

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

Ривастигмин Канон, 1,5 мг, капсулы.

Ривастигмин Канон, 3 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ривастигмин

Ривастигмин Канон, 1,5 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит ривастигмина тартрат 2,4 мг (эквивалентно ривастигмина 1,5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат (см. раздел 4.3, 4.4.).

Ривастигмин Канон, 3 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит ривастигмина тартрат 4,8 мг (эквивалентно ривастигмина 3 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат (см. раздел 4.3, 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Ривастигмин Канон, 1,5 мг, капсулы.

Капсулы твердые желатиновые. Корпус и крышка желтого цвета.

Ривастигмин Канон, 3 мг, капсулы.

Капсулы твердые желатиновые. Корпус и крышка темно-желтого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

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

Препарат Ривастигмин Канон показан к применению у взрослых в возрасте с 18 лет для симптоматического лечения:

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

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Препарат Ривастигмин Канон следует принимать внутрь 2 раза в сутки, во время завтрака и ужина. Начальная доза составляет 1,5 мг 2 раза в сутки. При применении препарата у пациентов, особенно чувствительных к воздействию холинергических препаратов, лечение

следует начинать с дозы 1 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 3,0 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 явления, а именно, тошнота, рвота, боли в животе, снижение аппетита или снижение массы тела, наблюдающиеся во время лечения, могут уменьшиться после пропуска одной или нескольких доз препарата. Если нежелательные явления сохраняются, суточную дозу препарата следует снизить до предыдущей хорошо переносимой дозы или прекратить прием препарата.

Поддерживающая доза составляет от 3 мг до 6,0 мг 2 раза в сутки. С целью достижения наилучшего терапевтического эффекта, дозу препарата следует сохранять на максимальном, хорошо переносимом уровне. Эффективность препарата при длительности применения более 6 месяцев не установлена.

Максимальная суточная доза составляет 6,0 мг 2 раза в сутки.

Поддерживающее лечение может быть продолжено, пока сохраняется терапевтический эффект. 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.

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 побочных реакций (например, тяжелой рвоты). Постепенное увеличение дозы проводят ступенчато, как описано выше.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Режим дозирования препарата Ривастигмин Канон у лиц пожилого возраста не отличается от вышеописанного.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекции режима дозирования препарата не требуется. Вследствие увеличения экспозиции препарата у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести рекомендовано тщательно подбирать дозу ривастигмина из-за возможного повышенного риска развития дозозависимых нежелательных явлений.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. Вследствие увеличения экспозиции препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендовано тщательно подбирать дозу ривастигмина из-за возможного повышенного риска развития дозозависимых нежелательных явлений. Применение ривастигмина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести возможно под тщательным контролем медицинского персонала, исследований у пациентов данной категории не проводилось.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Ривастигмин Канон у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Капсулу проглатывают целиком во время завтрака и ужина.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Контактный аллергический дерматит в анамнезе, возникший на фоне применения трансдермальной терапевтической системы с ривастигмином.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Имеются сообщения об удлинении интервала QT на электрокардиограмме, а также о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, получающих терапию ингибиторами холинэстеразы (ривастигмина). Ривастигмин может вызвать брадикардию, которая представляет собой фактор риска возникновения тахикардии типа «пируэт» преимущественно у пациентов с факторами риска. В связи с этим, ривастигмин следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT, у пациентов, с повышенным риском развития тахикардии типа «пируэт»; например, при декомпенсированной сердечной недостаточности, недавно перенесенном инфаркте миокарда, брадиаритмии, гипокалиемии или гипомагниемии, 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 так же потребоваться клинический мониторинг (см.раздел 4.5).

Холинергическая стимуляция может повышать секрецию соляной кислоты в желудке, приводить к усилению обструкции мочевыводящих путей и обострению судорожного синдрома, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Ривастигмин Канон у пациентов, предрасположенных к этим состояниям.

Препарат Ривастигмин Канон, так же, как и другие холиномиметики, следует с осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

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

Принимая во внимание фармакодинамические свойства ривастигмина, его не следует применять одновременно с другими холиномиметическими препаратами.

Особые указания

Расстройства пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота и диарея, могут возникнуть в начале лечения и/или при увеличении дозы препарата, и могут купироваться при уменьшении дозы. В противном случае, лечение препаратом Ривастигмин Канон следует отменить. Пациентам, у которых развились признаки дегидратации, вследствие продолжительной диареи или рвоты, рекомендовано внутривенное введение жидкости и снижение дозы, вплоть до отмены 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 из-за развития нежелательных явлений.

