательного результата при проведении аллергологического тестирования рекомендовано перевести на лекарственные формы ривастигмина для приема внутрь. Некоторые пациенты, сенсibilизированные к ривастигмину вследствие применения ривастигмина в форме пластыря трансдермального не смогут применять ривастигмин в других лекарственных формах.

В ходе пострегистрационного применения препарата-аналога 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 препарат 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 пациентов пожилого возраста

В клинических исследованиях препарата-аналога возраст 88 % пациентов составлял 65 лет и более, а возраст 55 % пациентов более 75 лет. В целом, различий в безопасности и

эффективности применения препарата в зависимости от возраста выявлено не было. Тем не менее, нельзя исключить индивидуальную более высокую чувствительность к воздействию препарата у пациентов более старшего возраста.

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме ривастигмина внутрь у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести наблюдалось увеличение экспозиции ривастигмина, в связи с чем может потребоваться снижение дозы в соответствии с индивидуальной переносимостью у пациентов данной категории. Изучение применения ривастигмина у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

При приеме ривастигмина внутрь у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести наблюдалось увеличение экспозиции ривастигмина, в связи с чем может потребоваться снижение дозы в соответствии с индивидуальной переносимостью у пациентов данной категории.

Пациенты с низкой или высокой массой тела

В связи с наличием связи между массой тела и экспозицией ривастигмина следует тщательно титровать дозу и контролировать состояние пациентов с низкой или высокой массой тела.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специального изучения взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не проводилось.

Ривастигмин метаболизируется преимущественно путем гидролиза при участии эстераз. Метаболизм ривастигмина при участии основных изоферментов цитохрома P450 происходит в минимальной степени. Таким образом, фармакокинетическое взаимодействие ривастигмина с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием данных ферментов, представляется маловероятным. Тем не менее, ривастигмин может оказывать ингибирующее влияние на опосредованную активностью бутирилхолинэстеразы метаболизм других веществ.

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, следует избегать одновременного применения его с другими холиномиметиками в связи с возможностью развития их совокупного действия. Ривастигмин может влиять на действие холиноблокаторов (например, оксибутинина, толтеродина).

Соли суксаметония

При проведении анестезии ривастигмин, являясь ингибитором холинэстеразы, может усиливать эффекты деполяризующих миорелаксантов (например, солей суksamетония).

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

β -адреноблокаторы

При одновременном применении ривастигмина с различными β -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 β -адреноблокаторами связано с наибольшим риском развития таких эффектов, данные НЯ отмечались также и у пациентов, получавших и другие препараты данной группы.

Никотин

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 для приема внутрь и дигоксином, варфарином, диазепамом или флуоксетином выявлено не было. Вызванное варфарином увеличение протромбинового времени при применении ривастигмина для приема внутрь не изменялось. При одновременном применении ривастигмина для приема внутрь и дигоксина неблагоприятного влияния на внутрисердечную проводимость отмечено не было.

Одновременное применение ривастигмина с такими часто применяемыми препаратами, как антациды, противорвотные средства, гипогликемические препараты, 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 ривастигмина в форме трансдермального пластыря 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 человека, 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

РИСТИМИН оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Деменция альцгеймеровского типа может вызывать постепенное ухудшение способности управления транспортными средствами или поставить под угрозу возможность их использования. У пациентов, получавших терапию ривастигмином, возможно развитие головокружения и сонливости, особенно в начале лечения или при изменении дозы препарата. Ривастигмин может вызывать обмороки или делирий. Способность пациента с деменцией, получающего лечение препаратом, управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами должна регулярно оцениваться лечащим врачом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общая частота развития НЯ на фоне терапии препаратом в дозировке 9,5 мг/24 ч (50,5 %) была ниже по сравнению с пероральной терапией с использованием капсул в суточной дозе 3-12 мг (63,3 %) (для сравнения, в группе плацебо этот показатель составлял 46,0 %). Частота возникновения и степень выраженности НЯ, как правило, увеличиваются с повышением дозы, особенно непосредственно после изменения дозы. Если перерыв в применении препарата составил более трех дней, возобновлять лечение следует с начальной дозы (4,6 мг/24 ч).