Как и при применении других холиномиметиков, при применении ривастигмина возможно развитие обструкции мочевыводящих путей, а также возникновение или увеличение выраженности экстрапирамидных расстройств. При применении ривастигмина у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона отмечалось увеличение выраженности двигательных нарушений (особенно тремора).

После увеличения дозы препарата Ривастигмин Канон 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. Необходимо регулярно оценивать состояние пациентов для выявления данных нежелательных явлений.

Кожные реакции

Кожные реакции, возникающие на фоне применения трансдермальной терапевтической системы (ТТС) с ривастигмином, как правило, были легкой или умеренной степени выраженности. Эти реакции не являются показателем сенсibilизации пациента к ривастигмину. Тем не менее, на фоне применения ривастигмина ТТС может возникнуть аллергический контактный дерматит. При развитии у пациентов контактного аллергического дерматита на фоне применения ривастигмина 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 ривастигмина 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 Противопоказания).

В пострегистрационном периоде были получены данные о развитии у некоторых пациентов распространенного аллергического дерматита при применении ривастигмина, независимо от способа применения (внутрь или трансдермально). В таких случаях лечение препаратом следует полностью отменить (см. раздел Противопоказания).

Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о возможности развития соответствующих кожных реакций на фоне применения ривастигмина.

Вспомогательные вещества

Препарат Ривастигмин Канон содержит краситель солнечный закат, который может вызывать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействия 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, маловероятно.

Лекарственные средств, 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) (см. раздел 4.4).

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, оксибутинаина, толтероидина).

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.

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 явления 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 курящих пациентов.

Взаимодействие с наиболее часто применяемыми препаратами

У здоровых добровольцев фармакокинетического взаимодействия между ривастигином 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.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

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 Ривастигмин Канон 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 фертильность у людей. 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

Ривастигмин Канон оказывает слабое 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 механизмами. У пациентов, получающих терапию ривастигмином, возможно развитие головокружения и сонливости, особенно в начале лечения или при изменении дозы препарата. Способность пациента с деменцией, находящегося на лечении препаратом Ривастигмин Канон, управлять транспортным средством и/или механизмами, должна регулярно оцениваться лечащим врачом.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Наиболее часто сообщалось о нежелательных явлениях 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.

Классификация побочных реакций по частоте развития: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Ниже указаны нежелательные реакции, развивающиеся у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа (вероятная болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера, получавших терапию ривастигмином.

Инфекционные и инвазии: очень редко - инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения метаболизма и питания: часто - снижение массы тела.

Психические нарушения: часто - агитация, спутанность сознания, кошмарные сновидения, тревога; нечасто - бессонница, депрессия; очень редко - галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, часто - головная боль, сонливость, тремор; нечасто - обморок; редко - судорожные приступы; очень редко - экстрапирамидные симптомы (включая ухудшение течения сопутствующей болезни Паркинсона).

Нарушения со стороны сердца: редко - стенокардия, инфаркт миокарда; очень редко - аритмия (брадикардия, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, тахикардия).

Нарушения со стороны сосудов: очень редко - повышение артериального давления (АД).

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто - тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита;

часто - боли в животе и диспепсия; редко - язва желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко - кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), панкреатит, тяжелая рвота, приводящая к разрыву пищевода.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - нарушения лабораторных показателей функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - гипергидроз; редко - сыпь, зуд.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - повышенная утомляемость и астения, общее недомогание; нечасто - падения.

Прочие особые популяции

Ниже указаны нежелательные реакции, развивающиеся у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, получавших терапию ривастигином.

Психические нарушения: часто - бессонница, тревога, беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - тремор; часто - головокружение, сонливость, головная боль, ухудшение течения болезни Паркинсона, брадикардия, дискинезия, гипокинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса»; нечасто - дистония.

Нарушения со стороны сердца: часто - брадикардия; нечасто - фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто - тошнота, рвота; часто - диарея, боль в животе и диспепсия, повышенное слюноотделение, снижение аппетита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - повышенное потоотделение.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - падения; часто - дегидратация, повышенная утомляемость и астения, нарушения походки.

Помимо вышеописанных нежелательных реакций при применении ривастигина в форме капсул, у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона, в ходе 76-недельного клинического исследования наблюдались следующие нежелательные явления: часто - повышение артериального давления, снижение артериального давления.

При применении препаратов ривастигина в форме капсул в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о следующих нежелательных явлениях: частота неизвестна - дегидратация, агрессия, беспокойство, экстрапирамидные расстройства у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, синдром слабости синусового узла, гепатит, распространенный аллергический дерматит.

При применении ривастигина ТТС получены сообщения о следующих нежелательных явлениях: часто - недержание мочи; нечасто - нарушение мозгового кровообращения, делирий, психомоторное возбуждение; редко - эритема, крапивница, образование волдырей, аллергический дерматит.

При применении препаратов ривастигина в клиническом исследовании у пациентов с

деменцией при болезни Паркинсона наблюдались следующие нежелательные явления, 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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.

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 вазотонический 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 Ривастигмин Канон 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 внутривенно применен атропин до клинического эффекта. Применение скополамина в качестве антидота не рекомендовано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики, препараты для лечения деменции, ингибиторы холинэстеразы.

Код АТХ: N06DA03

Механизм действия

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. Ривастигмин может оказывать положительное действие при снижении когнитивных функций, связанных с дефицитом ацетилхолина, в частности, при деменции, ассоциированной с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Кроме того,

существуют доказательства того, что ингибирование холинэстераз может замедлять образование фрагментов белкового предшественника бета-амилоида, принимающего участие в амилоидогенезе, и, таким образом, замедлять формирование амилоидных бляшек, являющихся одним из главных патологических признаков болезни Альцгеймера.

Ривастигмин взаимодействует с ферментом-мишенью, с образованием ковалентной связи, что ведет к временной инактивации фермента. 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 ривастигмином 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 ривастигмина сохранялся на протяжении 12 месяцев терапии (максимальный изученный период).

Клиническая эффективность и безопасность

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.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Ривастигмин Канон у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

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 цереброспинальной жидкости 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 в основном почками, в виде метаболитов, в неизменном 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.

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 (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.

Дети

Фармакокинетика Ривастигмин Канон у пациентов в возрасте младше 18 лет не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности многократных доз на крысах, мышах и собаках показали усиление фармакологического действия ривастигмина. Токсичности для органов-мишеней не наблюдалось.

Ривастигмин не проявлял мутагенных свойств в стандартной панели тестов *in vitro* и *in vivo*, за исключением теста на хромосомные aberrации в периферических лимфоцитах человека в дозе, в 104 раза превышающей максимально допустимую клиническую концентрацию. В микроядерном тесте *in vivo* ривастигмин показал отрицательный результат. Его основной метаболит NAP226-90 также не демонстрировал генотоксического потенциала.

В исследованиях на мышах и крысах при введении максимальной переносимой дозы не было обнаружено доказательств канцерогенности несмотря на то, что концентрации ривастигмина и его метаболитов были ниже, чем у человека. При расчете на площадь поверхности тела концентрация ривастигмина и его метаболитов была приблизительно

эквивалентна максимальной рекомендованной дозе для человека в 12 мг/сутки.

У животных ривастигмин проникает через плаценту и выделяется с молоком. Пероральное введение ривастигмина беременным крысам и кроликам не выявило тератогенного потенциала. Не наблюдалось влияния ривастигмина на фертильность или репродуктивный потенциал самцов и самок крыс, а также их потомства.

При нанесении ривастигмина на глаз кролика отмечались умеренно раздражение роговицы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) низкозамещенная;

Магния стеарат;

Просолв SMCC HD90 (целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %;

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102).

Состав капсулы твердой желатиновой для Ривастигмин Канон, 1,5 мг, капсулы:

Корпус:

Желатин;

Титана диоксид;

Краситель хинолиновый желтый;

Краситель солнечный закат.

Крышка:

Желатин;

Титана диоксид;

Краситель хинолиновый желтый;

Краситель солнечный закат.

Состав капсулы твердой желатиновой для Ривастигмин Канон, 3 мг, капсулы:

Корпус:

Желатин;

Титана диоксид;

Крышка:

Желатин;

Титана диоксид;

Краситель железа оксид желтый.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка

- по 7, 10, 14 или 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной (ПВХ)/ поливинилиденхлоридной (ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

- по 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 или 120 капсул в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

Вторичная упаковка

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 капсул или по 1, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, или по 1, 2, 4, 6, 8 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул, или по 1, 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 капсул, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Закрытое акционерное общество "Канонфарма продакшн" (ЗАО "Канонфарма продакшн")

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Телефон: +7 (495) 897-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Закрытое акционерное общество "Канонфарма продакшн" (ЗАО "Канонфарма продакшн")

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Телефон: +7 (495) 897-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20037
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003388)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 11 октября 2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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