Наиболее частыми НЯ являлись кожные реакции в месте наклеивания (обычно эритема легкой и средней степени выраженности).

Следующие по частоте НЯ со стороны пищеварительной системы, тошнота (7,2 %) и рвота (6,2 %), отмечались значительно реже при применении препарата в дозировке 9,5 мг/24 ч по сравнению с капсулами для приема внутрь, 23,1 % и 17,0 % соответственно (в группе плацебо те же показатели составляли 5,0 % и 3,3 %).

Резюме нежелательных реакций

Информация о частоте возникновения побочных эффектов представлена на основании данных, полученных при проведении клинических исследований и данных литературы. Нежелательные явления сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения значимости.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

У пациентов со слабо и умеренно выраженной деменцией альцгеймеровского типа, получавших терапию ривастигмином в форме пластыря трансдермального, отмечались нижеперечисленные НЯ.

Инфекции и инвазии: часто – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения метаболизма и питания: часто – анорексия, снижение аппетита; нечасто – дегидратация.

Психические нарушения: часто – тревожность, депрессия, делирий, возбуждение, бессонница; нечасто – агрессия; частота неизвестна – беспокойство, галлюцинации, кошмарные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, обморок, головокружение; нечасто – нарушение мозгового кровообращения, психомоторная гиперактивность, сонливость; очень редко – экстрапирамидные нарушения; частота неизвестна – ухудшение симптомов болезни Паркинсона, судороги, тремор.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – брадикардия; частота неизвестна – тахикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – повышение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе; нечасто – язва желудка, желудочно-кишечные кровотечения (например, геморрагический дуоденит); частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – гепатит, повышение биохимических показателей функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь; нечасто – гипергидроз; частота неизвестна – зуд, эритема, крапивница, образование волдырей, аллергический дерматит, распространенный аллергический дерматит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – недержание мочи.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – кожные реакции в месте наклеивания (эритема, зуд, отек, дерматит, раздражение и др.), повышенная утомляемость, астения, лихорадка, снижение массы тела; редко – случайные падения.

У пациентов с тяжелой деменцией альцгеймеровского типа, получавших терапию ривастигмином в форме пластыря трансдермального в дозировке 13,3 мг/24 ч, с частотой $\geq 5\%$ отмечались нижеперечисленные НЯ.

Инфекции и инвазии: часто – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения метаболизма и питания: часто – снижение аппетита.

Психические нарушения: очень часто – возбуждение; часто – бессонница, тревожность, депрессия, галлюцинации.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, рвота, диарея.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – эритема в месте наклеивания; часто – случайные падения, снижение массы тела.

В клиническом исследовании при применении пластыря трансдермального ривастигмина в дозах выше 13,3 мг/24 ч нижеуказанные НЯ отмечались чаще, чем в группах, получающих терапию препаратом в дозировке 13,3 мг/24 ч и плацебо: бессонница, сердечная недостаточность (возможно связанные с повышением дозы). Частота этих НЯ на фоне терапии препаратом в дозировке 13,3 мг/24 ч была сходной с таковой в группе плацебо.

Нижеперечисленные побочные реакции наблюдались только при лечении деменции капсулами или раствором для приема внутрь ривастигмина и не были зарегистрированы в клинических исследованиях при применении ривастигмина в форме пластыря трансдермального: часто – недомогание, спутанность сознания, повышенное потоотделение; редко – язва двенадцатиперстной кишки, стенокардия, инфаркт миокарда; очень редко – желудочно-кишечное кровотечение; частота неизвестна – тяжелая рвота, приводящая к разрыву пищевода.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте прикрепления (раздражение кожи)

В клинических исследованиях при применении пластыря трансдермального ривастигмина реакции в месте наклеивания пластыря в большинстве случаев были слабо или умеренно выражены. Прекращение лечения препаратом из-за развития реакции в месте прикрепления пластыря отмечалось в $\leq 2,3$ % случаев, при этом у пациентов китайской и японской национальности частота прекращения лечения составляла 4,9 % и 8,4 % соответственно.

Оценка степени тяжести кожных реакций проводилась лечащим врачом с использованием специальной шкалы.

В большинстве случаев раздражение кожи было легкой или средней степени тяжести. В клинических исследованиях ривастигмина в форме пластыря трансдермального тяжелое раздражение кожи отмечалось в $\leq 2,2$ % случаев, при этом в исследовании препарата у пациентов японской национальности частота развития тяжелого раздражения кожи составляла $\leq 3,7$ %.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарства 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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/4

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский переулок, 2а

Телефон: +375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, д. 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Случайная передозировка препаратом для применения внутрь в большинстве случаев не сопровождалась какими-либо клиническими проявлениями; практически все пациенты продолжали лечение ривастигмином. При передозировке отмечались тошнота, рвота, диарея, боль в животе, головокружение, тремор, головная боль, сонливость, брадикардия, спутанность сознания, повышенное потоотделение, повышение АД, галлюцинации и общее недомогание. Передозировка ингибиторами холинэстеразы может приводить к холинергическому кризу с развитием таких симптомов, как выраженная тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, повышенное потоотделение, брадикардия, снижение артериального давления, угнетение дыхательной деятельности и судороги. Возможно развитие мышечной слабости, что может привести к летальному исходу при вовлечении дыхательной мускулатуры. Учитывая ваготонический эффект ингибиторов холинэстеразы на частоту сердечных сокращений (ЧСС), нельзя исключить возникновение брадикардии и/или обморочных состояний.

В ходе пострегистрационного применения препарата-аналога, а также в редких случаях во время клинических испытаний, сообщалось об ошибках применения/дозирования при применении препарата, обусловленных наложением нескольких пластырей одновременно (очередной пластырь трансдермальный применяли, не удалив предыдущий). Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинструктированы об особенностях применения препарата.

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 3,4 часа, а длительность ингибирования ацетилхолинэстеразы составляет около 9 часов, в случаях бессимптомно протекающей передозировки рекомендуется немедленное удаление всех пластырей. Препарат не следует применять 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 рекомендуется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N06DA03.

Механизм действия

Ривастигмин, являясь селективным ингибитором ацетил- и бутирилхолинэстеразы карбаматного типа, замедляет разрушение ацетилхолина, вырабатываемого

функционально сохранными нейронами, и улучшает синаптическую передачу. Препарат селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе, и, таким образом, способствует улучшению холинергической нервной передачи.

Фармакодинамические эффекты

Ривастигмин оказывает положительное действие при снижении когнитивных функций, связанных с дефицитом ацетилхолина при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера. Кроме того, существуют доказательства того, что ингибирование холинэстераз может замедлять образование фрагментов белкового предшественника β -амилоида, накопление которого приводит к формированию 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.

Клиническая эффективность и безопасность

У молодых здоровых мужчин при применении ривастигмина перорально 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. Ингибирование бутирилхолинэстеразы в СМЖ также имеет обратимый характер, активность фермента восстанавливается до исходного уровня через 3,6 часа.

У пациентов с болезнью Альцгеймера ингибирование ривастигмином активности ацетилхолинэстеразы в СМЖ имеет дозозависимый характер в изученном диапазоне доз до 6 мг два раза в сутки (максимальная доза). Ингибирование активности бутирилхолинэстеразы в СМЖ у 14 пациентов с болезнью Альцгеймера, принимавших ривастигмин перорально, было сходно с ингибированием активности ацетилхолинэстеразы. Доза 6 мг 2 раза в сутки вызывает снижение активности фермента более чем на 60 % по сравнению с исходной. Данный эффект препарата сохранялся на протяжении 12 месяцев 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 улучшением результатов тестов памяти, внимания и скорости реакции.

Применение ривастигмина в форме пластыря трансдермального у пациентов с легкой и умеренной выраженностью деменции при болезни Альцгеймера (10-20 баллов по краткой шкале оценки психического статуса, Mini Mental State Examination, MMSE) и тяжелой деменцией альцгеймеровского типа приводит к значимому улучшению когнитивных функций (внимания, памяти, речи и др.), функционального статуса и активности в повседневной жизни по сравнению с плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция ривастигмина из пластыря трансдермального происходит медленно. После применения первой дозы препарата время достижения определяемой концентрации ривастигмина составляло 0,5-1 час. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме

достигается через 10-16 часов. После достижения $C_{\max}$ концентрация в плазме крови медленно снижается в оставшийся 24-часовой период применения препарата.

Равновесная концентрация ривастигмина в плазме крови после замены использованного пластыря трансдермального на новый медленно снижается в среднем в течение приблизительно 40 минут, пока абсорбция действующего вещества из вновь наклеенного пластыря трансдермального не начинает преобладать над элиминацией. После чего плазменная концентрация ривастигмина начинает медленно подниматься и вновь достигает максимума приблизительно через 8 часов. В равновесном состоянии самая низкая концентрация составляет примерно 50 % от максимальной, в противоположность пероральному применению, при котором между приемами очередной дозы концентрация в плазме фактически равна нулю. Сходные временные характеристики плазменной концентрации ривастигмина наблюдались при применении пластыря трансдермального, в диапазоне доз от 4,6 мг/24 ч до 13,3 мг/24 ч. Несмотря на то, что экспозиция ($C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) ривастигмина очевидно меньше, чем при пероральном применении, ее повышение прямо пропорционально увеличению дозировки препарата.

При увеличении дозировки препарата с 4,6 мг/24 ч до 9,5 мг/24 ч отмечалось повышение $C_{\max}$ и AUC ривастигмина в 2,6 раз, при повышении до 13,3 мг/24 ч – в 4,9 раз.

Относительная разница между максимальной и минимальной концентрациями ривастигмина (индекс колебания, ИК) ($(C_{\max} - C_{\min}) / C_{\text{avg}}$) при применении ривастигмина в форме пластыря трансдермального составляла 0,58 для дозировки 4,6 мг/24 ч, 0,77 для дозировки 9,5 мг/24 ч, 0,72 для дозировки 13,3 мг/24 ч, что значительно меньше, чем при пероральном применении (ИК от 3,96 для дозировки 6 мг/сутки и 4,15 для дозировки 12 мг/сутки).

Количество ривастигмина, высвобождающееся в течение 24 часов из пластыря трансдермального (доза в мг на 24 часа), не эквивалентно пероральному применению такой же дозы ривастигмина в капсулах (оценка проводилась по экспозиции ривастигмина в плазме крови в течение 24 часов).

Ривастигмин в форме пластыря трансдермального в дозировке 9,5 мг/24 ч эквивалентен применению капсул ривастигмина для приема внутрь в дозе 6 мг 2 раза в сутки (12 мг в день).

При непосредственном сравнении применения 1 дозы пластыря трансдермального и капсул для приема внутрь ривастигмина межсубъектная вариабельность $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ ривастигмина составляла 43 % и 49 % для пластыря трансдермального и 74 % и 103 % для капсул, соответственно. При многократном применении и достижении равновесного состояния межпопуляционная вариабельность $C_{\max}$ и AUC₀₋₂₄ ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера была так же значительно ниже для трансдермального пластыря по сравнению с капсулами для приема внутрь: 45 % и 43 % для пластыря трансдермального и 71 % и 73 % для капсул, соответственно.

У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа отмечена четкая связь между массой тела и равновесной концентрацией ривастигмина и метаболита NAP266-90. У пациентов с деменцией альцгеймеровского типа и массой тела 35 кг равновесная концентрация ривастигмина увеличивалась приблизительно в 2 раза по сравнению с пациентами с массой тела 65 кг; в то время как для пациентов с массой тела 100 кг отмечалось снижение

равновесной концентрации приблизительно в 2 раза. Влияние массы тела на экспозицию ривастигмина является особенно важным для пациентов с очень низкой массой тела при увеличении дозы препарата.

Ривастигмин хорошо высвобождался из пластыря трансдермального в течение 24-часового периода аппликации – на кожу (около 50 % от содержания препарата). Наибольший показатель AUC_{∞} ривастигмина и метаболита NAP266-90 отмечался при наклеивании пластыря трансдермального на верхнюю половину спины, грудной клетки или на плечо, AUC_{∞} снижался примерно на 20-30 % при наклеивании на область живота и бедра.

Не наблюдалось существенной кумуляции ривастигмина или метаболита NAP226-90 в плазме крови у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера. За исключением того, что плазменная концентрация ривастигмина при втором применении препарата была выше, чем в первые сутки.

Распределение

Ривастигмин слабо связывается с белками плазмы крови (около 40 %), легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Кажущийся объем распределения составляет 1,8-2,7 л/кг.

Биотрансформация

Ривастигмин быстро и в значительной степени метаболизируется с периодом полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) около 3,4 часа после удаления пластыря трансдермального. Элиминация ограничивалась степенью абсорбции ривастигмина (flip-flop кинетика), что объясняет увеличение $T_{1/2}$ после использования пластыря трансдермального (3,4 часа) по сравнению с пероральным или внутривенным введением (1,4 и 1,7 часа соответственно) ривастигмина. Метаболизм ривастигмина происходит главным образом путем гидролиза холинэстеразой с образованием декарбамилированного метаболита (NAP226-90), который *in vitro* продемонстрировал минимальную 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 в минимальной степени вовлечены в метаболизм ривастигмина. Общий плазменный клиренс ривастигмина составляет около 130 л/ч после внутривенного введения в дозе 0,2 мг и снижается до 70 л/ч после внутривенного введения 2,7 мг, который согласуется с нелинейным, обратно пропорциональным характером фармакокинетики ривастигмина вследствие его элиминации по мере насыщения.

Соотношение AUC метаболита к исходному веществу составляло 0,7 для пластыря трансдермального против 3,5 при применении капсул для приема внутрь, что указывает на меньшую интенсивность метаболизма после кожного применения. Образование меньшего количества метаболита NAP226-90 обусловлено отсутствием пресистемного метаболизма (эффекта «первого прохождения» через печень).

Элиминация

Ривастигмин выводится, главным образом, почками в виде метаболитов; в неизмененном виде в моче почти не обнаруживается. Через 24 часа после приема выводится более 90 % дозы. С калом выводится менее 1 % дозы.

Почечная недостаточность

Изучение применения ривастигмина в форме пластыря трансдермального у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании популяционного анализа не было установлено явного влияния клиренса креатинина на равновесные концентрации ривастигмина или его метаболита в плазме крови. У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Изучение применения ривастигмина в форме пластыря трансдермального, у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести после перорального применения ривастигмина отмечалось увеличение $C_{\max}$ примерно на 60 % и AUC более чем в 2 раза 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.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов с болезнью Альцгеймера при применении препарата не было выявлено изменений экспозиции ривастигмина, связанных с возрастом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

РИСТИМИН, 4,6 мг/24 ч, пластырь трансдермальный

Адгезивный слой: полиакрилатный адгезив, α -токоферол.

Подложка: полиэтилентерефталат пигментированный алюминизированный.

Защитная пленка: полиэтилентерефталатная силиконизированная.

РИСТИМИН, 9,5 мг/24 ч, пластырь трансдермальный

Адгезивный слой: полиакрилатный адгезив, α -токоферол.

Подложка: полиэтилентерефталат пигментированный алюминизированный.

Защитная пленка: полиэтилентерефталатная силиконизированная.

РИСТИМИН, 13,3 мг/24 ч, пластырь трансдермальный

Адгезивный слой: полиакрилатный адгезив, α -токоферол.

Подложка: полиэтилентерефталат пигментированный алюминизированный.

Защитная пленка: полиэтилентерефталатная силиконизированная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (саше).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 пластырю в саше из многослойного комбинированного материала. По 30 саше вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»

119034, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники, пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. 1/2

Тел.: +7 (495) 230-07-20

Адрес электронной почты: info@endotech-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Эндокринные технологии»

119034, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники, пер. Турчанинов, д. 6, стр. 2, помещ. 1/2

Тел.: +7 (495) 230-07-20

Адрес электронной почты: info@endotech-pharm.ru

Республика Армения

ЗАО «Фарматек»

0064, г. Ереван, ул. Раффи, д. 111

Тел.: +374 010 741410, +374 94 250568

Адрес электронной почты: rima@pharmatech.am

Республика Беларусь

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +37529-55-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +7 (727) 269 54 59, +7 701 217 2457

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева д. 42, пав. 23, оф. 202

Тел.: +996 555262680; +996 559 552 566

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РИСТИМИН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.